

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 janvier 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHANTELOUBE Sarah**

Titre de la thèse : « *Signalisation GPRC5A dans le kératinocyte humain : Développement d'un polypeptide mimétique et application à la cicatrisation cutanée* »



Résumé

Lors des premières phases de la cicatrisation de la peau, le microenvironnement mécanique des kératinocytes change brutalement par la perte de la tension interne et la rigidification de la matrice extracellulaire sous-jacente, influençant ainsi le comportement des cellules des berges de la plaie. Dans ce contexte, le récepteur GPRC5A (récepteur couplé à une protéine G de classe C, groupe 5, membre A) a été identifié comme fortement exprimé dans cette région de l'épiderme dans un modèle de cicatrisation murin. Notre laboratoire a par la suite montré que l'expression de GPRC5A répondait aux variations de rigidité dans les kératinocytes humains, de façon concomitante à la translocation de sa région C-terminale de la région périnucléaire vers le nucléole. Enfin, la déplétion de ce récepteur aboutissait à la perturbation de l'adhérence et de la migration des kératinocytes, ainsi que de la différenciation et de la stratification épidermique. L'hypothèse que le récepteur pourrait jouer un rôle essentiel dans les étapes précoces de la ré-épithélialisation des plaies a donc été émise.

Le but principal de cette thèse a été de caractériser les mécanismes moléculaires d'activation du récepteur et du clivage de son domaine C-terminal dans les kératinocytes humains.

Nous avons d'abord produit un polypeptide imitant le domaine C-terminal cytoplasmique de GPRC5A. Ce polypeptide utilisé dans des kératinocytes déplétés en GPRC5A (shGPRC5A), a permis de recouvrer une adhérence, une migration et une stratification épidermique proches des conditions natives. Le polypeptide nous a également permis d'identifier un site de clivage préférentiel (APY/STHF) *in vitro*, qui a également pu être retrouvé dans les cellules humaines sauvages. La cathepsine G a été identifiée comme enzyme principalement impliquée dans ce

processus de clivage. L'étude de versions tronquées du domaine C-terminal a permis d'identifier une courte séquence peptidique essentielle pour la réponse cellulaire. Des informations sur le récepteur GPRC5A endogène ont ensuite émergé, comme la phosphorylation des résidus sérines, bien que cette modification post-traductionnelle ne semble pas liée à l'activité du récepteur. Parallèlement, nous avons mis en évidence que GPRC5A jouait sur les voies de signalisation FAK/PI3K liées à l'adhérence, la migration et la survie des cellules, bien que le mécanisme moléculaire complet reste à élucider.

Pour conclure, nous avons mis en évidence une nouvelle signalisation moléculaire dans les kératinocytes impliquant la région C-terminale de GPRC5A. De plus, un polypeptide mimétique permet une restauration partielle de l'activité de GPRC5A dans un modèle déplété, et pourrait ainsi constituer un outil intéressant pour améliorer l'étape de ré-épithélialisation.