

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

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

Madame Nolwenn BOUNAIX

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

le 13/12/2024 à 14h00

**Institut de Cancérologie de l'Ouest
Amphithéâtre
15, rue André Boquel
49055 ANGERS**

sur le sujet suivant :

Repositionnement thérapeutique de molécules pharmacologiques dans les maladies mitochondriales : Impact et mécanisme d'action

Directeur de thèse : **Monsieur Vincent PROCCACIO**

Composition du jury :

Monsieur Stéphane ALLOUCHE, PU-PH Université de Caen Normandie, Rapporteur

Madame Sylvie BANNWARTH, PU-PH CHU de Nice, Rapporteur

Madame Valérie DESQUIRET-DUMAS, Ingénieure hospitalier PhD HDR CHU d'Angers, Examinatrice

Monsieur Guy LENAERS, Directeur de Recherche CNRS Université d'Angers, Examineur

Monsieur Vincent PROCCACIO, PU-PH Université d'Angers, Directeur de thèse

Madame Déborah TRIBOUILLARD-TANVIER, Chargée de Recherche CNRS Université de Bordeaux, Examinatrice

Monsieur Olivier BARIS, Chargé de Recherche CNRS HDR Université d'Angers, Membre Invité

Madame Céline BRIS, MCU-PH Université d'Angers, Membre Invité

Résumé de la thèse

Les maladies mitochondriales (MM) liées à un déficit du complexe I de la chaîne respiratoire représente 30% des MM. Elles peuvent être responsables de nombreuses atteintes touchant principalement les tissus consommateurs d'énergie comme cerveau, cœur et muscle. Le complexe I comporte 44 sous-unités incluant en particulier la sous-unité clé NDUFV1 qui a fait l'objet de cette étude. Le développement d'une médecine mitochondriale est également fortement compromis par l'absence de thérapies efficaces. Dans un 1er temps, un des objectifs de ce travail a été de mieux comprendre les pathologies liées à NDUFV1, avec la mise en évidence des hotspots de mutations au sein de domaines clés de cette sous-unité NDUFV1. Des modèles in vitro à l'aide de différents modèles cellulaires, lignées cellulaires mutantes NDUFV1 mais également à partir de cardiomyocytes NDUFV1 différenciés à partir de cellules souches induites ont permis de caractériser la dysfonction mitochondriale de sévérité variable. Une réduction de l'activité et assemblage du complexe I, une perturbation de la dynamique mitochondriale associée à une surproduction de ROS oxydant et phénomènes inflammatoires ont pu être mis en évidence. Dans un 2e temps, il a été entrepris un criblage de molécules visant à compenser la dysfonction mitochondriale utilisant des organismes simples notamment un modèle champignon *Podospora Anserina* portant une mutation pour le gène *nuo-51A357V* homologue de NDUFV1. Ce travail a permis de sélectionner 2 médicaments candidats Alvérine et Ebselen. L'exposition des modèles cellulaires NDUFV1 ou cardiomyocytes mutants a confirmé l'efficacité de ces molécules. Ces molécules ont permis une restauration des principaux paramètres mitochondriaux, incluant respiration mitochondriale, réduction de la production de ROS mais aussi des marqueurs de l'inflammation, mécanismes clefs de la maladie. La poursuite de cette étude avec un nouveau modèle murin NDUFV1 pourrait confirmer l'efficacité de ces molécules et la mise en place d'essais cliniques pour ces MM.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE