



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **15 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **MUTHER Charlotte**

Titre de la thèse : « MicroARNs et vieillissement épidermique : identification et exploration fonctionnelle de nouvelles cibles anti-âge »

Résumé



Les microARNs sont de petits ARN non codants régulant négativement l'expression génique au niveau post-transcriptionnel. Ils interviennent dans de nombreux processus biologiques et leur rôle dans la régulation de l'homéostasie cutanée est clairement démontrée. Cependant, leur fonction durant le vieillissement épidermique n'a jamais été étudiée. Nous avons donc réalisé une analyse exhaustive du miRnome épidermique durant son vieillissement afin d'identifier les microARNs différentiellement exprimés avec l'âge dans ce tissu. Plusieurs microARNs significativement modulés dans des kératinocytes âgés, nous ont permis d'établir une signature du vieillissement épidermique. Parmi eux, les deux brins du microARN miR-30a sont induits dans les épidermes âgés. La construction d'un lentivirus permettant la surexpression stable et inductible de ce microARN a facilité son étude fonctionnelle dans un modèle organotypique d'épiderme reconstruit. Nous avons observé que la surexpression de ce microARN dans un modèle de culture tridimensionnelle induit un phénotype épidermique présentant des similitudes avec celui observé durant son vieillissement chronologique et caractérisé par une forte altération de la différenciation des kératinocytes, par une perturbation de sa fonction barrière et par une augmentation de l'abondance des cellules apoptotiques. Ce projet de thèse a permis l'identification de 3 cibles directes de miR-30a dans les kératinocytes. Il s'agit de LOX, codant pour la lysyl oxydase qui intervient dans la balance prolifération/différenciation des kératinocytes, d'AVEN, un inhibiteur de caspase et d'IDH1, codant pour l'isocitrate déshydrogénase, enzyme du métabolisme énergétique. Ainsi, ce projet de thèse a révélé un nouveau microARN acteur du vieillissement épidermique et a permis de mettre à jour de nouveaux mécanismes moléculaires expliquant certaines altérations phénotypiques observées dans l'épiderme avec l'âge.

MOTS CLES : microARN, épiderme, vieillissement, miR-30a, kératinocyte, peau, homéostasie épidermique