

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

Emilie ROY-VESSIÈRES

Rôle du récepteur aux œstrogènes alpha membranaire dans la vasorelaxation médiée par le flux

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 19 Mars 2026

Unité de recherche : UMR_S 1087 / UMR_C 6291 l'Unité de Recherche de l'Institut du Thorax

Rapporteurs avant soutenance :

Dr Jean-Sébastien Silvestre, Directeur de Recherche, HDR, INSERM, Directeur du PARCC, Paris

Dr Muriel Laffargue, Directrice de Recherche, HDR, INSERM, i2MC, UMR 1297, Toulouse

Composition du Jury :

Examinatrice : Dr Isabelle Brunet, Chargé de Recherche INSERM, Collège de France, Paris

Examinatrice : Dr Corinne Miral, Professeur, HDR, US2B, Nantes Université

Directrice de thèse :

Anne-Clémence Vion, Chargé de Recherche, HDR, CNRS, Institut du Thorax, Nantes Université

Invité

Dr Daniel Henrion, Directeur de Recherche, HDR, INSERM, Laboratoire MitoVasc, Université d'Angers

Titre : Rôle du récepteur aux œstrogènes membranaires dans la vasorelaxation médiée par le flux.....

Mots clés : Dilatation médiée par le flux, Mécanotransduction endothéliale, shear stress, récepteur des œstrogènes alpha membranaires

Résumé : Les cellules endothéliales vasculaires détectent les contraintes de cisaillement générées par le flux sanguin grâce à des mécanosenseurs. Cette stimulation déclenche une signalisation cellulaire complexe conduisant à diverses réponses biologiques, dont la relaxation vasculaire, essentielle à une perfusion adéquate des organes. Le dysfonctionnement de ces cellules est le point de départ de nombreuses pathologies, en particulier vasculaires. Une diminution de la dilatation médiée par le flux constitue d'ailleurs un marqueur commun et précoce des maladies cardiovasculaires et du vieillissement. L'objectif général de mes travaux a été de préciser le rôle spécifique et les mécanismes d'action du récepteur ER α localisé à la membrane dans la fonction vasculaire et son déclin avec l'âge, indépendamment des effets classiques des œstrogènes circulants. Dans un premier temps, nous avons montré que ER α membranaire, amplifie la réponse endothéliale aux variations aiguës de flux de manière ligand-indépendante, notamment en limitant la production de ROS. Dans un second temps, nous avons replacé ces observations dans le contexte du vieillissement : des mutations ou une altération de la signalisation d'ER α pourraient en effet contribuer à la dysfonction endothéliale liée à l'âge, caractérisée par une production accrue de ROS, en particulier d'origine mitochondriale. ER α a donc un rôle clé dans l'homéostasie et le vieillissement endothélial et vasculaire.

Title : Role of the membrane oestrogen receptor in flow mediated vasorelaxation...

Keywords : Flow-mediated dilation, endothelial mechanotransduction, shear stress, membrane oestrogen receptor alpha

Abstract : Vascular endothelial cells detect shear stress generated by blood flow through specific mechanosensors. This stimulation triggers complex cellular signaling leading to various biological responses, including vascular relaxation, which is essential for adequate organ perfusion. Nevertheless, endothelial cells dysfunction is the starting point for many diseases, particularly vascular diseases. A decrease in flow-mediated dilation is a common and early marker of cardiovascular disease and ageing. The overall objective of my work has been to clarify the specific role and mechanisms of action of the membrane-localized oestrogen receptor alpha (ER α) in vascular function and its decline with age, independently of the classic effects of circulating estrogens. First, we showed that membrane ER α , amplify the endothelial response to acute flow changes in a ligand-independent manner, through a reduction in ROS production. Secondly, we investigated this pathway in ageing: mutations or alterations in ER α signaling could indeed contribute to age-related endothelial dysfunction, characterized by increased ROS production, particularly of mitochondrial origin. ER α therefore plays a key role in vascular homeostasis and ageing of endothelial cells.