



**HAL**  
open science

# Rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale

Alexis Richard

► **To cite this version:**

Alexis Richard. Rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers, 2023. Français. NNT : 2023ANGE0071 . tel-04792501

**HAL Id: tel-04792501**

**<https://theses.hal.science/tel-04792501v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE DE DOCTORAT

DE  
L'UNIVERSITÉ D'ANGERS

SOUS LE SCEAU DE  
LA COMUE ANGERS – LE MANS

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : «*Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale*»

Par

« **Alexis RICHARD** »

« **Rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale** »

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 04/12/2023

Unité de recherche : Laboratoire MitoVasc – Equipe CarMe : UMR CNRS 6015, INSERM 1083

## Rapporteurs avant soutenance :

Pr. Luc Bertrand                      Professeur - UC Louvain, IREC Institute, Pole of Cardiovascular Research  
Dr. Mathias Mericskay              DR2 - INSERM UMR-S 1180, Université Paris-Saclay

## Composition du Jury :

Président :  
Pr. Xavier Prieur                      Professeur - INSERM UMR 1087 - CNRS UMR 6291 l'institut du thorax IRS

Examineurs :  
Dr. Cécile Vindis                      DR2 - INSERM CIC 1436 - CHU Rangueil  
Dr. Coralie Fontaine                  CRCN - INSERM UMR 1297 - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

Directeur de thèse :  
Dr. Laurent Loufrani                  DR2 - Mitovasc, CarMe UMR INSERM UMR 1083 - CNRS UMR 6015

**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :**  
**<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

# REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, j'aimerais remercier le **Pr.Luc Bertrand** ainsi que le **Dr.Mathias Mericskay** d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse. Je remercie aussi le **Dr.Cécile Vindis** et le **Dr. Coralie Fontaine** d'avoir accepté de faire partie de ce jury en tant qu'examinatrices. Je remercie également le **Pr.Xavier Prieur** d'avoir accepté de présider ce jury.

---

Bien évidemment je tiens à remercier tout particulièrement le **Dr.Laurent Loufrani** pour m'avoir épauler dès mon Master 1 mais surtout pour ta générosité, ta patience, ton humanité et ton professionnalisme. Même si je peux être têtu par moment, je pense qu'en définitive nous nous sommes bien trouvés et avons su travailler efficacement ensemble ! Je ne te remercierai jamais assez les opportunités que tu as su me présenter. L'indépendance et l'autonomie que tu as su me donner et ton écoute attentive ont été déterminants lors de cette thèse qui, comme tout travail de recherche, est une épreuve, rendue plus facile par ton accompagnement. Au-delà du travail et pour finir, j'aimerais que tu gardes tes qualités humaines qui sont d'une bien plus grande valeur. Il est vrai que peu importe la situation, tu as toujours su écouter, comprendre et conseiller, peu importe le sujet, et pour moi ce sont des qualités irremplaçables.

Je remercie aussi le **Dr.Daniel Henrion**, pour avoir pu m'accueillir dans son laboratoire dès mon Master 1 pour sa gentillesse et sa bienveillance.

Je remercie aussi **Céline Fassot**, pour tes conseils, ta bienveillance et pour ton aide dans la recherche des post-docs !

Je remercie les membres de mon CSI : **Vincent Procaccio** et **Vincent Paille** pour m'avoir prodigué de précieux conseils lors de ces deux réunions.

---

Je ne remercierai jamais assez ma petite **maman** qui a toujours été là, peu importe mes humeurs et mes changements d'avis incessants ! Tu m'as toujours compris et poussé dans le bon sens, me faisant grandir et murir de la meilleure des façons ! Je n'aurai jamais assez d'une thèse pour te dire combien ta présence m'ait précieuse petite maman, même si je l'avoue que je ne te le montre pas assez !

Je remercie ma **grande sœur**, qui a toujours de bonnes idées, pour faire la fête, pour visiter, pour se déshydrater joyeusement, pour vivre tout simplement... Je m'excuse pour ces dernières années où je n'ai pas été aussi présent comme j'aurai voulu l'être. En tout cas, je t'aime fort et pense très fort à toi !

Et le dernier membre de ma « famille », **Julie** ou ma moitié ! Je sais que cette dernière année a eu son lot d'épreuves avec un moral en dents de scie mais toi comme moi, nous avons réussi à en voir le bout !! Je te remercie jusqu'aux étoiles pour ta présence qui m'est indispensable au quotidien ! J'aimerais que tu restes comme tu es et que tu ne changes rien car tu es unique ! C'est en partie grâce à toi que j'ai gardé ma motivation et mon moral quand cela n'allait pas ! Tu participes vraiment à mon bonheur, et je m'efforce et m'efforcerai d'en faire tout autant chaque jour.

Mon **papa**, même si l'on ne se voit pas beaucoup, ces quelques pauses dans la campagne normande m'ont toujours fait du bien !

---

A mon autre famille de cœur, je remercie l'auditoire aka **Adrien** ou le futur Texan ! On se connaît depuis le lycée et depuis on a quasiment toujours été ensemble. Tu m'as toujours poussé à être meilleur, et j'en ai fait tout autant avec toi car je sais que tu n'aimais pas que je sois meilleur que toi (même si c'était souvent le cas :P). Je suis content que tu aies trouvé un post doc au Texas, même si tu vas me manquer.



