Laboratoire NutriNeuro
UMR INRA 1286 - Université de Bordeaux

Bordeaux le 10 mai 2021

Sophie Layé
UMR NutriNeuro INRAE Université Bordeaux 1286
Bâtiment UFR Pharmacie - 2ème Tranche - 2ème Etage
Université Victor Segalen Bordeaux 2 - 146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex - FRANCE

Rapport sur le document de thèse de Mr Rémi Karadayi Université de Bourgogne Franche-Comté

Le travail de thèse de Rémi Karadayi porte sur l'étude de l'impact de la nutrition sur les plasmalogènes des cellules gliales de la rétine et le développement vasculaire rétinien associée à la rétinopathie du nouveau-né. Les travaux réalisés par Rémi Karadayi sont focalisés sur l'étude des mécanismes moléculaires de la physiopathologie de la rétinopathie du nouveau-né (ROP), une pathologie rétinienne à composante vasculaire dont la prévalence en population générale est élevée, en focalisant sur les plasmalogènes et en combinant des approches de physiologie intégrée et l'utilisation de modèles animaux originaux, nutritionnels et transgéniques. L'objectif final est de développer des approches nutritionnelles pertinentes afin de prévenir/corriger les ROP, qui sont des pathologies très invalidantes de l'enfant pouvant conduire à la cécité. Par la dualité des approches expérimentales et clinique réalisés dans le cadre de cette thèse, le potentiel de transfert vers la clinique des travaux de thèse de Rémi Karadayi est très élevé et extrêmement intéressant.

Les premiers travaux ont porté sur l'identification et la caractérisation du rôle des plasmalogènes dans la physiologie des cellules de Müller, les principales cellules gliales au sein de la rétine qui sont très plastiques et clés dans la formation de la barrière hémato-rétinienne, par des approches *in vitro* et le développement d'approches de type si-RNA ciblant DAPAT (impliquée dans la synthèse des plasmalogènes). Les résultats obtenus font le constat que la diminution partielle des plasmalogènes dans les cellules de Müller mime la situation inflammatoire rétinienne et provoque la réduction de l'expression de deux protéines majeures de la physiologie de ces cellules, GFAP et Cx43 et la migration cellulaire. Cette première série de travaux est soumises à la revue Molecular and Cellular and Biochemistry. Dans une seconde série d'expérience, l'impétrant a étudié l'impact de la diminution en plasmalogène sur la communication entre cellules de Müller et astrocytes au sein de la rétine. Les résultats obtenus montrent de façon très élégante que la restauration des plasmalogènes rééquilibre les interactions cellulaires. Ce travail est soumis à la revue Scientific Reports. Un chapitre consacré aux résultats supplémentaires, questions non résolues et perspectives est présenté, ce qui est très appréciable, montrant une capacité d'analyse et de projection à partir des travaux de thèses réalisés.

La deuxième partie de ce travail de thèse a reposé sur les travaux précédents in vitro pour étudier si, in vivo, une supplémentation alimentaire pour rétablir les plasmalogènes pouvait corriger les anomalies rétiniennes du nouveau-né dans un modèle de souris déplétées en plasmalogènes (souris DAPAT). Rémi Karadayi et ses collègues ont combiné des approches de biologie moléculaire et de biochimie et d'électrophysiologie afin de déterminer les effets à d'une exposition prénatale (maternelle) aux alkylglycerols sur les fonctions rétiniennes chez la descendance. Ces travaux révèlent que les souriceaux DAPAT ont des altérations rétiniennes qui sont partiellement restaurées par la supplémentation alimentaire maternelle. En mettant en évidence une restauration partielle, ces résultats encourageants démontrent le besoin le besoin de poursuivre ces travaux pour apporter des solutions chez l'homme afin de prévenir/corriger les altérations rétiniennes développementales qui sont peu prises en

charge à ce jour. Les discussions apportent des éléments mécanistiques à explorer qui font l'objet d'un autre chapitre de la thèse. Ainsi, la dernière partie de la thèse a été consacrée à l'évaluation des endocannabinoïdes dans les altérations rétiniennes des nouveaux-nés et des adultes des souris DAPAT. Les résultats principaux indiquent que la réduction des plasmalogènes altère le système endocannabinoïde et que les cellules de Müller jouent un rôle dans cette dérégulation. A nouveau, un chapitre présentant résultats complémentaires et discussion finalise la présentation des résultats de ce chapitre par des perspectives. La dernière partie de la thèse apporte des éléments chez l'homme, dans une démarche de recherche translationnelle. Ainsi, le profil phospholipidique d'enfants prématurés à partir d'une sérothèque a été établie, en apportant en l'occurrence des données originales sur les plasmalogènes, afin de les corréler avec les ROP.

La thèse de Mr Rémi Karadayi est présentée sous un format de thèse sur articles, avec une introduction fournie de l'état des connaissances sur son sujet de recherches, suivi de la présentation des résultats sous la forme de plusieurs articles principaux suivi de la discussion de chaque article. Le travail de Rémi Karadayi fait l'objet de plsuieurs pblications soumises ou en préparation en premier auteur qui consigne les résultats sur le rôle des plasmalogènes dans les ROP. Il ne fait aucun doute que ces travaux seront publiés très prochainement, de par la qualité et l'originalité des travaux réalisés et présentés. L'ensemble de ces résultats très originaux, apporte un éclairage nouveau sur le rôle des palsmalogènes dans les rétinopathies de l'enfant et leur potentielle prise en charge, ce qui est extrêmement pertinent pour l'homme.

Il s'agit d'un document bien écrit avec une iconographie agréable et adéquate, avec une définition claire des objectifs généraux et plus spécifiques. Les éléments de la littérature apportés dans l'introduction générale sont cohérents avec les travaux menés, puisqu'ils introduisent les questions des fonctions rétiniennes, du rôle des différents types cellulaires rétiniens, des pathologies rétiniennes et également des lipides d'intérêt et de leur

métabolisme, notamment dans ces pathologies. Ces chapitres, très bien écrits et centrés sur le parallèle modèle rongeur/homme sont extrêmement bien présentés et éclairants sur la complexité des mécanismes mis en jeux.

Cette thèse, qui fait fait la part belle à des travaux pionniers dans l'identification des plasmalogènes dans les pathologies rétiniennes développementales est d'importance dans le domaine de la recherche et du transfert dans la protection des altérations visuelles des prématurés, tout en ouvrant des perspectives vers d'autres pathologies rétiniennes. Le travail présenté dans ce document atteste du très bon niveau scientifique du candidat, des grandes qualités de réalisations et lui permet sans conteste de soutenir sa thèse dans les délais prévus.

Sophie Layé

Directrice de recherche INRAE

Directrice du laboratoire NutriNeuro UMR INRAE 1286

Bâtiment UFR Pharmacie – 2è Tranche – 2è Etage – CC34
Université Bordeaux - 146 rue Léo Saignat - 33076 BORDEAUX Cedex
Tél. 33 (0)5 57 57 12 26 / 33 (0)5 57 57 10 85 - Fax. 33 (0)5 57 57 12 27 - mail : nutrineuro@bordeaux.inra.fr