

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Biologie Cellulaire, Biologie du Développement

Par

Lucie DANET

Stratégies anti-vieillessement pour le traitement de l'arthrose : de la délivrance d'un facteur anti-vieillessement au ciblage de la dysfonction mitochondriale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 25/11/2024

Unité de recherche : Regenerative medicine and skeleton (RMeS) – UMRS 1229

Rapporteurs avant soutenance :

Farida Djouad DR, Université de Montpellier, UMR1183, Institute for Regenerative Medicine and Biotherapy (IRMB)
Eric Haÿ MCU, Université Paris-Cité, U1132, Biologie de l'os et du cartilage (Bioscar)

Composition du Jury :

Président : <i>soutenance</i>)	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la
Examineurs :	Francis Berenbaum Jérôme Guicheux	PU-PH, Sorbonne Université, AP-HP, CRSA UMRS_938 DR, Nantes université, UMRS 1229, RMeS
Dir. de thèse :	Claire Vinatier	MCU, Nantes université, UMRS 1229, RMeS
Co-dir. de thèse :	Marie-Astrid Boutet	CRCN, Nantes université, UMRS 1229, RMeS

Titre : Stratégies anti-vieillessement pour le traitement de l'arthrose : de la délivrance d'un facteur anti-vieillessement au ciblage de la dysfonction mitochondriale.

Mots clés : Arthrose, vieillissement, chondrocytes, mitochondrie

Résumé : L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue, affectant plus de 500 millions de personnes dans le monde. Elle touche les articulations mobiles et entraîne une inflammation de la membrane synoviale, un remodelage anormal de l'os sous-chondral et une dégradation du cartilage. Le vieillissement est le principal facteur de risque de développement de l'arthrose. Avec l'accroissement et le vieillissement de la population, le nombre de cas est amené à augmenter dans les années à venir. Pour autant, il n'existe aucun traitement curatif à ce jour. L'homologie des processus du vieillissement et de l'arthrose suggère la pertinence d'évaluer des stratégies dites « anti-vieillessement » pour le traitement de l'arthrose.

Ainsi, ce projet visait à étudier deux approches anti-vieillessement : une stratégie globale basée sur la délivrance de la protéine anti-vieillessement α -Klotho, et une stratégie plus ciblée sur la dysfonction mitochondriale, une des caractéristiques du vieillissement. Dans la première partie de ce travail, nous avons voulu investiguer l'effet d'une injection intra-articulaire d'un AAV codant pour la forme soluble d' α -Klotho (AAV8/9-CAG-KLs) sur le développement d'arthrose post-traumatique chez la souris.

En parallèle, nous avons évalué l'effet de différentes formes de la protéine α -Klotho sur les voies canoniques du TGF- β et Wnt dans des chondrocytes et des fibroblastes synoviaux humains.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons cherché à mieux caractériser les atteintes métaboliques et mitochondriales du cartilage arthrosique, en partant d'une caractérisation tissulaire jusqu'à l'échelle cellulaire, et à identifier de nouvelles molécules thérapeutiques.

Finalement, nous avons montré une augmentation du nombre de mitochondries accompagnée d'une dysfonction de la respiration mitochondriale dans les chondrocytes arthrosiques. Ce travail met également en évidence une forte hétérogénéité inter-patients concernant les caractéristiques métaboliques du cartilage et la réponse aux molécules thérapeutiques. En effet, nous avons démontré que le bésafibrate, un agoniste des récepteurs PPAR déjà approuvé pour d'autres indications, pouvait restaurer la respiration mitochondriale dans un sous-groupe de chondrocytes arthrosiques.

Title: Anti-ageing strategies for the treatment of osteoarthritis: from the delivery of an anti-ageing factor to the targeting of mitochondrial dysfunction.

Keywords: Osteoarthritis, aging, chondrocytes, mitochondria

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease, affecting over 500 million people worldwide. It affects mobile joints, leading to inflammation of the synovial membrane, abnormal remodelling of the subchondral bone and degradation of the cartilage. Ageing is the main risk factor for the development of OA. With the expansion and ageing of the population, the number of cases is likely to increase in the coming years. However, there is currently no cure for this disease. The similarity between the processes of ageing and OA suggests the relevance of evaluating so-called "anti-ageing" strategies.

The aim of this project was therefore to study two anti-ageing approaches: a global strategy based on the delivery of the anti-ageing protein α -Klotho, and a strategy targeting mitochondrial dysfunction, one of the hallmarks of ageing. In the first part of this work, we investigated the effect of an intra-articular injection of an AAV encoding the soluble form of α -Klotho (AAV8/9-CAG-KLs) on the development of post-traumatic OA in mice.

In parallel, we assessed the effect of different forms of the protein on the canonical TGF- β and Wnt pathways in human chondrocytes and synovial fibroblasts.

In the second part of the study, we sought to better characterize the metabolic and mitochondrial damage in OA cartilage, starting with tissue characterization and extending to the cellular level, and to identify new therapeutic molecules.

Finally, we showed an increase in the number of mitochondria accompanied by a dysfunction of mitochondrial respiration in OA chondrocytes. This work also highlights important inter-patients heterogeneity in the metabolic characteristics of cartilage and in the response to therapeutic molecules. Indeed, we demonstrated that bezafibrate, a PPAR receptor agonist already approved for other indications, can restore mitochondrial respiration in a subset of OA chondrocytes.