A **Sébastien**, je te remercie énormément aussi ! Je pense que notre petit trio nous a fait du bien, nos games de Halo ou Elden ring ont contribué à la bonne santé mentale des troupes ! C'est bientôt ton tour de soutenir, je t'envoie toute ma force pour cette dernière ligne droite !

A **Manuela** ! Ton départ du labo a laissé un grand vide ! Je repense parfois à nos conversations et commérages impromptues avec nostalgie, avec tes aveux de quelques boulettes au labo ^^ . Heureusement que tu n'es pas si loin, c'est toujours un plaisir de te voir ! Je m'excuse de mon manque de disponibilités ces derniers temps mais je vais me rattraper et on va reprendre nos séances de sport !

---

Au meilleur bureau du monde !

A **Harmonie** ! Je te remercie du fond du cœur pour ta gentillesse sans fin, pour ton écoute indépendamment du fait que tu sois occupée ou non ! Tu es toujours pleine de bons conseils et de joie de vivre. Cela a vraiment égayé mes journées au cours de cette dernière année.

A **Jade** ! Bien que tu sois parti d'Angers pour ta thèse en Belgique, j'espère que tu as passé d'aussi agréables mois lors de ton stage que moi. On a passé de bons moments notamment au GRRC ! J'espère te revoir bientôt !

A **Clara** ! Heureusement que tu n'es pas partie bien loin, je vais pouvoir continuer de papoter avec toi ! Tu as vraiment apporté beaucoup de joie de vivre au labo, mais surtout au bureau ! C'était vraiment génial de t'avoir grande bouille.

A **Christina** ! Je te remercie d'avoir fait partie de notre bureau, ta gentillesse était très appréciable.

Au Dr.**Léa Réthoré** ! Je te remercie pour ta gentillesse constante ! Tu as été une réelle source de motivation pour moi. Le fait de te voir travailler énormément m'a constamment stimulé et c'était un plaisir de partager ton bureau.

---

A **Alicia**, je te remercie pour ton aide quotidienne et ta gentillesse ! C'était un réel plaisir de partager ces moments avec toi et de t'avoir vu murir et grandir au cours de ton master 2 et de ta première année de thèse. Je garde de très bons souvenirs aussi de nos soirées avec les fidèles acolytes Mael et Arianna !

Je remercie Coco alias **Coralyne** pour ta gentillesse perpétuelle et pour tous tes conseils avisés au laboratoire qui m'ont été indispensables au quotidien !

Je remercie **Aglaé** pour m'avoir donné envie de partir plus en vacances (jamais je ne pourrai rattraper ton bronzage...). Je te souhaite pleins de bonnes choses dans cette nouvelle aventure Nantaise !

Je remercie **Hélène Tricoire** et **César Mattéi** pour m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de l'enseignement ! Cette expérience enrichissante m'aura été bénéfique et m'aura conforté dans l'idée d'enseigner dans le futur.

A **Carole**, pour ta gentillesse, ta réactivité et ta patience malgré mes nombreuses questions administratives !

A **Louis**, ces quelques soirées avec les autres ont été mémorables, surtout ton imitation du père Fourras !

A **Sylvain**, pour ces initiations à l'escalade, ces pauses café mais aussi pour ces formations en cyto !

A **Flavien**, car bien que tu sois très occupé avec tes cours à la fac, tu as toujours pris en peu de ton temps pour discuter et prendre de mes nouvelles, ce que j'ai fortement apprécié.

Et je remercie toutes les personnes du laboratoire, **Linda, Bertrand, Agnès, Emilie, Jennifer, Anne-Laure**, et toutes les personnes que j'aurai pu oublier !

# VALORISATION SCIENTIFIQUE

## Liste des articles publiés

**2022:**

**Metabolomic Profiling of Angiotensin-II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm in Ldlr<sup>-/-</sup> Mice Points to Alteration of Nitric Oxide, Lipid, and Energy Metabolisms.**

Chao de la Barca JM\*, **Richard A**\*, Robert P, Eid M, Fouquet O, Tessier L, Wetterwald C, Faure J, Fassot C, Henrion D, Reynier P, Loufrani L.

\*co-premier auteur

Int J Mol Sci (IF 2022 : 6,208)

**Sildenafil-Induced Revascularization of Rat Hindlimb Involves Arteriogenesis through PI3K/AKT and eNOS Activation.**

Baron-Menguy C, Bocquet A, **Richard A**, Guihot AL, Toutain B, Pacaud P, Fassot C, Loirand G, Henrion D, Loufrani L.

Int J Mol Sci (IF 2022 : 6,208)

**2021:**

**Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension.**

Robert P\*, Nguyen PMC\*, **Richard A**, Grenier C, Chevrollier A, Munier M, Grimaud L, Proux C, Champin T, Lelièvre E, Sarzi E, Vessières E, Henni S, Prunier D, Reynier P, Lenaers G, Fassot C, Henrion D, Loufrani L.

