

Discipline : Biologie, Santé, Maladies Cardiovasculaires, Valvulopathies

Sujet : Rôle d'EZH2 dans la communication entre les cellules ENdothéliales valvulaires et les cellules Immunitaires dans le réTrécissement aorTique calcifié.

Acronyme : ZENITT

Mots clés : Molécules de la vie : Mécanismes biologiques, structures et fonctions ; Physiologie de la santé, de la maladie et du vieillissement ; Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

Direction de thèse : FRAINEAU Sylvain

Unité de recherche : UMR U1096 EnVI

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : [sylvain.fraineau@univ-rouen.fr](mailto:sylvain.fraineau@univ-rouen.fr)

Le Rétrécissement Aortique Calcifié (RAC) est une maladie affectant l'une des quatre valves présentes dans le cœur. Il s'agit de la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés et elle représente un véritable enjeu de santé publique en raison du vieillissement de la population et de l'absence de traitements pharmacologiques efficaces. Actuellement, le seul traitement indiqué est le remplacement chirurgical de la valve malade. La structure de la valve aortique est complexe et s'organise en plusieurs couches cellulaires appelées feuillets. On distingue deux types cellulaires majoritaires : les cellules endothéliales valvulaires (VECs), qui assurent un rôle de barrière et d'adaptation à l'environnement sanguin, et les cellules interstitielles valvulaires (VICs), qui constituent le corps de la valve. Lors du développement du RAC, les VECs n'assurent plus leur fonction de barrière et les VICs perdent leur phénotype initial pour adopter un état pro-inflammatoire puis pro-calcifiant, conduisant à une perte de fonction valvulaire. Dans le but de développer des traitements innovants, nous nous intéressons aux mécanismes moléculaires impliqués dans l'initiation du RAC. Dans ce contexte, nous avons identifié le rôle d'une enzyme particulière, EZH2, impliquée dans la régulation de l'expression de nombreux gènes. Lorsque EZH2 est activée, elle réprime l'expression de gènes endothéliaux tout en favorisant l'expression de gènes pro-inflammatoires, entraînant une dysfonction des VECs et le recrutement de cellules inflammatoires. Ainsi, une diminution de l'expression génique ou une inhibition pharmacologique de l'activité d'EZH2 pourrait constituer une stratégie thérapeutique intéressante pour prévenir le développement du RAC. Cette approche contribuerait à une meilleure compréhension des mécanismes de cette maladie et, à terme, à la réduction de la charge qu'elle représente actuellement en santé publique.

Aortic Stenosis (AS) is a disease affecting one of the four heart valves. It is the most common valvulopathy in industrialized countries and represents a major public health challenge due to the lack of effective pharmacological treatments. Nowadays, surgical replacement of the diseased valve is the only indicated therapy. The aortic valve has a complex structure organized into several cellular layers, known as leaflets. Two principal cell types can be distinguished: valve endothelial cells (VECs), which function as a barrier and adapt to the blood environment, and valve interstitial cells (VICs), which constitute the bulk of the valve. During the development of AS, VECs lose their barrier function, and VICs abandon their normal phenotype, transitioning toward a pro-inflammatory and ultimately pro-calcific state, leading to valve dysfunction. In order to develop innovative therapies, we are investigating the molecular mechanisms underlying the initiation of AS. In this context, we have identified a key role for a specific enzyme, EZH2, which regulates the expression of numerous genes. When EZH2 is activated, it promotes the expression of pro-inflammatory and anti-endothelial genes, leading to VEC dysfunction and recruitment of immune cells, thereby resulting in uncontrolled inflammation. Pharmacological inhibition of EZH2, or genetic modulation of its expression, could therefore represent a promising therapeutic strategy to combat CAS, particularly as a preventive approach, as it could significantly delay

or even prevent disease development. This strategy would greatly improve our understanding of CAS pathophysiology and, ultimately, help reduce the substantial public health burden associated with this disease.