



Avis de Soutenance

Madame Meriem TALEB

Sciences de la Vie et de la Santé

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Apport dans le métabolisme du fer du modèle murin macrophage autophagie déficient & relations fer - inflammation

dirigés par Madame Catherine MURA

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : INEM - Immunologie et Neurogénétique Expérimentales et Moléculaires

Soutenance prévue le **lundi 28 juin 2021** à 14h00

Lieu : Délégation Centre Limousin Poitou-Charentes Amphithéâtre Charles Sadron - 3E Avenue de la Recherche Scientifique 45071 Orléans CEDEX 2 France

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron du Campus CNRS

Composition du jury proposé

Mme Catherine MURA	Université d'Orléans	Directrice de thèse
Mme Carole PEYSSONNAUX	Institut Cochin	Rapporteuse
M. Olivier LORÉAL	Inserm Rennes	Rapporteur
M. Benjamin G. DEWALS	University of Liege	Examineur
M. Alain LEGRAND	Université d'Orléans	Examineur

Mots-clés : Ferroportine, Inflammation, Fer, Hepsidine,

Résumé :

Le fer est un métal essentiel pour de nombreuses activités cellulaires, il est autant crucial pour les mammifères que pour les pathogènes. Chez les mammifères une série de protéines spécifiques assure l'absorption du fer au niveau intestinal, son transport par voie sanguine, sa distribution au niveau des tissus cibles, son stockage, ainsi que son recyclage par les macrophages. La dérégulation des niveaux de fer conduit à des situations pathologiques critiques chez l'homme. Au niveau systémique, l'homéostasie du fer est principalement maintenue par le couple ferroportine, exportateur de fer, et son régulateur hormonal, l'hepcidine, contrôlant l'absorption intestinale, le recyclage par les macrophages et la mobilisation hépatique du fer. Beaucoup de protéines du métabolisme du fer répondent à l'inflammation et suggèrent leur implication dans les mécanismes de défense immunitaire. L'hepcidine produite principalement par les hépatocytes est régulée au niveau transcriptionnel, par voies positives par le taux de fer circulant et l'inflammation, et par voie négative via l'hypoxie et la demande érythropoïétique. La ferroportine est régulée par voie post-traductionnelle par l'hepcidine ainsi que par voies transcriptionnelles qui sont moins définies. Une partie de ma thèse a porté sur la compréhension des voies de régulation du couple hepcidine - ferroportine. L'étude sur modèle murin autophagie déficient dans les macrophages a révélé un lien entre le trafic intracellulaire du fer dans les macrophages et l'homéostasie systémique du fer. En effet, cette déficience conduit à une dérégulation du couple hepcidine - ferroportine qui se traduit par un recyclage et une entrée excessifs du fer. Ceci aboutit à une surcharge généralisée du fer au niveau des tissus parenchymateux, ainsi qu'une activité érythropoïétique augmentée. Le niveau d'hepcidine hépatique est augmentée mais reste anormalement faible par rapport aux quantités de fer accumulées. Le niveau d'hepcidine splénique est en revanche diminué et corrélé au niveau élevé de ferroportine dans les macrophages et les entérocytes. L'étude in vitro sur macrophages déficients pour l'autophagie, valide une augmentation de l'expression de la protéine ferroportine à l'état basal, et l'érythrophagocytose qui engendre une très forte augmentation du fer intracellulaire est corrélée à une localisation anormale de la ferroportine et à une diminution de l'expression de l'hepcidine.

L'hôte mammifère a développé une stratégie de défense basée sur la biodisponibilité du fer. Une seconde partie de ma thèse s'est ainsi concentrée sur l'étude des interactions entre le métabolisme du fer et la réponse inflammatoire. Une première étude a révélé que les différents stimuli inflammatoires associés à une réponse immune de type 1 ou 2 influencent différemment l'expression de l'hepcidine et de la ferroportine. Une seconde étude a porté sur l'infection par le vers *Nippostrongylus brasiliensis*, modèle murin des infections parasitaires chez l'homme, entraînant des hémorragies et une réduction de l'apport nutritionnel. Cette étude montre que les niveaux de fer alimentaire influencent fortement l'issue de l'infection. Un apport modéré de fer sur une période prolongée diminue l'hémorragie rapportée, améliore le recrutement cellulaire et la sécrétion de médiateurs de type 2, renforçant ainsi la réponse immunitaire et conduisant à une réparation tissulaire plus rapide. A l'inverse, une déficience en fer exacerbe l'inflammation tout en altérant la réponse immune mise en place. Des modifications significatives de la régulation du fer ont été détectées avec séquestration intracellulaire du fer dans les macrophages au niveau pulmonaire, ainsi que rétention du fer au niveau hépatique, alors que la rate et l'intestin se révèlent exempts de fer. Ces études apportent de éléments de compréhension supplémentaires sur les mécanismes d'homéostasie du fer à l'état physiologique basal ainsi que lors d'évènements inflammatoires.