

Thèse de doctorat de

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

Amandine VERGNAUD

Rôle de l'hyperglycémie et de la O-GlcNAcylation dans le développement de l'hypertrophie cardiaque néonatale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 12 septembre 2025

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

Rapporteurs avant soutenance :

Stéphane ZAFFRAN

Directeur de recherche, INSERM, Marseille Medical Genetics

Caroline CIENIEWSKI-BERNARD

Maitre de Conférence Universitaire, Université de Lille

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom

Fonction et établissement d'exercice

Examineurs : Claire ARNAUD

Directrice de Recherche, Docteur en pharmacie, Laboratoire HP2, Université Grenoble Alpes

Bruno LEFORT

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU Tours

Dir. de thèse : Benjamin LAUZIER

Professeur des Universités, Nantes Université

Co-dir. de thèse : Manon DENIS

Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Titre : Rôle de l'hyperglycémie et de la O-GlcNAcylation dans le développement de l'hypertrophie cardiaque néonatale

Mots clés : O-GlcNAcylation, développement cardiaque, hypertrophie cardiaque, diabète gestationnel

Résumé : La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle dynamique impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Elle est régulée par deux enzymes : la O-GlcNAc transférase (OGT), qui ajoute le groupement O-GlcNAc, et la O-GlcNAcase (OGA), qui le retire. Une inactivation cardiaque d'OGT entraîne des anomalies sévères du développement cardiaque et l'élévation soutenue de la O-GlcNAcylation est associée à une hypertrophie des cardiomyocytes. Cette étude vise à évaluer l'impact d'une hyper-O-GlcNAcylation *in utero* sur le développement cardiaque. Des ratte Wistar femelles ont reçu quotidiennement, dès la veille de l'accouplement et pendant toute la gestation, une injection sous-cutanée de NButGT (10 mg/kg), un inhibiteur d'OGA. Les fœtus ont été sacrifié aux stades fœtaux

E15,5 et E20,5, à la naissance (J0), puis aux jours postnataux 28 (J28) et 84 (J84). Des analyses morphologiques, histologiques et échographiques ont été réalisées, ainsi qu'une étude transcriptomique (3'RNA-seq) et protéomique ciblée des protéines O-GlcNAcylées.

Nos résultats montrent qu'une augmentation de la O-GlcNAcylation fœtale altère la croissance somatique et perturbe le développement cardiaque. Les analyses omiques ont permis d'identifier plusieurs protéines candidates potentiellement impliquées. Compte tenu du lien étroit entre O-GlcNAcylation et diabète, ces données offrent de nouvelles perspectives pour comprendre et prévenir les anomalies cardiaques, en particulier l'hypertrophie néonatale observée chez les nouveau-nés de mères diabétiques

Title: Role of hyperglycemia and O-GlcNAcylation in the development of neonatal cardiac hypertrophy

Keywords: O-GlcNAcylation, development, cardiac hypertrophy, gestational diabetes

Abstract: O-GlcNAcylation, a post-translational modification that plays a role in a multitude of cellular processes, is regulated by two enzymes: O-GlcNAcase (OGA), and O-GlcNAc transferase (OGT), which remove and adds moiety. Cardiac OGT KO results in developmental defects in the heart and elevation of O-GlcNAcylation are associated with cardiomyocyte hypertrophy. The objective is to study the effect of hyper O-GlcNAcylation on cardiac development. Female Wistar rats were administered a daily subcutaneous injection of NButGT (10 mg/kg) to increase the levels of O-GlcNAc beginning on the day prior to mating and continuing throughout the duration of pregnancy.

Foetus were collected at 15.5 and 20.5 days post-mating (E15.5, E20.5), at birth (D0), 28 days (D28) and 84 days after birth (D84). Morphological and histological analyses of cardiac and body development were conducted. Echocardiography was done at birth and D28. 3'RNA sequencing and O-GlcNAcylomics study were This study proves that increase O-GlcNAc during development affects global growth with impact on heart. O-GlcNAcylomic and transcriptomic approach allow us to identify protein of interest. Given the strong link between O-GlcNAc and diabetes these results may offer novel insights into potential strategies for preventing cardiac hypertrophy in newborns of diabetic mothers.