

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT (Arrêté du 26 août 2022 modifiant l'arrêté du 25 mai 2016)

Madame Léa RÉTHORÉ

candidate au diplôme de Doctorat de l'Université d'Angers, est autorisée à soutenir publiquement sa thèse

le 22/05/2023 à 14h00

UFR Santé

Département Médecine

Amphithéâtre Ambroise Paré

28, rue Roger Amsler

49045 ANGERS CEDEX 1

sur le sujet suivant :

Mécanotransduction endothéliale *in vitro* : Recherche de signatures protéiques en condition de flux physiologique et pathologique et mise en évidence de l'implication de la sous-unité Nav β 3

Directeur de thèse : **Monsieur Daniel HENRION**

Composition du jury :

Monsieur Daniel HENRION, Directeur de Recherche Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Claire LEGENDRE, Maître de Conférences Université d'Angers, Co-encadrante

Monsieur Christian LEGROS, Professeur des Universités Université d'Angers, Co-directeur de thèse

Madame Valérie NIVET-ANTOINE, PU-PH Université Paris Cité, Rapporteur

Madame Claire PEGHAIRE, Maître de Conférences Université de Bordeaux, Examineur

Monsieur Jean-François QUIGNARD, Professeur des Universités Université de Bordeaux, Examineur

Monsieur Sébastien ROGER, Professeur des Universités Université de Tours, Rapporteur

Résumé de la thèse

Les cellules endothéliales (CE) sont le chef d'orchestre de l'homéostasie vasculaire et la dysfonction endothéliale est responsable du développement de nombreuses pathologies cardiovasculaires dont l'athérosclérose. Le stimulus clé pour la fonction endothéliale est la contrainte de cisaillement engendrée par le flux sanguin. Une partie de mon travail de thèse a consisté à identifier de nouvelles protéines signatures d'un flux physiologique athéroprotecteur ou d'un flux pathologique athéropone, par une analyse du protéome total de CE exposées à un shear stress laminaire physiologique ou à un shear stress oscillatoire pathologique. Nous avons ainsi identifié deux nouvelles protéines : l'éphrine B1 et la pentraxine 3 dont les expressions sont respectivement régulées positivement et négativement par le flux physiologique mais dont les rôles dans la mécanotransduction restent à être explorés. Mon travail de thèse a également permis de mettre en évidence l'implication de la sous-unité Nav β 3, sous-unité auxiliaire des canaux Na⁺ dépendants du potentiel, dans les CE en réponse à un shear stress. Après avoir montré que son expression est régulée positivement par un flux laminaire physiologique uniquement, nous avons montré que Nav β 3 a un rôle dans l'alignement des CE au flux. Nous avons identifié un nouveau partenaire de Nav β 3, mTOR, qui suggère un rôle de Nav β 3 dans l'autophagie endothéliale en réponse à un flux laminaire, mécanisme clé de la fonction endothéliale physiologique. Ces résultats identifient donc Nav β 3 comme nouvel acteur athéroprotecteur de la mécanotransduction endothéliale *in vitro*. L'ensemble de ce travail de thèse a permis de positionner la sous-unité Nav β 3 comme nouvel acteur dans la mécanotransduction de la CE, et de révéler de nouvelles protéines caractéristiques d'un flux physiologique ou pathologique dans l'optique d'une meilleure compréhension des mécanismes athérogéniques.