



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Ribal AL-MAWLA**

Titre de la thèse : « Modulation pharmacologique de la fuite calcique du réticulum sarcoplasmique au sein de cardiomyocytes soumis à l'hypoxie/réoxygénation »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

CONTEXTE: Au cours de l'infarctus du myocarde, l'homéostasie du calcium entre le réticulum sarcoplasmique (SR), les mitochondries et le cytosol est altérée chez les cardiomyocytes (CM) et conduit à la mort cellulaire. Les canaux de fuite de calcium sont considérés comme des régulateurs clés de l'homéostasie calcique réticulaire. Le translocon (TLC), un composant majeur de la machine de la traduction protéique, est un important canal de fuite calcique réticulaire.

METHODES: Par des moyens optiques, nous avons d'abord évalué l'organisation spatiale et la fonction du TLC dans le SR de souris adultes CM. Dans un second temps, nous avons interrogé si et comment la modulation pharmacologique TLC pourrait réduire les lésions d'ischémie/reperfusion (I/R) cardiaque dans un modèle d'infarctus du myocarde de souris.

RÉSULTATS: Nos données montrent que le TLC est spécifiquement localisée dans le SR longitudinale des CM chez la souris adulte. Nous démontrons que la puromycine (activateur pharmacologique du TLC) induit une réduction partielle des réserves de calcium dans le SR longitudinale, alors que nous n'observons aucune altération des réserves de calcium dépendant du récepteur ryanodine dans le SR jonctionnelle. Le préconditionnement de la souris par la puromycine, soumis à un infarctus du myocarde, diminue significativement la zone d'infarctus de près de $30,9 \pm 6,3\%$. Ceci est corrélé à une diminution de l'activation des protéines pro-apoptotiques mitochondriales et à une augmentation d'un mécanisme de survie: l'autophagie. Nous avons également démontré que le préconditionnement de la

puromycine diminue la vitesse d'augmentation du calcium dans le cytosol du CM adulte pendant la durée de l'ischémie en corrélation avec la diminution de l'activation des calpains calciques.

CONCLUSIONS: Dans cette étude, nous avons caractérisé le TLC comme un canal de fuite spécifiquement situé dans le compartiment longitudinale du SR dans les CM de souris adultes. Nous avons constaté que l'activation pharmacologique de la TLC avant l'infarctus du myocarde exerce un effet de préconditionnement sur le myocarde sans altérer les réserves de calcium dépendant de la ryanodine. Dans l'ensemble, ces résultats mettent l'accent sur les connaissances actuelles sur la dualité entre le SR jonctionnelle et le SR longitudinale et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.