

Avis de Soutenance

Monsieur Farid EL OUFIR

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Effets de l'hypoxie et des facteurs physico-chimiques sur l'expression des récepteurs de l'adénosine

dirigés par Monsieur Régis GUIEU et Madame Giovanna MOTTOLA

Soutenance prévue le **lundi 30 juin 2025** à 14h00

Lieu : Faculté de Pharmacie de Marseille 27 boulevard Jean Moulin CS 30064 - 13385 Marseille CEDEX
05 FRANCE

Salle : de thèse de la faculté de pharmacie : RDC

Composition du jury proposé

M. Régis GUIEU	AMU - C2VN	Directeur de thèse
Mme Gabrielle SARLON	AMU - C2VN	Président
M. Jean Jacques RISSO	Centre Scientifique de MONACO (RCM)	Rapporteur
M. Nicolas VALLEE	Institut de Recherches Biomédicales des Armées	Rapporteur
Mme Giovanna MOTTOLA	APHM, AMU (C2VN)	Invitée

Mots-clés : dysoxie, profil adénoenergique, métabolisme des purines,,

Résumé :

L'adénosine est le principal effecteur du système adénoenergique, c'est un nucléoside ubiquitaire issu principalement de la déphosphorylation de l'ATP. Ce système contrôle le rythme cardiaque et la vasodilatation, notamment au niveau des artères coronaires, via l'activation de l'un de ses quatre récepteurs – A1, A2A, A2B, A3 qui sont couplés à une protéine G à 7 domaines transmembranaires. L'activation par l'adénosine des récepteurs A2A/B provoque une augmentation de la production d'AMPc, elle produit l'effet inverse sur les récepteurs A1 et A3. Il a été mis en évidence que dans certaines conditions physico-chimiques telles que la baisse de la pression partielle en oxygène, une acidification (baisse du pH - comme au cours de l'ischémie coronarienne) ... les propriétés des récepteurs A2A sont modifiées avec l'apparition des récepteurs de réserve, caractérisés par des modifications de la production d'AMPc et une baisse de la valeur de l'EC50. Par ailleurs, la fonction et l'expression des récepteurs de l'adénosine peuvent être modulées sur leur site orthostérique par de petites molécules (dont les ions). Ainsi, sachant que le sel est un agent hypertenseur et que la modulation du récepteur A2A impacte fortement la pression artérielle, nous avons émis l'hypothèse que le sel via l'ion sodium, pouvait modifier les propriétés des récepteurs A2A en modulant son expression et son affinité pour les agonistes. Lors de nos expériences, nous avons utilisé un anticorps monoclonal IgM dirigé contre le récepteur A2A. Cet anticorps est également un agoniste qui active le récepteur A2A ce qui permet de mesurer dans le même temps l'affinité (Kd) et l'activité (production d'AMPc - EC50). Nous avons également utilisé un agoniste de synthèse le CGS21680.

Les objectifs de la thèse étaient premièrement de comprendre l'effet du sodium sur l'expression et la fonction du récepteur de l'adénosine A2A, et deuxièmement, de développer un modèle d'hypoxie cellulaire afin d'étudier la réponse du système adénoenergique à des situations de baisse extrême de la pression partielle en oxygène. En première partie, les travaux s'articulent autour de l'effet du sodium sur l'expression et la fonction du récepteur de l'adénosine A2A. Dans un premier temps, nous avons démontré qu'il y a une augmentation significative de l'expression du récepteur A2A en milieu hypersodé. Nos résultats montrent également une forte augmentation de l'affinité agoniste-récepteur après une incubation des cellules mononuclées périphériques (PBMCs) dans un milieu hypersodé et contenant soit l'anticorps, soit le CGS21680 utilisés tous deux comme agonistes. Cette augmentation de l'affinité est moindre dans le cas d'une mise en compétition de l'agoniste avec le sel. Par ailleurs il existe une augmentation significative de l'activation d'A2AR (production d'AMPc) par les agonistes en milieu hypersodé, cet effet disparaît lorsque le sel est ajouté simultanément aux agonistes (en compétition). En deuxième partie de ma thèse, nous avons voulu développer un modèle fiable permettant d'étudier les effets de l'hypoxie in-vitro. Nous avons utilisé des PBMCs incubés en conditions hypoxiques après avoir « bullé » le milieu avec de l'azote pour faire baisser au maximum la pression partielle de l'oxygène dans le milieu. Nous avons observé des changements dans l'expression des récepteurs A2A, ainsi que dans la concentration de l'adénosine déaminase en hypoxie par rapport à la normoxie. Ces résultats préliminaires suggèrent donc que dans ce modèle cellulaire, il est possible de mimer l'hypoxie ce qui rend utile ce modèle pour étudier les différentes pathologies cardiovasculaires (notamment les maladies coronariennes ...). Nous n'avons pas pu observer l'apparition de récepteurs de réserve sans doute parce que leur temps d'apparition nécessite des cultures en conditions hypoxiques plus longues. En conclusion, le sodium et l'hypoxie semblent 2 agents modulateurs majeurs de la régulation du système adénoenergique.

LE DOYEN
Georges LEONETTI