\*co-premier auteur

FASEB (IF 2022 : 5,191)

## Communications scientifiques

- 2023 : Congrès international – Euromit à Bologne/Italie : Présentation poster
- 2023 : Congrès local – SFR-ICAT à Angers : Présentation orale
- 2023 : Congrès national – Société Française de Cardiologie à Marseille/France (GRRC) : Présentation orale
- 2022 : Congrès régional – Journée de la recherche Biomédicale Tours-Angers: Présentation poster
- 2021 : Congrès national – Société Française de Cardiologie à Marseille/France (GRRC) : Présentation orale
- 2021 : Congrès local – SFR-ICAT à Angers : Présentation orale
- 2021 : Congrès national – Nouvelle Société Francophone d’Athérosclérose (NSFA) : Présentation orale

## Activité d’enseignement

- 2023 : DES médecine vasculaire (Pr. Samir Henni) – Faculté de santé d’ANGERS – Université d’ANGERS : Cours sur la physiopathologie de l’aorte aux internes de médecine vasculaire
- 2021-2022 : Licence 3 Biologie des organismes et des populations et Licence 3 Biologie cellulaire, moléculaire et physiologie (Mme Tricoire-Leignel, Mr.César Mattéi) – Faculté des sciences de Belle-Beille - Université d’ANGERS : TD et TP de physiologie vasculaire

# SOMMAIRE

CHAPITRE I .....	14
ROLE DE LA DYNAMIQUE MITOCHONDRIALE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU NIVEAU DE : .....	14
I. INTRODUCTION GENERALE .....	15
1. Les pathologies cardiovasculaires .....	15
2. Le système cardiovasculaire .....	15
2.1. Définitions et généralités .....	15
2.2. Structure générale de la paroi artérielle .....	16
2.3. Les artères de résistance et de compliance .....	16
2.3.1. Les artères de résistance .....	16
2.3.2. Les artères de compliance .....	17
3. L'aorte .....	18
3.1. Anatomie de l'aorte .....	18
3.2. Propriétés structurelles et fonctionnelles de l'aorte : Hétérogénéité entre l'aorte thoracique et abdominale .....	18
3.2.1. Hétérogénéité de structure et de fonction .....	18
3.2.2. Hétérogénéité dans l'origine embryologique des cellules musculaires lisses .....	19
3.2.3. Mécanobiologie .....	20
4. Hypertension artérielle et pression pulsée .....	22
4.1. Hypertension artérielle systémique : Définitions .....	22
4.2. Notion de pression pulsée .....	22
4.2.1. Rôle des artères de compliance .....	22
4.2.2. Rôle des réflexions des ondes de pression .....	22
4.3. L'hypertension artérielle : Un remodelage artériel pathologique .....	24
4.3.1. Définition du remodelage artériel .....	24
4.3.1. Remodelage artériel dans l'HTA .....	24
4.3.2. Causes du remodelage artériel dans l'HTA .....	26
5. La Mitochondrie : un organe central .....	33
5.1. Généralités .....	33
5.1.1. Origine des mitochondries et ADN mitochondrial .....	33
5.1.2. Mutations de l'ADN mitochondrial .....	34
5.2. Structure des membranes et des crêtes mitochondriales .....	35
5.2.1. Différences entre la membrane externe et la membrane interne .....	36
5.2.2. La matrice mitochondriale .....	36
5.2.3. L'espace intermembranaire .....	36
5.2.4. Les crêtes .....	37
5.3. Le rôle de centrale énergétique de la mitochondrie .....	37
5.3.1. Production d'énergie sous forme d'ATP .....	38
5.3.2. La chaîne respiratoire mitochondriale (OXPHOS) .....	39
5.4. Autres fonctions mitochondriales .....	40
5.4.1. Garante de l'homéostasie calcique .....	40
5.4.2. Mobilité à l'aide du cytosquelette .....	40
5.5. Morphologie et Dynamique mitochondriale .....	41
5.5.1. Généralités .....	41
5.5.2. Le remodelage des crêtes mitochondriales .....	42
5.5.3. La fusion mitochondriale .....	44
5.5.4. La fission mitochondriale .....	46
5.6. Maintien de l'homéostasie mitochondriale : Rôle de la dynamique mitochondriale, de la biogenèse et de la mitophagie .....	50
5.6.1. La biogenèse mitochondriale .....	50
5.6.2. La mitophagie .....	53
5.6.3. La mitocytose .....	55
OBJECTIF DU CHAPITRE I .....	57
Impact de la dysfonction mitochondriale lors de l'hypertension artérielle .....	57

