

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Manon NAPOLI**

Titre de la thèse : Régulation in vivo de l'homéostasie cutanée et de la cicatrisation par la protéine matricielle PCPE-2

Résumé



Les métalloprotéases de la famille des BTPs (BMP-1/tolloid-like proteinases) sont impliquées dans divers processus biologiques tels que la fibrillogénèse du collagène, l'assemblage des lames basales, l'angiogénèse, l'activation de facteurs de croissance ou encore le métabolisme des lipides, qui sont tous essentiels pour la physiologie de la peau. Les souris déficientes en BTPs se caractérisent par une réduction de l'épaisseur du derme et sont incapables de cicatriser après une blessure. À l'inverse, la fibrose cutanée est associée à une surexpression des BTPs, ce qui les positionne comme des cibles potentielles pour traiter les défauts de cicatrisation. Mon laboratoire développe des molécules thérapeutiques inspirées des régulateurs endogènes des BTPs, en particulier les Procollagen C-Proteinase Enhancers (PCPE-1 et PCPE-2). PCPE-1 est bien connue pour sa capacité à stimuler de manière spécifique la maturation C-terminale des collagènes fibrillaires par les BTPs. Du fait de sa forte homologie avec PCPE-1, PCPE-2 était jusqu'à récemment considérée comme agissant de manière similaire mais peu d'analyses approfondies permettaient de conclure clairement sur son rôle. Dans ce contexte, il était nécessaire de mieux comprendre le rôle de la protéine PCPE-2 endogène au sein du tissu cutané, à la fois pour acquérir des connaissances sur une protéine encore peu étudiée et, à plus long terme, pour optimiser l'utilisation des inhibiteurs en cours de développement. Les objectifs de mon travail de thèse ont été divisés en trois axes principaux : explorer le rôle de PCPE-2 (1) dans la fibrillogénèse des collagènes, (2) dans l'homéostasie cutanée et (3) au cours du processus de cicatrisation. Pour cela, un modèle murin déficient en PCPE-2, ainsi que des échantillons de peau humaine, ont été utilisés. De façon intéressante, nous avons mis en évidence que même si PCPE-2 a la capacité de stimuler la

maturation protéolytique des collagènes fibrillaires, comme PCPE-1, elle n'est pas indispensable à l'assemblage des fibres de collagène au sein de la matrice extracellulaire in vivo. Par une analyse in vitro approfondie, nous avons expliqué cette observation en démontrant que PCPE-2 peut aussi interagir avec les BTPs et inhiber leur activité, ce qui contrebalance l'effet activateur. A la suite de ces résultats et de l'observation que PCPE-2 inhibe aussi le clivage des substrats non-collagéniques des BTPs, nous avons évalué comment cette inhibition pouvait impacter l'homéostasie cutanée. Tout d'abord, nous avons montré que PCPE-2 est exprimée par les kératinocytes et obtenu des données préliminaires suggérant qu'elle est impliquée dans la régulation de l'assemblage de la lame basale cutanée. PCPE-2 semble également importante pour le développement du tissu adipeux cutané, ce qui est cohérent avec les données de la littérature montrant que PCPE-2 joue un rôle dans le métabolisme des lipides. Elle semble aussi jouer un rôle dans l'homéostasie de la microcirculation puisque son absence induit une augmentation de la perfusion cutanée malgré une diminution de la densité vasculaire. Au vu des défauts vasculaires observés, nous avons choisi d'utiliser un modèle murin de plaies de compression ischémiques pour étudier le rôle de PCPE-2 dans la cicatrisation cutanée. Les souris déficientes en PCPE-2 présentent un retard de fermeture de plaies dans les phases précoces de la cicatrisation. Malgré ce retard, la réépithélialisation, la mise en place de la néo-angiogenèse, le recrutement des myofibroblastes ainsi que la qualité du tissu de granulation ne semblent pas impactés. D'autres mécanismes sont actuellement à l'étude. Pour conclure, nous avons montré que PCPE-2 est un inhibiteur endogène et spécifique des protéases BTPs. Dans la peau, elle joue un rôle dans le métabolisme des lipides et l'homéostasie vasculaire, et son absence retarde le processus de cicatrisation. Le lien direct entre ces deux observations reste cependant à établir.

Mots-clés :

peau,matrice
extracellulaire,cicatrisation,microcirculation