

Avis de Soutenance

Madame Yéter KARA

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Le réseau de signalisation AhR/HIF-1α : un carrefour de la régulation mitochondriale dans l'exercice physique

Travaux dirigés par Monsieur Arnaud HAYS et Madame Soraya MEZOUAR

Soutenance prévue le **jeudi 24 septembre 2026** à 13h30

Lieu : 27 bd jean moulin 13385

Salle : de thèse 2

Composition du jury proposé

M. Arnaud HAYS	Ingénieur de recherche	CNRS, HIPE Human Lab, Aix Marseille Université	Directeur de thèse
M. Alexandre KAUSKOT	Chargé de recherche	INSERM, Université Paris-Saclay, HITH - Hémostase, Inflammation, Thrombose	Rapporteur
M. Bernard GENY	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Rapporteur
Mme Marie-Christine BOUTON	Directrice de recherche	INSERM, Université de Paris Cité	Examinatrice
Mme Soraya MEZOUAR	Maîtresse de conférences	Aix Marseille université, ADES - Anthropologie bio-culturelle, Droit, Ethique et Santé	Co-directrice de thèse
M. Christophe DUBOIS	Professeur des universités	Aix marseille université, C2VN - Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition	Président

Mots-clés : AhR, HIF1α, Mitochondrie, exercice physique, Hypoxie

Résumé :

La capacité des organismes à s'adapter aux fluctuations de leur microenvironnement cellulaire repose sur l'intégration de signaux d'injonctions par des réseaux hautement coordonnés de signalisation transcriptionnelle. La question à laquelle ce travail de thèse tente de répondre concerne l'interaction entre deux transcriptionnels de la famille bHLH-PAS : le récepteur des hydrocarbures

aromatiques (AhR), que l'on connaît classiquement comme senseur de l'exposome chimique et des métabolites endogènes et le facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1 α), régulateur central de la réponse adaptative au déficit en oxygène. Ces deux régulateurs dont il est ici question partagent un partenaire obligatoire de dimérisation, la protéine ARNT (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator), amenant à l'hypothèse d'une compétition fonctionnelle d'arbitrage transcriptionnel infléchi par la nature et l'intensité des stimuli environnementaux et métaboliques. Dans le cadre de l'analyse de ce mécanisme de régulation croisée, le muscle squelettique constitue un modèle de choix. La plasticité de ce tissu en réponse à l'activité contractile est intimement liée à la morphologie, la fonction et le renouvellement du réseau mitochondrial. Le maintien de cette homéostasie mitochondriale repose sur un contrôle qualité rigoureux articulant biogenèse, dynamique des phénomènes de fusion/fission, et mitophagie sélective, dont les voies de régulation en raison d'un exercice physique impromptu ne sont pas complètement caractérisées, en particulier lors de sollicitations faisant travailler des filières énergétiques complémentaires très différentes. Dans le but de caractériser la dynamique de cet axe AhR/HIF-1 α , des rats mâles Sprague-Dawley ont été soumis, suivant deux protocoles distincts : un entraînement continu à intensité modérée (MICT) et un entraînement par intervalles à haute intensité (HIIT), à un programme d'entraînement sur tapis roulant de huit semaines. Le muscle soléaire, de phénotype oxydatif, a été prélevé lors de deux temps clés de l'entraînement (deux et huit semaines) pour des analyses d'expression génique (RT-qPCR) et morphométriques ultrastructurales (microscopie électronique). Nos premiers résultats expérimentaux font apparaître, après huit semaines d'entraînement HIIT, une répression marquée de l'expression transcriptionnelle du gène *Ahr*, phénomène absent après l'entraînement MICT. À l'inverse, à l'ensemble des temps étudiés, les niveaux d'ARNm des gènes *Hif1a* et *Arnt* apparaissent stables, suggérant une modalité de régulation post-traductionnelle dominante (stabilisation du HIF-1 α), induite par la récurrence des conditions hypoxiques et métaboliques de l'entraînement HIIT. Le déplacement fonctionnel de l'AhR au profit d'un programme HIF-1 α -dominant concourt à un ordre du remodelage ultrastructural observé dans lequel les mitochondries sont plus nombreuses (densité numérique et fraction surfacique élevées), mais leur taille demeure constante (prolifération d'organites à taille contrôlée), tout en étant corrélé à l'induction du facteur de transcription mitochondrial *Tfam* et du mitophagie hypoxique *Bnip3*, alors que l'axe canonique *Pink1* apparaît réprimé après huit semaines de l'entraînement. Par ailleurs, la réponse inflammatoire stérile et transitoire observée à deux semaines d'entraînement précède le renforcement des adaptations mitochondriales observées uniquement à huit semaines d'entraînement. Ce présent travail apporte des éléments de réponse pour positionner AhR comme un modulateur de la plasticité mitochondriale musculaire sensible à l'intensité de l'exercice et ouvre des possibilités de recherche sur l'application de l'activité physique à haute intensité comme stratégie physiologique possible pour contrebalancer les effets délétères d'une activation chronique d'AhR sanctionnée par des polluants environnementaux ou par des ligands endogènes comme par exemple les métabolites de la voie de la kynurénine.

