

Caractérisation biochimique et fonctionnelle du complexe récepteur de l'élastine dans les processus thrombotiques liés à l'athérosclérose et influence du vieillissement

L'élastine est un composant structural majeur de la matrice extracellulaire constituant la paroi des vaisseaux. Le vieillissement et l'athérosclérose sont deux situations associées à une altération de la structure et de la fonction vasculaire et à une augmentation de l'activité des élastases. L'athérosclérose est une cause majeure de décès dans le monde pour laquelle l'âge est un facteur de risque. Cette augmentation de l'activité élastolytique conduit à un remodelage de la matrice extracellulaire, à la dégradation de l'élastine et à la production locale de peptides d'élastine. Au cours de l'athérosclérose, la liaison des peptides d'élastine à leur récepteur, présent sur de nombreux acteurs clefs de la progression de la plaque d'athérome (monocytes/macrophages, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales), va alors moduler les réponses de ces cellules en induisant notamment la prolifération cellulaire, le chimiotactisme, la production de protéases et de radicaux libres et l'oxydation des LDL. Bien que le rôle des peptides d'élastine et de leur récepteur durant la progression de la plaque d'athérome soit documenté, l'influence de cet axe durant les complications symptomatiques de l'athérosclérose (formation du thrombus), qui se manifestent notamment au cours du vieillissement, n'est pas connue. Cette question est néanmoins capitale puisque les complications symptomatiques de l'athérosclérose conduisent à l'infarctus du myocarde, aux ischémies cérébrales et bien souvent au décès. Ce projet de recherche propose 3 axes originaux. Dans un premier temps, le rôle du récepteur de l'élastine sera étudié dans différents modèles de thrombose *in vivo* chez la souris. La formation du thrombus sera suivie en temps réel par vidéomicroscopie intravitale à partir de souris jeunes et âgées sauvages, ApoE^{-/-} et LDLr^{-/-}. Les effets d'agonistes et d'antagonistes du récepteur seront testés dans ces modèles. En parallèle, des expériences *in vitro* seront menées pour étudier le rôle du récepteur dans les plaquettes et les monocytes/macrophages en évaluant les effets sur l'agrégation plaquettaire et l'expression de marqueurs prothrombotiques et procoagulants.

La seconde partie du projet aura pour but d'étudier les voies de signalisation déclenchées suite à la fixation des peptides d'élastine sur leur récepteur dans des monocytes et des fibroblastes provenant de sujets jeunes et âgés dans le but de mieux comprendre les effets et les conséquences fonctionnelles au niveau du récepteur et l'influence du vieillissement. En effet, une diminution de la fonctionnalité (découplage) de ce récepteur au cours du vieillissement a été rapportée dans la littérature mais sans en connaître encore aujourd'hui les raisons et les conséquences fonctionnelles. Deux approches protéomiques complémentaires seront utilisées afin de purifier et d'identifier les complexes protéiques associés au récepteur de l'élastine. Les candidats potentiels et leur relevance physiopathologique sera par la suite caractérisée en détail. Considérant les effets biologiques multiples du récepteur de l'élastine, l'élucidation de la complexité de ses voies de signalisation par l'identification et la caractérisation des complexes protéiques qui y sont associés, permettra d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques permettant de moduler ces voies de signalisation.

La troisième partie de ce projet portera sur la dimérisation potentielle du récepteur par des approches biochimiques et biophysiques (BRET) afin d'étudier les conséquences de cette dimérisation sur le fonctionnement du récepteur. Cette dernière partie sera d'un intérêt certain pour la conception de nouveaux outils pharmacologiques ciblant ce récepteur. Ce projet apportera une contribution significative dans le domaine cardiovasculaire par l'identification d'une nouvelle cible pharmacologique potentielle dans le traitement de l'athérosclérose et apportera des informations précieuses sur l'influence des peptides d'élastine et le fonctionnement de leur récepteur au cours du vieillissement.

Laurent DEBELLE

UMR CNRS 6237

laurent.debelle@univ-reims.fr – Tél : 03.26.91.32.75