

## Avis de Soutenance

Madame Léa TOURY

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Contribution des microARNs miR-140-5p / miR-140-3p et d'autres ARNs non codants à la physiopathologie de la Progeria de Hutchinson-Gilford*

dirigés par Monsieur Patrice ROLL et Madame Elise KASPI

Soutenance prévue le **jeudi 20 mars 2025** à 13h00

Lieu : 27 boulevard Jean Moulin Bâtiment Cerimed 13005 Marseille

Salle : Cerimed

### Composition du jury proposé

M. Patrice ROLL	Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Véronique PAQUIS	Institute for Research on Cancer and Aging	Rapporteuse
Mme Elise KASPI	Aix -Marseille Université	Co-directrice de thèse
M. Jean-Marc BRONDELLO	Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy	Rapporteur
Mme Corinne VIGOUROUX	Centre De Recherche scientifique Saint-Antoine	Examinatrice
M. Martin KRAHN	Aix Marseille Université	Président

**Mots-clés :** ARNs non codants, Progeria, microARN, vieillissement, stress oxydatif, cellules souches pluripotentes induites

### Résumé :

La Progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) est une maladie génétique rare causée par la production d'une lamine A anormale appelée progérine, qui s'accumule dans le noyau de la cellule où elle exerce une toxicité dose-dépendante. Cela entraîne une sénescence cellulaire prématurée contribuant au vieillissement accéléré des patients, les premiers symptômes apparaissant vers l'âge d'un an. La maladie s'aggrave avec le temps et conduit au décès vers l'âge de 14 ans. Les patients atteints de HGPS présentent de nombreux signes cliniques caractéristiques du vieillissement, notamment des raideurs articulaires, des lésions osseuses importantes et de l'athérosclérose. Nous avons identifié par séquençage haut débit (NGS), deux microARNs (miARNs) surexprimés provenant du même précurseur, les miR-140-5p et miR-140-3p, dans les fibroblastes dermiques de patients atteints de HGPS. En particulier, le miR-140-5p est connu pour cibler des gènes impliqués dans la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes, ainsi que dans la régulation du stress oxydatif par la voie NRF2. Afin d'étudier le rôle potentiel de ces miARNs dans la Progeria, nous avons utilisé divers modèles humains et murins. Ceux-ci comprennent la manipulation in vitro de ces miARNs par transfection de fibroblastes de patients et de témoins, la différenciation en chondrocytes et ostéoblastes de cellules souches mésenchymateuses (MSCs) provenant de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) de HGPS et de témoins, l'isolement de chondrocytes et d'ostéoblastes de souris nouveau-nées témoins et HGPS (modèle KI LmnaG609G/G609G), et la collecte de tissus

de ces souris à différents âges. Mes résultats mettent en évidence une altération de l'expression de NRF2 associée à la surexpression du miR-140-5p dans les fibroblastes HGPS, conduisant à une augmentation du stress oxydatif et à une inhibition de la fonction mitochondriale. Mes travaux montrent également une augmentation de l'expression des deux miARNs dans les VSMC isolées de l'aorte de jeunes souris HGPS (1 mois), alors que leur expression diminue dans l'aorte, le tissu adipeux et les os de souris HGPS très âgées (4 mois). Mes résultats suggèrent une contribution de la famille des miR-140 à la physiopathologie de la Progeria de Hutchinson-Gilford. La compréhension des mécanismes par lesquels ces deux miARNs exercent un contrôle épigénétique doit permettre d'améliorer significativement notre connaissance de la physiopathologie de la Progeria et potentiellement d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

LE DOYEN  
  
Georges LEONETTI