

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

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

Madame Christina SAHYOUN

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

le 05/12/2024 à 14h00

UFR Santé

Département Médecine

28 rue Roger Amsler

49045 ANGERS CEDEX 1

sur le sujet suivant :

Proteomic and pharmacological characterization of Montivipera species venoms: Identification of a novel vasorelaxant peptide from Montivipera bornmuelleri venom

Directeur de thèse : **Monsieur Christian LEGROS**

Composition du jury :

Monsieur Nicholas CASEWELL, Professeur Liverpool School for tropical medicine, UK, Examineur

Madame Mirna CHAHINE, Professeure Université de Balamand, Liban, Rapporteur

Monsieur Ziad FAJLOUN, Professeur des Universités Université Libanaise, Liban, Co-directeur de thèse

Monsieur Gérard LAMBEAU, Directeur de Recherche Université Côte d'Azur, Rapporteur

Madame Anne LANDREAU, Professeure des Universités Université d'Angers, Examinatrice

Monsieur Christian LEGROS, Professeur des Universités Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur César MATTEI, Maître de Conférences HDR Université d'Angers, Co-encadrant

Monsieur Denis SERVENT, Directeur de Recherche Université Paris Saclay, Examineur

Résumé de la thèse

L'hypertension est la principale cause de maladies cardiovasculaires et un facteur majeur de décès prématurés dans le monde. Malgré les traitements disponibles, seulement 21 % des patients parviennent à contrôler leur pression artérielle, ce qui souligne le besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques. Dans ce contexte, notre étude vise à identifier et caractériser de nouveaux médicaments antihypertenseurs. En effet, une baisse de la pression artérielle est observée après une morsure de serpent de la famille des Viperidae. Les molécules hypotensives présentes dans leurs venins induisent une vasorelaxation artérielle, réduisant ainsi la résistance vasculaire et la pression artérielle. Les vipères du genre *Montivipera*, originaires du Proche et Moyen-Orient, ont des venins encore peu étudiés et dont les effets vasorelaxants n'ont pas été explorés. De plus, certaines analyses protéomiques des venins de *Montivipera* sont incomplètes et leurs résultats varient d'une étude à l'autre. Ainsi, notre étude visait à caractériser pharmacologiquement les effets vasorelaxants des venins de *Montivipera* via la myographie sur fil. Un autre objectif était d'isoler le(s) composant(s) vasorelaxant(s) du venin de la vipère libanaise, *M. bornmuelleri*, par fractionnement bio-guidé. Nous avons également cherché à réaliser une analyse protéomique complète des venins suivants de *Montivipera* en protéomique shotgun : *M. bornmuelleri*, *M. bulgardaghica*, *M. albizona*, *M. xanthina* et *M. raddei*. Nos résultats ont montré que les venins de *Montivipera* induisaient des effets vasorelaxants importants sur les artères mésentériques isolées par différents mécanismes endothéliaux, suggérant la présence de molécules aux modes d'action variés. En utilisant une C18-HPLC, nous avons isolé une PLA2 du venin de *M. bornmuelleri* par présentant des effets vasorelaxants uniquement par des voies endothéliales. Mb-PLA2 comporte 121 acides aminés avec un poids moléculaire de 13 658,98 Da, déterminé par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Nous avons ensuite construit sa structure 3D par modélisation par homologie, révélant une organisation structurale conservée avec d'autres PLA2 du même groupe. Nous avons également montré que l'effet vasorelaxant de Mb-PLA2 impliquait les voies endothéliales NO et EDHF, suggérant que ses activités catalytiques et non catalytiques contribuent aux effets observés. Dans cette étude, nous avons également réalisé une analyse protéomique des venins de *Montivipera*. Nos résultats complètent les études précédentes, permettant de comparer les protéomes de venins entre ces espèces. Nous avons identifié, dans chaque venin de *Montivipera*, entre 129 et 179 protéines réparties en 17 à 19 familles, incluant des SVMP, des SVSP, des PLA2 et des sVEGF. Cette étude pose les fondations pour comprendre les manifestations cliniques des envenimations de ces espèces et guide le développement d'anti-venins spécifiques. Elle met aussi en lumière la complexité moléculaire et la diversité de ces venins, offrant des chimiothèques utiles pour la découverte de nouvelles molécules. En conclusion, notre étude a révélé l'hétérogénéité des molécules vasorelaxantes dans les venins de *Montivipera*. L'isolement de ces molécules pourrait fournir diverses isoformes pour explorer les voies vasorelaxantes. De plus, l'activité spécifique de Mb-PLA2 sur l'endothélium suggère un nouveau mode d'action pour cette classe de molécules, ouvrant la voie à des recherches supplémentaires, notamment l'identification de ses cibles moléculaires, en vue du développement de nouveaux traitements antihypertenseurs.

À AFFICHER DANS L'UFR 15 JOURS AVANT LA SOUTENANCE