<b>ÉTUDE N°1 : ROLE PROTECTEUR DE LA PROTEINE DE FUSION OPA1 DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE AU NIVEAU DES ARTERES DE RESISTANCE .....</b>	<b>58</b>
<b>ÉTUDE N°2 : OPA1 PROTEGE CONTRE LE REMODELAGE PATHOLOGIQUE DE L'AOORTE ABDOMINALE LORS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE .....</b>	<b>85</b>
<b>CHAPITRE II .....</b>	<b>86</b>
<b>ROLE DU METABOLISME DANS L'ANEVRISME DE L'AOORTE ABDOMINALE : .....</b>	<b>86</b>
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>87</b>
<b>1. L'anévrisme aortique .....</b>	<b>87</b>
1.1. Définitions .....	87
1.1.1. L'anévrisme de l'aorte thoracique .....	88
1.1.2. L'anévrisme de l'aorte abdominale .....	88
<b>2. La dissection aortique .....</b>	<b>89</b>
2.1. Définitions .....	89
2.2. Facteurs de risques .....	89
<b>3. Mécanismes physiopathologiques de l'anévrisme et de la dissection aortique .....</b>	<b>90</b>
3.1. Dysfonction endothéliale .....	90
3.2. Dysfonction des cellules musculaires lisses .....	91
3.2.1. Mort cellulaire des CMLs et sénescence .....	91
3.2.2. Switch phénotypique et reprogrammation des CMLs .....	94
3.2.3. Régulation épigénétique des CMLs .....	98
3.3. Remodelage de la matrice extracellulaire .....	99
3.3.1. Le collagène .....	99
3.3.2. L'élastine .....	100
3.3.3. Intégrines, microfibrilles et glycoprotéines de structure .....	101
3.3.4. Les protéoglycanes .....	106
3.3.5. Protéases et antiprotéases de la MEC .....	107
3.4. Conduction radiale des solutés plasmatiques .....	113
3.4.1. Anévrisme de l'aorte thoracique .....	113
3.4.1. Anévrisme de l'aorte abdominale : Rôle du thrombus intraluminal .....	114
3.5. Immunité innée et adaptative et rôle du stress oxydant dans l'AAA .....	115
3.5.1. Immunité innée .....	116
3.5.2. Immunité adaptative .....	116
3.5.3. Stress oxydant .....	117
<b>4. Le dimorphisme sexuel .....</b>	<b>118</b>
4.1. Dans l'anévrisme de l'aorte thoracique .....	118
4.2. Dans l'anévrisme de l'aorte abdominale .....	119
<b>5. Approches cliniques de l'AAA .....</b>	<b>120</b>
5.1. Diagnostique de l'AAA .....	120
5.2. Traitements de l'AAA .....	121
5.2.1. Chirurgicaux .....	121
5.3. Pharmacologiques .....	123
<b>6. Approches expérimentales : modèles animaux d'AAA .....</b>	<b>124</b>
6.1. Modèles non disséquants .....	124
6.1.1. Le modèle induit par l'élastase .....	124
6.1.2. Application péri-adventitielle de chlorure de calcium CaCl <sub>2</sub> .....	125
6.2. Modèles disséquants .....	126
6.2.1. Perfusion d'angiotensine II – l'anévrisme disséquant .....	126
6.2.1. Modèle BAPN .....	129
6.3. En résumé .....	131
<b>7. Implication de la mitochondrie dans le métabolisme .....</b>	<b>131</b>
7.1. La mitochondrie : centre énergétique de la cellule .....	132
7.1.1. Métabolisme de la glutamine et des acides aminés branchés .....	132
7.1.2. Oxydation des acides gras .....	133
7.2. Les mitochondries sont des centres de biosynthèse .....	133
7.2.1. Synthèse des nucléotides .....	133
7.2.2. Synthèse du citrate .....	134
7.2.3. Synthèse des acides aminés .....	135
7.2.4. Synthèse du glucose .....	135
7.2.1. Synthèse de l'hème .....	135
7.3. Métabolisme des lipides .....	136

7.3.1.	Généralités .....	136
7.3.2.	Synthèse de novo des acides gras .....	137
7.3.3.	Relation entre la mitochondrie et le métabolisme des lipides.....	138
7.4.	Métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol .....	139
7.4.1.	Structure et fonctions.....	139
7.4.2.	Importance du cholestérol .....	141
7.4.3.	Synthèse du cholestérol .....	141
7.4.4.	Relation entre le cholestérol et la mitochondrie.....	142
OBJECTIF DU CHAPITRE II.....		143
<i>Rôle du métabolisme dans l'anévrisme de l'aorte abdominale .....</i>		<i>143</i>
<i>La métabolomique .....</i>		<i>143</i>
<i>Relation entre la dysfonction mitochondriale et l'anévrisme aortique.....</i>		<i>144</i>
<b>ÉTUDE N°3 : L'ANEVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE PRESENTE UNE ALTERATION DES METABOLISMES DE L'OXYDE NITRIQUE, DES LIPIDES ET ENERGETIQUE .....</b>		<b>145</b>
<b>ÉTUDE N°4 : L'ANEVRISME DE L'AORTE ABDOMINALE INDUIT PAR LE CHOLESTEROL PRESENTE UNE AUGMENTATION DE LA FISSION MITOCHONDRIALE, DE LA MITOPHAGIE ET UNE DIMINUTION DE L'ATP SYNTHASE.....</b>		<b>167</b>
DISCUSSION GENERALE .....		168
PERSPECTIVES .....		173
1.	<i>Trois études en cours.....</i>	<i>173</i>
2.	<i>Travaux futurs ?.....</i>	<i>173</i>
CONCLUSION DE LA THESE .....		174

