



Université Claude Bernard



Lyon 1

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **27 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BRIZUELA MADRID Leyre**

Titre de la thèse : « *La voie métabolique de la sphingosine 1-phosphate comme cible thérapeutique dans la calcification pathologique* »

Résumé



Depuis mon recrutement en **septembre 2013**, je développe principalement une thématique de recherche portant sur **le rôle du métabolisme sphingolipidique dans la calcification pathologique**. Dans cette thématique on peut distinguer deux projets. Le premier projet de recherche est dédié à l'étude de **l'implication du métabolisme de la sphingosine 1-phosphate, un lipide bioactif, dans les spondylarthrites (SpA)**. La SpA est une affection des articulations, inflammatoire et chronique, qui fait partie d'un ensemble de maladies regroupées sous le nom de spondylarthropathies. La SpA est l'une des pathologies rhumatologiques les plus courantes, la seconde après la polyarthrite rhumatoïde. La physiopathologie de la SpA fait toujours débat et nous souhaitons mieux comprendre le développement de la maladie, en particulier les mécanismes d'ossification de l'enthèse. De nombreuses études montrent que la voie métabolique de la S1P représente un facteur important dans l'homéostasie du microenvironnement osseux. Par ailleurs, la voie métabolique de la S1P a été impliquée récemment dans des physiopathologies ostéoarticulaires, principalement la polyarthrite rhumatoïde et l'osteoarthrite. Nous avons plusieurs modèles d'étude, notamment des cultures primaires murines des cellules de l'enthèse (ostéoblastes, chondrocytes et ténocytes) ainsi que des modèles *ex-vivo* d'enthèse murine. Nous mettons en place actuellement un modèle murin de SpA.

Le deuxième projet de recherche dans cette thématique est centré sur l'étude d'une autre calcification pathologique, **la calcification vasculaire (CV), et le possible rôle du métabolisme du sphingolipide S1P** dans son développement. Les CV sont des dépôts de cristaux de phosphate de calcium dans la paroi des vaisseaux. Elles surviennent dans l'athérosclérose, le diabète ou l'insuffisance rénale chronique (IRC). La CV est un processus actif de formation osseuse par des cellules locales qui se trans-différencient et deviennent calcifiantes. La S1P a un rôle crucial dans la régulation de l'homéostasie osseuse et dans le système cardiovasculaire. Nous souhaitons mieux comprendre la physiopathologie des CV, notamment dans l'IRC, démontrer le lien avec la S1P ainsi qu'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques liées au métabolisme de la S1P pour la prévention et le traitement des CV. Nous avons à notre disposition plusieurs modèles d'étude, notamment des lignées cellulaires, des modèles *ex-vivo* (calcification d'aorte) et des modèles animaux d'IRC qui génèrent des CV.

Parallèlement à cette grosse thématique de recherche centrée sur l'importance du métabolisme sphingolipidique dans la calcification ectopique je développe un projet sur **le rôle de la voie métabolique de la PLD (PLD) dans la physiopathologie du CaP**. Le CaP est le 4ème cancer le plus fréquent tout sexe confondu et le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme. Il métastase dans 80% des cas en un seul site détectable : l'os. La PLD catalyse l'hydrolyse de la phosphatidylcholine, pour générer de la choline et de l'acide phosphatidique. Il existe 6 isoformes chez les mammifères (PLD1-6). Les isoformes identifiées comme jouant un rôle dans le cancer, sont la PLD1 et la PLD2. Des travaux réalisés dans notre équipe avec des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques ou des ARN d'interférence ont établi un rôle majeur de la PLD1 et la PLD2 dans plusieurs étapes de la progression tumorale dans des lignées cellulaires prostatiques. Actuellement nous analysons l'implication de la PLD2 exosomale dans la métastase osseuse liée au CaP. Nous travaillons avec différentes lignées prostatiques non-tumorales (WPMY-1) et tumorales avec différentes degrés d'agressivité (LNCaP<C4-2B<PC-3). Dans le futur, nous envisageons de valider nos résultats sur des modèles *in vivo* ainsi que d'analyser des échantillons d'origine humaine.