

« Etude des mécanismes impliqués dans l'inflammation, le stress oxydant et le métabolisme de l'oxyde nitrique chez des souris transgéniques drépanocytaires : approches sportive et pharmacologique. »

### **Soutenance de thèse d'Emmanuelle CHARRIN**

**Résumé :** La drépanocytose est une hémoglobinopathie grave caractérisée par des crises vaso-occlusives (CVOs) récurrentes et douloureuses ainsi que par une anémie hémolytique notamment dues à une inflammation vasculaire et un stress oxydant chroniques. Le caractère imprévisible des CVOs et les dommages tissulaires sévères et multifocaux subséquents rendent extrêmement difficile l'établissement d'un traitement efficace, expliquant pourquoi, à ce jour, il n'existe encore aucun traitement curatif applicable à l'ensemble de la population drépanocytaire. Sur la base de travaux réalisés précédemment dans d'autres maladies, l'objectif de ce projet était de tester l'hypothèse d'effets modulateurs favorables de l'activité physique régulière d'une part et de vérifier l'implication d'un modulateur du stress oxydant et de l'inflammation, le RAGE (Receptor of advanced glycation end products) d'autre part, dans la drépanocytose. La 1ère étude montre qu'un entraînement sur roue d'activité pouvait améliorer le métabolisme du NO pulmonaire et limiter le stress oxydant cardiaque ainsi que l'hémolyse chez un modèle murin modérément sévère de drépanocytose, la souris SAD. Par la suite nous avons réalisé une étude de caractérisation phénotypique du modèle Townes plus sévère, afin de cibler plus précisément les molécules et organes d'intérêt et d'optimiser les deux derniers protocoles portant sur ce modèle de souris. L'étude 3 complète alors la 1ère étude en mettant en évidence une amélioration de l'oxygénation veineuse et une baisse de l'inflammation systémique et rénale ainsi que de la congestion splénique par l'entraînement sportif chez les souris Townes, à l'état stable. Enfin la 4ème étude démontre une implication importante des RAGEs dans la physiopathologie drépanocytaire. En effet, l'inhibition spécifique de ces récepteurs semble limiter les processus hémolytiques, l'expression hépatique et rénale de marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation et stimuler l'expression d'eNOS ainsi que la concentration plasmatique en métabolites du NO chez les souris Townes. Il ressort de ce travail de thèse, des éléments prometteurs quant à l'utilisation thérapeutique de l'entraînement sportif ou de l'inactivation des RAGEs dans la drépanocytose bien que des études complémentaires chez l'Homme et la souris soient respectivement nécessaires avant de confirmer ces conclusions.

**Mots clés :** Drépanocytose, inflammation, stress oxydant, oxyde nitrique, souris transgéniques, entraînement physique, récepteur aux AGE.

### **The effect of pharmacological and exercise interventions on the mechanisms involved in inflammation, oxidative stress and nitric oxide metabolism in transgenic sickle cell mice**

**Abstract:** Sickle cell disease (SCD) is a severe hemoglobinopathy punctuated by recurrent painful vaso-occlusive crises (VOC) and by hemolytic anemia mainly due to chronic vascular inflammation and oxidative stress. VOCs are unpredictable and lead to serious multifocal organ damages making difficult the development of effective treatment and explaining why there is still no curative therapy applicable to the entire SCD population. Based on previous studies, the aim of this work was to characterize the effects of i) moderate exercise training ii) the contribution of RAGE (Receptor for advanced glycation end products) which is a modulator of oxidative stress and inflammation, to the vicious circle of SCD. The first study shows that voluntary wheel running improved NO metabolism in lungs and blunted cardiac oxidative stress and hemolysis in SAD mice presenting a mild phenotype of SCD. We then proceed to a phenotypic characterization of a severe SCD mouse model (Townes) to target more precisely molecules and organs of interest in order to optimize following protocols. The third study completes data from the first study in highlighting a better venous oxygenation, a decrease in systemic and renal inflammation and a limited splenic congestion after exercise training in sickle Townes mice. Ultimately, the fourth study highlights the involvement of RAGE in the SCD pathophysiology. Indeed, specific inhibition of RAGE may reduce hemolysis, blunt expression of oxidative stress and inflammation markers in the liver and kidney and stimulates endothelial NO synthase as well as plasma NO metabolites in sickle Townes mice. It has emerged from this work promising new data regarding the therapeutic use of exercise training or RAGE inhibition in SCD. Nonetheless, additional studies on humans are required before confirming our conclusions.

**Key words :** Sickle cell disease, inflammation, oxidative stress, nitric oxide, transgenic sickle mice, exercise training, receptor of AGE.