

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITÉ

ÉCOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : *Biologie Cellulaire, Biologie du Développement*

Par

**Martin BOUAUD**

## **Approches non ciblées pour mieux comprendre le lien entre la O-GlcNAcylation et le développement cardiaque**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 22 octobre 2026

Unité de recherche : l'institut du thorax, INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291

### **Rapporteurs avant soutenance :**

|                         |                                                                            |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Magali THEVENIAU-RUISSY | Chargée de recherche, Marseille Medical Genetics, Aix-Marseille Université |
| Tarik ISSAD             | Directeur de recherche, Institut cochin, Université Paris Cité             |

### **Composition du Jury :**

|                    |                   |                                                                                             |
|--------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Président :</b> | <b>Prénom Nom</b> | <b>Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)</b>             |
| Examineurs :       | Mélanie PAILLARD  | Chargée de recherche, Laboratoire CarMeN - U1060, Université Claude Bernard Lyon1           |
|                    | Daan VAN AALTEN   | Professeur des universités, Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University |
| Dir. de thèse :    | Benjamin LAUZIER  | Professeur des universités, l'institut du thorax - U1087, Nantes Université                 |
| Co-dir. de thèse : | Aurélia LEROUX    | Maitre de conférence universitaire, Oniris                                                  |

**Titre :** Approches non ciblées pour mieux comprendre le lien entre la O-GlcNAcylation et le développement cardiaque

**Mots clés :** O-GlcNAcylation, cœur, développement, hypoxie

**Résumé :** Les cardiopathies congénitales constituent les malformations congénitales les plus fréquentes. Le développement cardiaque repose sur un contrôle strict de processus morphogénétiques, métaboliques et de signalisation assurant la maturation du cœur. Parmi les voies métaboliques impliquées, la voie de biosynthèse des hexosamines produit l'UDP-GlcNAc, substrat nécessaire à la O-GlcNAcylation des protéines, une modification post-traductionnelle réversible impliquée dans le maintien de l'homéostasie cellulaire. Toutefois, son rôle au cours du développement cardiaque demeure encore mal connu. L'impact d'une augmentation chronique de la O-GlcNAcylation au cours du développement cardiaque a été étudié à l'aide d'un modèle de rattees traitées pendant toute la gestation avec du NButGT, un inhibiteur de l'O-GlcNAcase. L'augmentation de la O-GlcNAcylation cardiaque induit une hypertrophie cardiaque, un retard de

compaction ventriculaire ainsi que des altérations de voies moléculaires impliquées dans la croissance, la prolifération cellulaire et le métabolisme. Dans le cadre de cardiopathies congénitales cyanogènes, les enfants atteints sont exposés à une hypoxie chronique avant la chirurgie correctrice. L'analyse des données cliniques de patients a montré que cette hypoxie chronique n'était pas associée à une aggravation du devenir postopératoire, suggérant l'existence de mécanismes adaptatifs. Les analyses biochimiques et protéomiques de prélèvements myocardiques suggèrent que la régulation de la O-GlcNAcylation constitue un mécanisme majeur d'adaptation à l'hypoxie chronique, associé à une reprogrammation métabolique. Dans son ensemble, la O-GlcNAcylation est un régulateur majeur du développement cardiaque et de l'adaptation du cœur à l'hypoxie chronique.

**Title :** Untargeted approaches to decipher the link between O-GlcNAcylation and cardiac development

**Keywords :** O-GlcNAcylation, heart, development, hypoxia

**Abstract :** Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital malformation. Cardiac development relies on tightly regulated morphogenetic, metabolic and signaling processes that ensure the maturation of a functional myocardium. Among the metabolic pathways involved, the hexosamine biosynthetic pathway generates UDP-GlcNAc, the substrate required for protein O-GlcNAcylation, a reversible post-translational modification involved in cellular homeostasis. However, its role during cardiac development remains poorly understood. This work first investigated the impact of chronically increased O-GlcNAcylation during cardiac development using a rat model treated with the O-GlcNAcase inhibitor NButGT throughout gestation. Increased cardiac O-GlcNAcylation induced cardiac hypertrophy,

delayed ventricular compaction, and altered molecular pathways involved in cell growth, proliferation and metabolism. In the context of cyanotic CHD, children are exposed to chronic hypoxia before surgical repair. Clinical analyses showed that chronic hypoxia was not associated with poorer postoperative outcomes, suggesting the existence of adaptive mechanisms. Biochemical and proteomic analyses of myocardial samples suggest that metabolic reprogramming involving the regulation of protein O-GlcNAcylation contributes to the adaptation to chronic hypoxia. Overall, this work identifies O-GlcNAcylation as an important regulator of cardiac development and heart adaptation to chronic hypoxia in cyanotic CHD.