

Avis de Soutenance

Madame Audrey IBRE

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Le rôle de la sénescence embryonnaire programmée dans la maturation des chambres ventriculaires cardiaques

dirigés par Monsieur Michel PUCEAT

Soutenance prévue le **vendredi 14 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Faculté de Médecine 27 Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille

Salle : Amphithéâtre GRISOLI

Composition du jury proposé


M. Michel PUCEAT	INSERM, Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN), Marseille	Directeur de thèse
M. Dmitry BULAVIN	INSERM, Institute for Research on Cancer and Aging (IRCAN), Nice	Rapporteur
Mme Lucille MIQUEROL	CNRS, Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM), Marseille	Examinatrice
Mme Jeanne MIALET-PEREZ	INSERM, Mitochondrial and Cardiovascular Physiopathology (MitoVasc laboratory), Angers	Examinatrice
Mme Catherine BADENS	Aix Marseille Université, Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN), Marseille	Président
M. Frédéric RELAIX	Université Paris Est Créteil, L'Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB, U955), Créteil	Rapporteur

Mots-clés : Sénescence embryonnaire, compaction, sécrétome, métabolisme, transition épithélio-mésenchymateuse, macrophages

Résumé :

La sénescence embryonnaire, identifiée en 2013, est un processus physiologique essentiel pour le bon développement de l'embryon, permettant l'élimination de structures embryonnaires transitoires. Bien que son rôle ait été exploré dans certains organes, elle n'a été que peu étudiée dans le cœur en développement uniquement dans la valvulogénèse. Dans le cadre de ce projet de thèse, nous avons étudié la sénescence embryonnaire dans le cœur, et en particulier son rôle dans la compaction des trabécules ventriculaires. Nous avons premièrement identifié la présence de cardiomyocytes sénescents dans le myocarde trabéculaire du cœur embryonnaire murin et humain. En combinant analyses cinétiques et séquençage d'ARN en cellule unique, nous avons caractérisé leur profil transcriptomique. Ces cellules présentent une signature proche de la sénescence adulte, sans

expression de p16. Leur apparition est régulée dans le temps et l'espace, et elles expriment des gènes codant pour des protéines du métabolisme, ainsi qu'un sécrétome (SASP) comprenant des facteurs capables d'agir sur les cellules avoisinantes. Nos résultats montrent que l'induction de la sénescence embryonnaire cardiaque est dépendante du changement métabolique glycolytique vers l'oxydation des acides gras. Dans des modèles murins présentant une persistance du métabolisme glycolytique (avec la délétion cardiaque de VHL), les cœurs montrent une hypertrabéculatation. Ces résultats suggèrent que le métabolisme oxydatif est un déclencheur de la sénescence via la modulation épigénétique levant la répression du complexe polycomb sur le gène Cdkn1a codant pour p21. Nous avons ensuite démontré que le SASP des cardiomyocytes sénescents influence leur microenvironnement : il induit la dédifférenciation, la prolifération et la migration des cardiomyocytes voisins par un mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse. Ce mécanisme permet la contribution à l'épaississement du myocarde compact des cellules voisines des cardiomyocytes sénescents. Enfin, nous avons observé que les macrophages sont finalement recrutés dans les trabécules, digérant les cellules sénescents et participant ainsi en partie à la régression de ces structures. En conclusion, nos travaux révèlent que la sénescence embryonnaire des cardiomyocytes est un mécanisme finement régulé, déclenché par le métabolisme oxydatif, et jouant un rôle clé dans la compaction cardiaque. Elle permet non seulement la reprogrammation paracrine des cellules avoisinantes via le SASP, mais aussi le recrutement de macrophages pour l'élimination d'une partie des trabécules. Cette meilleure compréhension du processus pourrait aider à clarifier les mécanismes de certaines cardiopathies congénitales, notamment celles associées à l'hypertrabéculatation.

LE DOYEN

Georges LEONETTI