

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 février 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Justine DUGRAIN**

Titre de la thèse : Caractérisation fonctionnelle de cellules endothéliales dérivées de cellules souches pluripotentes induites à destination de l'ingénierie tissulaire

### Résumé



La peau est un organe riche en vaisseaux sanguins qui se déclinent, en fonction de leur localisation dans le derme, en artérioles, veinules et capillaires aux abords de la jonction dermo-épidermique. Le système vasculaire cutané intervient dans plusieurs fonctions de la peau et est notamment essentiel pour les échanges de gaz, de nutriments et de déchets métaboliques entre le sang et les tissus. Les vaisseaux sanguins jouent également un rôle dans la réponse inflammatoire en permettant le recrutement des cellules immunitaires. La thermorégulation de la peau est permise par la capacité de vasoconstriction et vasodilatation des vaisseaux. Enfin, le processus d'angiogenèse permet le développement du réseau vasculaire en conditions physiologiques et pathologiques. Le système vasculaire est donc essentiel au maintien de l'homéostasie cutanée. Depuis les années 70, des modèles de peaux de plus en plus complexes ont été développés. Afin de produire des peaux les plus fidèles à l'organe humain, la vascularisation du substitut est nécessaire. Les types cellulaires les plus couramment utilisés dans ce contexte sont les HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) qui constituent la veine du cordon ombilical et les HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells) qui sont les cellules endothéliales cutanées. Plus récemment, des études se sont intéressées aux cellules souches pluripotentes induites (iPSC). En effet, ces cellules présentent l'avantage de s'auto-renouveler et de se différencier en cellules somatiques. L'objectif de cette thèse était donc de caractériser des cellules endothéliales dérivées d'ISPC (iEC) afin de vérifier qu'elles représentent de bonnes candidates pour le développement d'un modèle de peau reconstruite. Pour ce faire, ces cellules ont été comparées aux HUVEC et HDMEC. Une étude transcriptomique a pu mettre en évidence la bonne différenciation des iPSC en cellules endothéliales mais également des différences d'expression génique avec les deux autres types cellulaires. Afin de vérifier que ce profil d'expression génique n'impactait pas leur capacité à former des vaisseaux sanguins in vitro, nous avons menés une série de tests mimant les différentes étapes de l'angiogenèse par bourgeonnement. Ce processus consiste à dégrader la lame basale et la matrice extracellulaire entourant les vaisseaux afin que les cellules endothéliales puissent migrer vers le site pro-angiogénique. Ces cellules migratrices appelées cellules tip sont suivies par les cellules prolifératives stalk qui permettent le développement

du bourgeon vasculaire. La compétition du statut de ces cellules repose en partie sur le métabolisme cellulaire, et plus particulièrement la glycolyse et la respiration mitochondriale. Les iEC ont montré leur capacité à dégrader les protéines matricielles par la synthèse et la sécrétion de métalloprotéases de la matrice. Les iEC sont également capables de migrer, de proliférer et de former des tubes en 2 dimensions. De plus, le test de bourgeonnement en gel de fibrine en 3 dimensions a permis de mettre en avant l'aptitude des iEC à former des capillaires. Enfin, le métabolisme glycolytique et mitochondrial de ces cellules étaient fonctionnels et ont souligné leur capacité à répondre à un stress. En conclusion, bien que les iEC présentent un profil d'expression génique différent de celui des HUVEC et HDMEC, elles constituent un modèle cellulaire intéressant pour le développement d'une peau reconstruite vascularisée.

**Mots-clés :** cellules endothéliales, cellules souches pluripotentes induites, peau, angiogenèse,