

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MOUSTAGHFIR Shérine- Hnia**

Titre de la thèse : « *Étude du rôle de la Lysine Spécifique Déméthylase-1 dans un modèle murin d'arthrose* »



Résumé

Le cartilage articulaire est un tissu conjonctif avasculaire et non innervé, localisé à la surface des os. Ce tissu est composé de cellules uniques appelées « chondrocytes » qui assurent la synthèse, le renouvellement et la dégradation des composants de la matrice cartilagineuse. L'arthrose est une pathologie ostéoarticulaire qui se traduit par une dégradation progressive et anormale des tissus de l'articulation. Malgré la description de multiples causes au développement de l'arthrose, peu d'études décrivent les mécanismes épigénétiques en jeu dans l'initiation de cette pathologie. Nous avons étudié le rôle d'une déméthylase, la LSD-1 dans le cartilage et son implication dans l'arthrose en utilisant un modèle d'arthrose murine. En effet, cette enzyme a été décrite surexprimée dans les chondrocytes articulaires arthrosiques humains et régule des gènes intervenant dans l'homéostasie du cartilage. Nous avons utilisé un modèle d'arthrose induite par chirurgie que nous décrivons par des techniques d'IHC et de FISH. Nous avons pu observer pour la première fois que LSD-1 était augmentée *in vivo* dans le cartilage articulaire arthrosique. De plus, l'inhibition de *Lsd-1* dans le cartilage réduit l'expression des gènes de la voie Wnt/ β -Caténine (*Mmp-13*, *Axin*) et protège du développement de l'arthrose. Enfin, nous avons pu démontrer que LSD-1 active la voie Wnt/ β -Caténine *in vivo* et *in vitro* en régulant la stabilité de la β -Caténine. Ces résultats suggèrent que LSD-1 pourrait donc constituer une nouvelle cible thérapeutique intéressante pour traiter l'arthrose.

Mots clés : Épigénétique, LSD-1, Cartilage articulaire, Arthrose, *In vivo*