

Sujet de Thèse : Rôle des « *Specialized Pro-resolving Mediators* » et de la prostaglandine E₂ dans le cœur et les coronaires humaines.

Contexte

Les processus de la réaction inflammatoire et de sa résolution sont impliqués dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires (athérosclérose, anévrisme...). Lors d'infarctus du myocarde ou de syndromes coronariens aigus, ces processus influencent le tonus musculaire et le remodelage de la paroi des coronaires.

Parmi les médiateurs de l'inflammation, on trouve les lipides bioactifs comme les oméga-3 et les oméga-6. Les prostaglandines (PG) sont synthétisées dans les parois vasculaires et les tissus cardiaques, à partir de l'acide arachidonique grâce à l'activité des cyclooxygénases ([Ozen et al, 2017](#)). Les médiateurs responsables de la phase de résolution sont les protectines, résolvines, marésines et lipoxines, ils sont globalement dénommés *Specialized Pro-resolving Mediators* (SPM). Ces médiateurs sont également produits par les vaisseaux sanguins ([Chatterjee et al., 2017](#) ; [Matte et al., 2019](#)).

Un rôle majeur de la PGE₂ est décrit lors des réactions inflammatoires dans le système cardiovasculaire humain ([Gomez et al, 2013](#)). Par contre, la présence, le métabolisme, les récepteurs et le rôle physiopathologique de la PGE₂ ou des SPM dans les coronaires et le tissu cardiaque humain a été très peu étudié *ex-vivo* ([Ozen & Norel, 2017](#) ; [Bäck et al., 2019](#)).

Nous avons montré dans une étude préliminaire que la PGE₂ contracte des artères coronaires humaines isolées (Ozen et al., 2015, [BPS e-journal](#)). Cependant, dans d'autres vaisseaux humains, un rôle antiprolifératif de la PGE₂ a été décrit sur les cellules de muscle lisse et un rôle régulateur sur la densité de la matrice extracellulaire ([Gomez et al, 2016](#)).

Au niveau du tissu cardiaque humain *ex-vivo*, il existe très peu d'études. Chez l'Homme et le rat, il est suggéré que la PGE₂ stimule la prolifération des cardiomyocytes et ainsi l'hypertrophie cardiaque ([Chien et al, 2014](#); [Schaub & Hefti, 2007](#)). Enfin dans plusieurs modèles murins, il a été montré que la PGE₂ a un effet cardioprotecteur dans des modèles d'infarctus du myocarde ([Thiemermann & Zacharowski, 2000](#)). Globalement, le rôle cardio-protecteur ou pro-inflammatoire des prostanoïdes reste assez controversé.

Chez l'humain atteint de maladie coronarienne, les densités plasmatiques de certains SPM sont fortement réduites ([Elajami et al., 2016](#)). Il est suggéré, que la résolvine E1 pourrait avoir un effet protecteur dans l'athérosclérose ([Bäck et al., 2019](#)). Par ailleurs, des interactions entre la voie des prostanoïdes et la synthèse des SPM seraient intéressante à étudier dans nos modèles, puisque de faibles doses d'aspirine permettent l'acétylation des COX et la synthèse de métabolites SPM « *Aspirin Triggered* » spécifiques ([Poorani et al. 2016](#)). Une étude faite sur l'aorte et l'artère mésentérique de rat a montré aussi un effet vasorelaxant de la lipoxine A4 ([Von der Weid et al., 2004](#)). Par conséquent, la stimulation de préparations de coronnaire et de tissu cardiaque humains *ex-vivo* (ou cultures cellulaires) par des SPM pourrait s'opposer aux processus inflammatoires, réguler le remodelage et le tonus vasculaire.

Ce projet de thèse sera constitué de deux parties

Une première partie sera dédiée aux rôles inflammatoires, protecteurs ou réparateurs des médiateurs lipidiques (PGE₂, SPM) sur le tissu cardiaque et les coronaires humaines. On étudiera la synthèse de ces lipides, l'expression de leurs récepteurs et enzymes métaboliques. Leurs effets physiologiques (contraction musculaire, prolifération cellulaire) seront étudiés *ex-vivo*.

La seconde partie du projet concernera les effets des lipides impliqués dans la résolution de l'inflammation (protectines, résolvines, marésines et lipoxines) sur les tissus cardiaques et les coronaires humaines. Dans tous les cas, on cherchera les interactions entre ces deux tissus. Enfin, les conditions physiopathologiques (avec ou sans athérosclérose / inflammation) des prélèvements seront prises en comptes.

Matériels et Méthodes

Le tissu myocardique et les artères coronaires seront obtenus à l'hôpital Bichat. Ces tissus frais ou des cultures cellulaires seront utilisés (cellules de muscle lisse, endothéliales et cardiomyocytes). L'INSERM U1148 possède les techniques nécessaires pour l'étude des pathologies cardiovasculaires. Pour l'étude des SPM nous venons d'initier une collaboration avec le laboratoire du Dr Valérie Urbach (Institut Necker-Enfants Malades Paris).