# LISTE DES ABREVIATIONS

AAA : Anévrisme de l'aorte abdominale  
AAT : Anévrisme de l'aorte thoracique  
ADMA : Diméthylarginine asymétrique  
ADNmt : ADN mitochondrial  
ADP : Adénosine diphosphate  
AngII : Angiotensine II  
ARNm : ARN messenger  
AT1R/AT2R : Récepteur de type I/II de l'angiotensine II  
ATP : Adénosine triphosphate  
ATR : Récepteur à l'angiotensine  
BH4 : 4-tétrahydrobioptérine  
BP : Paire de bases  
CML : Cellule musculaire lisse  
CRP : Protéine C réactive  
DAT : Dissection de l'aorte thoracique  
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine  
eNOS : NO synthase endothéliale  
FADH : Flavine adénine dinucléotide  
HDL : Lipoprotéine de haute densité  
HIM : Hématome intra-mural  
HTA : Hypertension artérielle  
LDLR : Récepteur des lipoprotéines de basse densité  
MCP-1 : Protéine chimiotactique monocytaire 1  
MEC : Matrice extra-cellulaire  
MICOS : Système d'organisation des crêtes mitochondriales  
MTS : Séquence de ciblage mitochondrial  
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide  
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate  
NO : Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique  
OPA1 : Atrophie optique 1  
OXPHOS : Phosphorylation oxydative  
PAD : Pression artérielle diastolique  
PAM : Pression artérielle moyenne  
PAS : Pression artérielle systolique  
PP : Pression pulsée  
ROS : Espèce réactives de l'oxygène  
SAA : Syndrome aortiques aigus  
SNS : Système nerveux sympathique  
SNS : Système nerveux sympathique  
SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone  
TIM : Translocase de la membrane interne  
TOM : Translocase de la membrane externe  
VDAC : Voltage-dependent anion channel ou canal anionique dépendant du potentiel  
VOP : Vitesse d'onde de pouls

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Figure 1 : Représentation schématique du système cardiovasculaire</b> .....	16
<b>Figure 2 : Différences de composition pariétale entre les artères de compliance et de résistance</b> (adapté de Lacolley et al., 2017) .....	17
<b>Figure 3 : Les différentes origines embryologiques des cellules musculaires lisses</b> .....	20
<b>Figure 4 : Schéma intégré des différences entre l'aorte thoracique et abdominale au niveau de sa composition, de sa structure, et de l'origine embryologique des cellules musculaires lisses</b> .....	21
<b>Figure 5 : Inadéquation entre les différents gradients de pression et réflexion des ondes de pression dans un cadre physiologique et pathologique</b> (Adapté de Safar et al., 2018) .....	23
<b>Figure 6 : Les différentes catégories de remodelage vasculaire</b> (Adapté de Mulvany et al., 1996) .....	25
<b>Figure 7 : Relation entre artères de résistance et de compliance dans l'hypertension artérielle</b> .....	26
<b>Figure 8 : Relation entre le stress oxydant et la perturbation de l'activité de la eNOS</b> .....	27
<b>Figure 9 : Rôle de l'inflammation dans la dysfonction rénale et la suractivation du système nerveux sympathique</b> (Adapté de Drummond et al, 2019) .....	28
<b>Figure 10 : Représentation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</b> .....	29
<b>Figure 11 : Hétérogénéité d'expression transcriptionnelle des récepteurs AT1a et AT1b le long de l'aorte</b> (Poduri et al., 2012) .....	31
<b>Figure 12 : Voies de transduction de l'activation du récepteurs 1 et 2 de l'angiotensine II dans les cellules musculaires lisses</b> (D'après van Thiel et al., 2015 ; Kanaide et al., 2003) .....	32
<b>Figure 13 : Représentation schématique de l'ADN mitochondrial (ADNmt)</b> .....	34
<b>Figure 14 : Hétéroplasmie de l'ADN mitochondrial</b> .....	35
<b>Figure 15 : Structure de la mitochondrie</b> .....	37
<b>Figure 16 : La mitochondrie en tant que centre énergétique</b> .....	39
<b>Figure 17 : Architecture mitochondriale avec sa chaîne respiratoire oxydo-réductrice</b> .....	40
<b>Figure 18 : Représentation du transport de la mitochondrie à l'aide du cytosquelette</b> .....	41
<b>Figure 19 : Morphologie de la mitochondrie et de son réseau fragmenté ou tubulaire, observé en microscopie électronique et confocale</b> (Joubert and Puff, 2021; Yu et al., 2019) .....	42
<b>Figure 20 : Rôle d'OPA1 dans le maintien de la structure des crêtes</b> .....	44
<b>Figure 21 : Structures des mitofusines 1 et 2</b> (Adapté de Chandhok et al., 2018) .....	45
<b>Figure 22 : Principales étapes de la fission mitochondriale</b> (Adapté de Kraus, 2021) .....	47
<b>Figure 23 : Structure et organisation du DRP1</b> (Adapté de Kraus, 2021) .....	47
<b>Figure 24 : Structure de DRP1 et distribution des modifications post-traductionnelles</b> .....	48
<b>Figure 25 : Régulation du divisome mitochondrial</b> (Adapté de Kraus, 2021).....	50

