

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

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

Monsieur Théophile THIBAULT

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

le 17/12/2024 à 14h00

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Amphithéâtre

15, rue André Boquel

49055 ANGERS

sur le sujet suivant :

Dynamique mitochondriale et mitophagie : cibles thérapeutiques dans les cardiopathies liées à l'instabilité génomique mitochondriale au cours du vieillissement ?

Directeur de thèse : **Monsieur Olivier BARIS**

Composition du jury :

Monsieur Olivier BARIS, Chargé de Recherche CNRS HDR Université d'Angers, Directeur de thèse

Monsieur Arnaud CHEVROLLIER, Professeur des Universités Université d'Angers, Examinateur

Madame Géraldine FARGE, Maîtresse de Conférences HDR Université Clermont Auvergne, Rapportrice

Monsieur Arnaud MOURIER, Chargé de Recherche CNRS Université de Bordeaux, Examinateur

Madame Delphine PRUNIER-MIREBEAU, PU-PH CHU d'Angers, Examinatrice

Madame Déborah TRIBOUILLARD-TANVIER, Directrice de Recherche INSERM Université de Bordeaux, Rapportrice

Résumé de la thèse

Les maladies cardiovasculaires sont la 1^{ère} cause de mortalité dans monde et l'on observe fréquemment, dans le cœur vieillissant, une mosaïque de quelques cellules dont la fonction mitochondriale est altérée au sein de nombreuses cellules saines, et qui pourrait jouer un rôle dans le vieillissement pathologique du cœur. Cette dysfonction résulte de l'instabilité de l'ADN mitochondrial (ADNmt), qui subit de nombreuses délétions lors du vieillissement. L'étude vise à déterminer l'impact de contrôles qualité mitochondriaux, la dynamique mitochondriale et la mitophagie, sur l'instabilité de cet ADNmt au cours du vieillissement, en les modulant dans le modèle murin K320E-TwinkleMyo, qui présente une accumulation accélérée de délétions de l'ADNmt dans le cœur et les muscles. Nous montrons que les souris K320E-TwinkleMyo présentent une mitophagie exacerbée en condition basale, et que l'haplo-insuffisance en protéine de fusion mitochondriale OPA1 entraîne un doublement du taux de cardiomyocytes déficients en activité mitochondriale dans ce modèle, sans altérer le taux de délétions de l'ADNmt, suggérant un rôle protecteur de la fusion mitochondriale qui pourrait se situer au niveau du contrôle des seuils critiques d'hétéroplasmie de l'ADNmt muté. Des traitements pharmacologiques avec deux molécules visant à stimuler la fusion et le renouvellement mitochondrial n'ont cependant pas permis de restaurer un phénotype cardiaque sain chez les souris K320E-TwinkleMyo, impliquant que de nouvelles recherches sont nécessaires pour comprendre ces phénomènes.