

AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE EN COTUTELLE

Monsieur Seyed BIDOOKI

Candidat au Doctorat de Aspects moléculaires,
de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour
En cotutelle avec l'Université de Saragosse (UNIZAR), Zaragoza (ESPAGNE)

Soutiendra publiquement sa thèse intitulée :

Caractérisation des mécanismes moléculaires de TXNDC5 et de son rôle dans la réponse au squalène à l'aide de divers systèmes d'administration de médicaments dans la lignée cellulaire AML12

Dirigée par Madame SUSANA DE MATOS FERNANDES et Monsieur Jesus de la OSADA

le 9 juin 2025 à 11h30

Lieu : Salle de conférence de la Faculté de médecine vétérinaire, Miguel Servet 177, Saragosse
Salle : de conférence

Composition du jury :

Mme Susana DE MATOS FERNANDES, Professeur des universités	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Directrice de thèse
M. Jesus de la OSADA GARCIA, Professeur	Université de Saragosse	Co-directeur de thèse
Mme Maria Jesus MORENO ALIAGA, Professeur	Université de Navarre	Rapporteuse
M. Mario OLLERO OJEDA, Professeur des universités	Université Paris-Est Créteil	Rapporteur
Mme Maria Angeles NAVARRO FERNANDO, Professeur	Université de Saragosse	Examinatrice
Mme Ana CENARRO LAGUNAS, Professeur	Aragonese Institute of Health Sciences	Examinatrice

Mots-clés : Squalene, TXNDC5, Nanoparticle, MASLD, drug delivery

Résumé :

Maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), anciennement connue sous le nom de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est induite par l'accumulation de graisse dans le foie. Le stress du réticulum endoplasmique (RE), le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont des éléments nécessaires au développement de la MASLD. La protéine qui contient la thioredoxine de type 5 (TXNDC5) est un membre de la famille des thioredoxines et joue un rôle central en tant que chaperon du RE impliqué dans le maintien de l'homéostasie cellulaire dans des conditions de stress. L'objectif de cette étude était d'étudier les effets du TXNDC5 sur l'action du squalène, un antioxydant naturel présent dans l'huile d'olive vierge, délivré par divers systèmes d'administration de médicaments pour améliorer sa biodisponibilité. Le squalène a été encapsulé dans des nanoparticules de PLGA et de chitosane dans le but d'améliorer son absorption cellulaire dans les cellules AML12 (foie de souris alpha) et les cellules AML12 déficientes en TXNDC5 (KO) produites par la technologie CRISPR/Cas9. La caractérisation des nanoparticules par microscopie électronique, diffusion dynamique de la lumière, analyse du potentiel zêta et chromatographie liquide haute performance a confirmé l'encapsulation et l'inclusion efficaces du squalène à différentes concentrations. L'encapsulation du squalène dans des nanoparticules de chitosane a démontré une absorption cellulaire significativement améliorée par rapport aux vecteurs de médicaments PLGA et éthanol. Cela permet l'administration de doses plus élevées, qui améliorent la viabilité des hépatocytes et réduisent les niveaux de ROS, compensant efficacement les effets indésirables du déficit en TXNDC5 dans le contexte de la protection contre le stress des hépatocytes. Les tests de viabilité cellulaire ont montré que TXNDC5 joue un rôle important dans la modulation de la viabilité cellulaire dans des conditions de stress oxydatif et ER, comme en témoigne le fait que le squalène réduit efficacement les ROS dans les cellules AML12 tout en augmentant les ROS dans les cellules déficientes en TXNDC5. Il a été observé que le squalène améliore la viabilité cellulaire dans des conditions de stress ER en diminuant l'expression des marqueurs de stress ER, notamment ERN1 et EIF2AK3, et en induisant l'expression de protéines protectrices telles que GPx4. Pour déterminer la fonction de TXNDC5 dans les lignées cellulaires AML12 et KO, la tunicamycine, l'acide palmitique et la thapsigargine ont été utilisés comme facteurs de stress. Les résultats de l'expression protéique des marqueurs de stress ER les plus importants ont révélé que parmi eux, les protéines ERN1 et EIF2AK3 étaient régulées à la baisse et HSPA5 était régulée à la hausse. La tunicamycine a perturbé les niveaux de protéines de HSPA5, ERN1 et EIF2AK3 dans les cellules KO. L'acide palmitique a modifié les niveaux de protéines des capteurs de stress du RE, tels que ATF6, HSPA5 et EIF2AK3. TXNDC5 a interagi avec PRDX6 et HSPA9, des protéines impliquées dans la régulation redox de la peroxydation lipidique et du glutathion, et avec la perte de TXNDC5, ces voies ont des activités réduites, comme cela a été enregistré par la réduction de la peroxydation lipidique et du glutathion. En conclusion, ces résultats montrent que TXNDC5 est un modulateur de multiples voies de signalisation impliquées dans les stress oxydatifs et induits par le RE dans les hépatocytes, que le squalène, administré par l'intermédiaire de nanoparticules de PLGA et de chitosane, empêche l'action de ces stress et soutient son action protectrice par les implications thérapeutiques sous-jacentes de la modulation de TXNDC5 avec un système d'administration de médicaments ciblés pour protéger le foie.