<b>Figure 26 : Rôles de PGC1<math>\alpha</math> et de TFAM dans la réplication et la transcription de l'ADN mitochondrial impliqués dans la biogenèse mitochondriale</b> .....	51
<b>Figure 27 : Les différentes étapes majeures du processus de transport des protéines du cytosol vers la matrice mitochondriale</b> (Adapté de Wiedemann and Pfanner, 2017) .....	52
<b>Figure 28 : Vue générale des différentes étapes de la mitophagie</b> .....	53
<b>Figure 29 : Les mécanismes de la mitophagie</b> (Adapté de Diao and Gustafsson, 2022) .....	54
<b>Figure 30 : Représentation de la mitocytose</b> (Adapté de Mehra and Pernas, 2021) .....	56
<b>Figure 31 : Schéma intégré des mécanismes de maintien de l'homéostasie mitochondriale, comprenant, la mitophagie, la biogenèse et la dynamique mitochondriale</b> .....	56
<b>Figure 32 : Représentation des différents syndromes aortiques</b> .....	88
<b>Figure 33 : Classification de l'anévrisme et de la dissection aortique</b> .....	89
<b>Figure 34 : Représentation des différents acteurs de l'apoptose et de la nécroptose</b> (Adapté de Ketelut-Carneiro 1 and Fitzgerald, 2022) .....	92
<b>Figure 35 : Représentation des divers phénotypes des cellules musculaires lisses et de leur marqueurs respectifs</b> (D'après Yap et al., 2021 et Rensen et al., 2007) .....	95
<b>Figure 36 : Régulation épigénétique des cellules musculaires lisses observée lors des anévrismes de l'aorte thoracique (AAT), abdominale (AAA) et lors de la dissection aortique thoracique (DAT). En vert et en rouge sont représentées l'augmentation et la diminution des acteurs épigénétiques, de manière respective. MEC : matrice extracellulaire</b> .....	99
<b>Figure 37 : Composition de la matrice extracellulaire et densité des cellules musculaires lisses au niveau des artères de compliance et de résistance</b> (Adapté de Michel, 2020) .....	101
<b>Figure 38 : Voie canonique et non canonique de la voie du TGF<math>\beta</math> et son implication dans la fonction des CMLs et de l'homéostasie vasculaire. LLC : Large Latent Complex ; LTPB : Latent TGF<math>\beta</math> protein ; LAP : Latency-Associated Peptide</b> .....	106
<b>Figure 39 : Acteurs de dégradation de la matrice extracellulaire dans l'anévrisme de l'aorte thoracique et abdominale</b> .....	110
<b>Figure 40 : Différences entre l'anévrisme de l'aorte thoracique et abdominale dans les mécanismes de convection radiale des éléments plasmatiques sur la paroi aortique</b> .....	115
<b>Figure 41 : Rôle du système immunitaire et stress oxydant dans le développement de l'AAA</b> .....	117
<b>Figure 42 : Chirurgie réparatrice ouverte</b> (Adapté de Sakalihasan et al., 2018) .....	122
<b>Figure 43 : Chirurgie aortique endovasculaire (EVAR)</b> (Adapté de Sakalihasan et al., 2018) .....	123
<b>Figure 44 : Modèle murin d'AAA induit par l'élastase</b> (Poulsen et al., 2016) .....	125
<b>Figure 45 : Modèle murin d'AAA par perfusion d'angiotensine II</b> (Poulsen et al., 2016) .....	126
<b>Figure 46 : Modifications du diamètre de l'aorte surrénale pendant 84 jours de perfusion d'AngII</b> (Adapté de Sawada et al., 2022) .....	128
<b>Figure 47 : Séquence d'événements menant à la formation d'anévrisme disséquant</b> .....	130



**Figure 48 : Synthèse des modèles animaux utilisés pour étudier l'anévrisme et la dissection aortique** (d'après Lu et al., 2021) *IMT : trombus intra-mural ; ILT : thrombus intra-luminal* ..... **Erreur ! Signet non défini.**

**Figure 49 : Principales voies métaboliques au sein de la mitochondrie** ..... 132

**Figure 50 : Synthèse des nucléotides représentant le cycle des folates** ..... 134

**Figure 51 : Synthèse du citrate, des acides gras, du cholestérol et des acides aminés** ..... 136

**Figure 52 : Représentation des différents acteurs impliqués dans la synthèse des acides gras** ..... 138

**Figure 53 : Représentation du métabolisme lipidique (A) et de la composition de la LDL (B)** 140

**Figure 54 : Synthèse du cholestérol** (Adapté de Luo et al., 2020) ..... 142

**Figure 55 : Utilité de la métabolomique en complément des autres techniques omiques** ..... 143

**Figure 56 : Schéma bilan du rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale**..... 174

Toutes les illustrations réalisées personnellement sont notifiées par la signature : **@AR 2023**

Les illustrations ont été réalisées à partir de **Biorender.com**

## TABLE DES TABLEAUX

**Tableau 1 : Liste des différents phénotypes des cellules musculaires lisses observés lors d'analyse en Single Cell RNAseq**..... 96

**Tableau 2 : Liste des MMPs impliquées dans l'anévrisme et la dissection aortique** ..... 111

**Tableau 3 : Liste des différents modèles murins utilisés pour étudier la dissection et l'anévrisme aortique avec administration de BAPN** ..... **Erreur ! Signet non défini.**

# Chapitre I

**Rôle de la dynamique mitochondriale dans l'hypertension artérielle au niveau de :**

- La microcirculation (**Étude 1**)
- La macrocirculation (**Étude 2**)