Summary:

The ability of organisms to adapt to fluctuations in their cellular microenvironment relies on the integration of regulatory signals through highly coordinated transcriptional signaling networks. The question this thesis seeks to address concerns the interaction between two transcription factors from the bHLH-PAS family: the aryl hydrocarbon receptor (AhR), traditionally known as a sensor of the chemical exposome and endogenous metabolites, and the hypoxia-inducible factor (HIF-1 α), a central regulator of the adaptive response to oxygen deprivation. These two regulators share a required dimerization partner, the ARNT (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) protein, leading to the hypothesis of a functional competition for transcriptional control influenced by the nature and intensity of environmental and metabolic stimuli. In the context of analyzing this cross-regulatory mechanism, skeletal muscle serves as an ideal model. The plasticity of this tissue in

response to contractile activity is closely linked to the morphology, function, and turnover of the mitochondrial network. The maintenance of this mitochondrial homeostasis relies on rigorous quality control that integrates biogenesis, the dynamics of fusion/fission processes, and selective mitophagy, whose regulatory pathways in response to spontaneous physical exercise are not fully characterized, particularly during activities that engage very different complementary energy pathways. To characterize the dynamics of this AhR/HIF-1 α axis, male Sprague-Dawley rats were subjected to an eight-week treadmill training program using two distinct protocols: moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT). The soleus muscle, which has an oxidative phenotype, was sampled at two key time points during training (two and eight weeks) for gene expression (RT-qPCR) and ultrastructural morphometric (electron microscopy) analyses. Our initial experimental results show that, after eight weeks of HIIT training, there is a marked suppression of Ahr gene transcription, a phenomenon not observed after MICT training. Conversely, at all time points studied, mRNA levels of the Hif1 α and Arnt genes appear stable, suggesting a dominant post-translational regulatory mechanism (stabilization of HIF-1 α), induced by the recurrence of hypoxic and metabolic conditions during HIIT training. The functional shift of AhR toward an HIF-1 α -dominant program contributes to the observed pattern of ultrastructural remodeling, in which mitochondria are more numerous (high numerical density and surface fraction), but their size remains constant (proliferation of size-controlled organelles), while being correlated with the induction of the mitochondrial transcription factor Tfam and the hypoxic mitophagy-related protein Bnip3, whereas the canonical Pink1 pathway appears suppressed after eight weeks of training. Furthermore, the sterile and transient inflammatory response observed at two weeks of training precedes the enhancement of mitochondrial adaptations observed only at eight weeks of training. This study provides evidence supporting the role of AhR as a modulator of muscle mitochondrial plasticity that is sensitive to exercise intensity and opens up research possibilities regarding the use of high-intensity physical activity as a potential physiological strategy to counteract the deleterious effects of chronic AhR activation induced by environmental pollutants or endogenous ligands, such as metabolites of the kynurenine pathway.

LE DOYEN

Georges LEONETTI