

## Avis de Soutenance

Madame Eleonora RIZZI

Sciences de la Vie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Mise au point d'un modèle de triculture de barrière hémato-encéphalique humaine pour l'étude du transport de nanogels dans des conditions mimant l'ischémie cérébrale.*

dirigés par Madame Caroline MYSIOREK

Soutenance prévue le **mardi 25 janvier 2022** à 9h00

Lieu : Université d'Artois Faculté Jean Perrin rue Jean Souvraz - SP 18 62307 Lens Cedex

Salle : des thèses

### Composition du jury proposé

Mme Maria DELI	Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Hungarian Academy of Sciences	Rapporteuse
Mme Anna ROSELL	Vall d'Hebron Research Institute. Neurovascular Research Laboratory	Rapporteuse
Mme Nazende GUNDAY TURELI	MyBiotech GmbH	Examinatrice
M. Fabien GOSSELET	Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique - Faculté Jean Perrin	Examinateur
Mme Marie-Pierre DEHOUCK	Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique - Faculté Jean Perrin	Examinatrice
Mme Caroline MYSIOREK	Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique - Faculté Jean Perrin	Directrice de thèse

### Résumé :

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est située au niveau des cellules endothéliales formant les capillaires cérébraux (CE) et représente la principale surface d'échanges entre le sang et le tissu cérébral. L'activité neuroprotectrice des CE de la BHE est réalisée en synergie avec d'autres types de cellules de soutien comme les péricytes (PC) et les astrocytes (AC) qui, avec les neurones, forment l'unité neurovasculaire (UNV). Ces cellules jouent un rôle central dans l'induction, la régulation et le maintien des propriétés de la BHE. Les CE de la BHE présentent des propriétés métaboliques et physiques spécifiques afin de contrôler et restreindre les échanges entre le sang et le parenchyme cérébral. Cependant, celle-ci représente un obstacle à l'administration cérébrale de médicaments. Néanmoins, l'intégrité de la BHE peut être altérée dans des pathologies cérébrales telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC). L'AVC est la deuxième cause de décès et la troisième cause d'invalidité de longue durée dans le monde. Décrit par l'Organisation mondiale de la santé comme la survenue d'une perturbation du flux sanguin cérébral entraînant une altération de la fonction cérébrale et la mort, l'AVC ischémique est causé par la formation d'un caillot dans un vaisseau cérébral. L'arrêt du flux sanguin qui en résulte entraîne une pénurie d'oxygène et de nutriments dans la région en aval, provoquant la mort des cellules et des dommages parenchymateux. La gravité des dommages dépend du temps d'occlusion lié à l'expansion du noyau ischémique dans la pénombre ischémique environnante représentant le tissu récupérable grâce à la restauration du flux sanguin. Les thérapies utilisées pour le traitement de l'AVC consistent en la restauration du flux sanguin par le retrait du caillot mais présentent des critères d'éligibilité restrictifs associés à l'état altéré de la BHE pouvant conduire à une transformation hémorragique. En fait, la BHE subit des changements qui contribuent au tableau pathologique global. Par conséquent, la poursuite des recherches pour développer des thérapies nouvelles est essentielle pour élargir le nombre de patients éligibles aux traitements et diminuer le nombre de décès et d'invalidités à long terme. De nos jours, de nouvelles thérapies sont développées pour cibler la récupération de la zone endommagée par l'AVC en stimulant la différenciation des cellules souches neurales, via l'utilisation de nanoparticules pour traverser la BHE et atteindre les cellules cibles. Pour cela, les modèles précliniques in vitro sont des outils importants pour générer des données fiables et prédictives de la situation observée in vivo. Ainsi, l'utilisation d'un modèle in vitro de BHE humaine validé et reproduisant les caractéristiques pathologiques in vivo est essentiel pour étudier les événements spécifiques de l'espèce humaine et également améliorer le transfert des résultats à la clinique. Le projet de thèse consiste en la caractérisation d'une triculture in vitro de BHE humaine présentant des CE, des PC et des AC, les trois principaux types cellulaires de l'UNV. L'induction des propriétés de BHE a été confirmée par la présence d'une faible perméabilité paracellulaire à un marqueur d'intégrité de la BHE et par l'expression au niveau des gènes et des protéines de marqueurs clés de la BHE. Le modèle de triculture humaine a été davantage étudié dans des conditions de privation d'oxygène et de glucose pour imiter l'environnement d'AVC in vivo. La caractérisation du modèle d'AVC a donné des résultats positifs avec la présence d'une perméabilité paracellulaire accrue et d'une diminution de la réserve d'énergie intracellulaire ainsi que la surexpression de marqueurs qui valident l'état hypoxique. De plus, les interactions entre la BHE et les nanogels polymères ont été évaluées dans des conditions physiologiques et sous les différentes phases d'AVC et de reperfusion in vitro.