# I. INTRODUCTION GENERALE

## 1. Les pathologies cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires font références aux atteintes aiguës ou chroniques du système cardiovasculaire, c'est-à-dire, du cœur et des vaisseaux. Plus précisément, elles représentent les cardiopathies coronariennes, les maladies cérébro-vasculaires, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales, les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires. Aujourd'hui selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé), ces maladies sont la première cause de décès dans le monde, faisant 17,7 millions de victimes chaque année, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Selon la fédération française de cardiologie, ces maladies représentent la première cause de mortalité pour les femmes avec 1 femme sur 3, et 54% des personnes souffrant de ces pathologies sont des femmes. A titre de comparaison, 1 femme sur 24 est touchée par un cancer du sein. À l'échelle de la France, ces pathologies sont la première cause de mortalité pour les plus de 65 ans et les femmes, faisant 400 morts par jour. Un constat alarmant, qui pourrait néanmoins diminuer si des mesures prophylactiques étaient entreprises afin de diminuer les principaux facteurs de risques comportementaux de ces maladies. Ce sont les seuls modifiables, et se caractérisent par une mauvaise alimentation associée à l'inactivité physique/sédentarité, le tabagisme et l'usage nocif de l'alcool, pouvant *in fine* engendrer chez ces individus une augmentation de la pression artérielle, de l'insulino-résistance, de la glycémie, des dyslipidémies, du surpoids et de surcroît, l'obésité. A l'inverse, les facteurs de risques non modifiables comprennent l'âge, le sexe masculin ainsi que l'hérédité. Ces pathologies que l'on peut qualifier de « maladies du mode de vie » sont à surveiller impérativement.

## 2. Le système cardiovasculaire

### 2.1. Définitions et généralités

Le système vasculaire est constitué d'un ensemble de ramifications des vaisseaux sanguins, veines et artères, gardien d'une circulation constante du flux. Distribué par le cœur, il permet d'apporter nutriments et oxygène aux tissus, tout en récupérant les déchets cellulaires.

Plus précisément, le sang est oxygéné par la petite circulation (autrement dénommée circulation pulmonaire), et est distribué du cœur vers les organes par les artères.

Inversement, le sang désoxygéné est pris en charge par les veines, le distribuant des organes vers le cœur. Comme pour les artères, les veines sont constituées de trois tuniques histologiques avec une fine paroi extensible. Cette dernière permet au système veineux d'assurer la fonction de « réservoir de sang » dans un environnement à basse pression et à faible débit. En revanche, elles ne peuvent se contracter fortement en raison du faible nombre de cellules musculaires lisses (CMLs) au sein de leur paroi, et possèdent par conséquent des valvules afin de permettre le retour veineux.

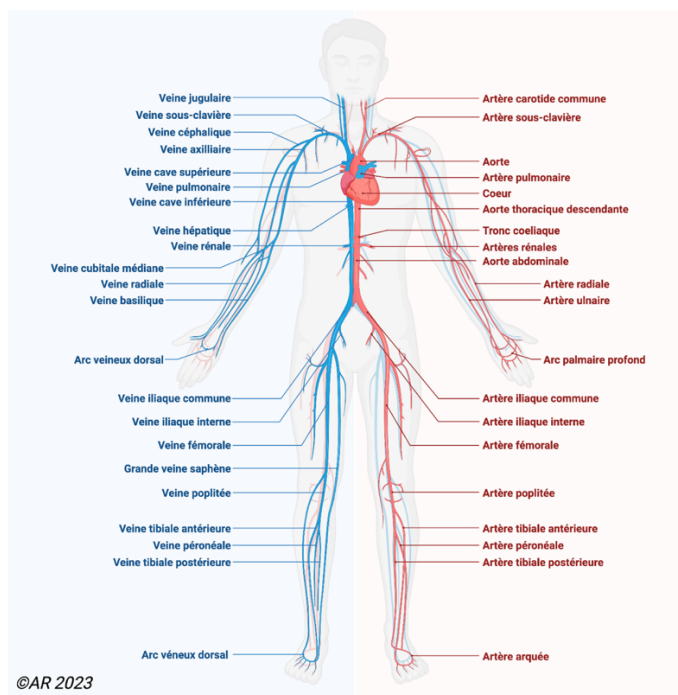


Figure 1: Représentation schématique du système cardiovasculaire

## 2.2. Structure générale de la paroi artérielle

Elle est constituée de trois couches histologiques comprenant une tunique interne, l'intima, une tunique externe, l'adventice, et entre les deux, la média.

L'intima, est composée d'une unique couche de cellules endothéliales en contact direct avec le sang, reposant sur un tissu de soutien (la membrane basale).

La média, tunique la plus épaisse, est riche en innervation sympathique et n'est peu ou pas vascularisée. Elle est composée de cellules musculaires lisses (CMLs) soutenues par du tissu conjonctif (ou matrice extracellulaire MEC). La MEC est constituée de fibres d'élastine, de collagène, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure telles que la fibronectine et les laminines. Ces glycoprotéines sont nécessaires au maintien de l'organisation de la MEC et de la cohésion cellules/MEC.

L'adventice contient du tissu conjonctif avec des fibres d'élastine et de collagène, des fibroblastes et des adipocytes. Ce tissu est fortement innervé (*vasa nervorum*) et vascularisé (*vasa vasorum*), au contraire de la média.

