

## Avis de Soutenance

Madame Océane DUSAILLY

Sciences de la Vie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Rôles des vésicules extracellulaires des péricytes cérébraux dans l'induction des propriétés de barrière hémato-encéphalique :  
Vers une meilleure compréhension des mécanismes de communication intercellulaire au sein du complexe neurovasculaire.*

dirigés par Madame Laurence TILLOY-FENART et Monsieur Julien SAINT-POL

Soutenance prévue le **jeudi 11 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Université d'Artois - Faculté des Sciences Jean Perrin Rue Jean Souvraz - SP18 62307 Lens Cedex

Salle : des thèses

### Composition du jury proposé

Mme Laurence TILLOY-FENART	Université d'Artois	Directrice de thèse
M. Julien SAINT-POL	Université d'Artois	Co-directeur de thèse
M. Christophe LEFEBVRE	INSERM U1192	Examinateur
Mme Gisela D'ANGELO	Institut Curie	Rapporteure
Mme Cécile DUPLAA	INSERM U1034	Rapporteure
M. Paulo MARCELO	Centre Universitaire de Recherche en Santé (CURS)	Examinateur

### Résumé :

La barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue un élément clé du système nerveux central, assurant son homéostasie et sa protection vis-à-vis des éléments circulants, pathogènes ou xénobiotiques. Son intégrité et ses propriétés spécifiques — notamment un endothélium non fenestré associé à l'absence ou à la faible expression du marqueur de fenestration PLVAP — reposent sur les interactions coordonnées entre (i) les cellules endothéliales (CE) des microvaisseaux cérébraux, porteuses des propriétés physico-métaboliques de la BHE, (ii) les péricytes (PC), acteurs majeurs de l'induction du phénotype BHE, (iii) les astrocytes (AC), dont les prolongements pédicellaires enserrent les microvaisseaux, et (iv) les cellules neurales. Ensemble, ces populations forment le complexe neurovasculaire (CNV). Si les rôles structuraux et fonctionnels des CE sont bien établis, les mécanismes de communication intercellulaire gouvernant la formation de la BHE, en particulier ceux impliquant les PC, demeurent encore mal compris. Cette thèse vise à élucider le rôle des vésicules extracellulaires dérivées des péricytes (VE-PC) dans l'induction du phénotype BHE des CE. Trois approches expérimentales complémentaires ont été développées à partir du modèle humain *in vitro* de BHE du laboratoire. La première approche a établi une cartographie protéomique approfondie de trois types cellulaires du CNV (CE, PC et AC). Réalisée par fractionnement subcellulaire et spectrométrie de masse, cette analyse a révélé des signatures protéiques spécifiques : trafic vésiculaire pour les PC, métabolisme lipidique pour les AC et comportement pro-angiogénique pour les CE. L'analyse quantitative du protéome des CE et PC, en soloculture et en coculture, a mis en évidence l'enrichissement ou la perte de certaines protéines au cours de la différenciation BHE des CE, identifiant (i) l'induction de la protéine AHNAK, la diminution marquée de PLVAP, et (ii) un basculement métabolique des PC vers le métabolisme lipidique. La deuxième partie a porté sur l'étude du sécrétome des PC, en soloculture ou en coculture avec les CE, à l'aide d'un marquage isotopique par SILAC. Cette approche visait à caractériser les modifications du profil sécrétoire des PC induites par la coculture, susceptibles de favoriser l'acquisition des propriétés BHE par les CE. Parallèlement, l'analyse du sécrétome des CE permettra de mieux comprendre le dialogue bidirectionnel régissant (i) la différenciation endothéliale vers le phénotype BHE et (ii) le switch métabolique des PC « matures ». Enfin, la troisième partie s'est attachée à déterminer le rôle spécifique des VE-PC, constituant le vésiculome au sein du sécrétome complet, dans l'induction des propriétés de la BHE. Après leur caractérisation selon les critères MISEV, les VE-PC se sont révélées capables de reproduire partiellement les effets des PC sur les CE, induisant (i) une augmentation significative de la résistance électrique transendothéliale (TEER), (ii) une réduction de la perméabilité endothéliale, (iii) une réorganisation des protéines de jonctions serrées (Claudine-5, ZO-1) et (iv) une diminution de l'expression de PLVAP. Dans son ensemble, ce travail met en évidence la pertinence du fractionnement subcellulaire pour établir les profils protéomiques spécifiques des cellules du CNV. Il révèle également un nouveau mécanisme de communication intercellulaire entre CE et PC, démontrant que les PC, via leurs VE, participent activement à l'induction des propriétés de la BHE. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles stratégies visant à restaurer ou moduler la fonction de la BHE dans les pathologies cérébrovasculaires, et à exploiter le potentiel des VE comme vecteurs thérapeutiques ciblant le cerveau.