## 2.3. Les artères de résistance et de compliance

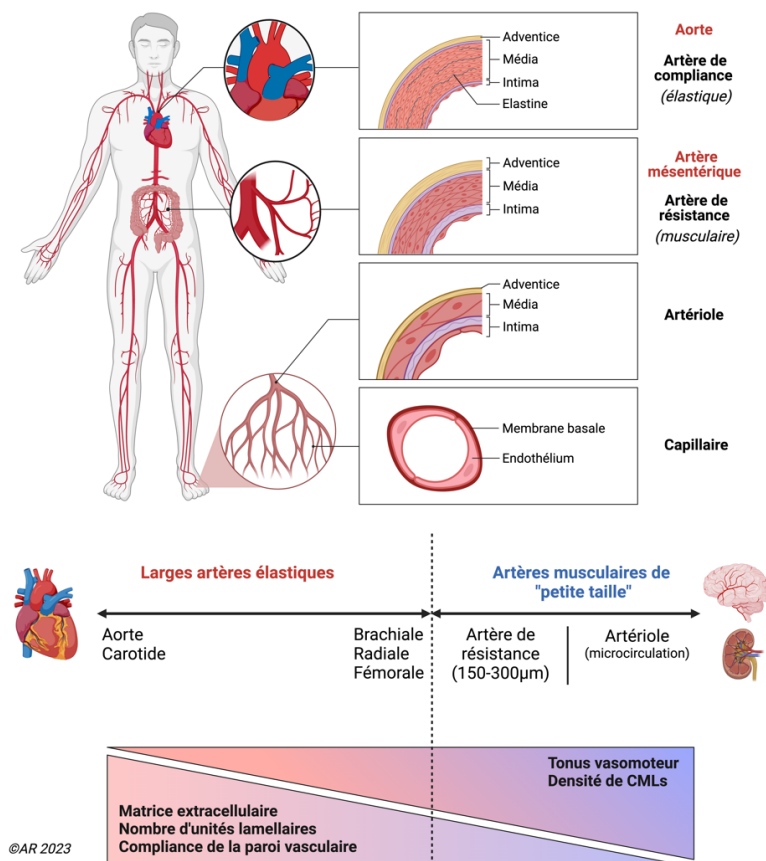
### 2.3.1. Les artères de résistance

Ces artères de résistance dite musculaires, sont constituées majoritairement de CMLs au sein de leur paroi et ont un diamètre moyen de 50 à 200  $\mu\text{m}$  chez la souris et  $<500\mu\text{m}$  chez l'Homme. Elles sont représentées par les artères coronaires, cérébrales, mésentériques et rénales. Lors de la vascularisation, la paroi vasculaire de ces artères détecte les modifications de l'environnement, intègre ces signaux de communication intercellulaire et via la production locale de médiateurs, influence la structure et la fonction vasculaire : c'est la vasomotricité. Ce sont les seules à pouvoir répondre immédiatement à des stress mécaniques comme des variations aiguës : de pression d'une part (forces tangentielles), en engendrant une

contraction myogénique des cellules musculaires lisses (vasoconstriction dit tonus myogénique), et de débit (shear stress/forces de cisaillement) d'autre part en se vasodilatant (FMD : dilatation flux-dépendante des cellules musculaires lisses). Dès lors, l'homéostasie est constamment maintenue par une balance entre le tonus myogénique et la dilatation flux-dépendante permettant de normaliser les contraintes mécaniques. Ces fonctions permettent d'apporter un afflux sanguin optimal aux capillaires et *in fine*, aux organes en les protégeant de ces variations aiguës de pression et de débit. Initialement, ces modifications structurelles sont adaptatives, mais deviennent par la suite inadaptées, entraînant des changements dans l'épaisseur de la média et du diamètre luminal. Ce processus est dénommé remodelage vasculaire et sera détaillé par la suite.

### 2.3.2. Les artères de compliance

Selon l'arbre artériel, les artères de conductance proximales dites de gros calibres (300 à 1000µm chez la souris et 1 à 4 cm de diamètre chez l'Homme) comportent l'aorte, le tronc brachiocéphalique, les artères sous-clavières et carotides communes, les artères rénales ainsi que les artères pulmonaires. Contrairement aux artères de résistance, elles sont composées de manière abondante de fibres élastiques au sein de leur paroi. Cette caractéristique permet à l'aorte d'emmagasiner le sang pendant la systole et de le redistribuer pendant la diastole (effet Windkessel). Elle transforme le flux pulsatile discontinu du ventricule gauche en un flux continu vers les artères de conductance distales puis vers les artères musculaires situées en périphérie. En condition physiologique, la pression et le débit dans ces artères élastiques sont bien plus élevés qu'au niveau des artères de résistance.



**Figure 2 : Différences de composition pariétale entre les artères de compliance et de résistance** (adapté de Lacolley et al., 2017)

## 3. L'aorte

### 3.1. Anatomie de l'aorte

L'aorte est définie comme l'artère de conductance « la plus large » du corps. Sa paroi est composée des trois couches cellulaires décrites précédemment. Anatomiquement, l'aorte est située directement à la sortie du ventricule gauche du cœur, et peut être divisée en une partie thoracique et une partie abdominale, respectivement au-dessus et en dessous du diaphragme. L'aorte thoracique comprend la racine aortique et l'aorte ascendante, la crosse aortique, et l'aorte thoracique descendante. La partie abdominale peut être scindée en des segments sur et sous rénaux, se terminant au niveau de la bifurcation des artères iliaques communes droite et gauche. De plus, il existe des différences majeures entre l'aorte thoracique et l'aorte abdominale, traduisant une hétérogénéité à la fois structurale et cellulaire.

### 3.2. Propriétés structurelles et fonctionnelles de l'aorte : Hétérogénéité entre l'aorte thoracique et abdominale

#### 3.2.1. Hétérogénéité de structure et de fonction

La forme et les propriétés mécaniques de la racine aortique et de l'aorte ascendante exercent une influence directe sur la charge de travail du ventricule gauche et du débit sanguin coronarien. Les propriétés contractiles intrinsèques associées à l'élasticité de l'aorte ascendante optimisent la propagation du sang pulsé au sein du système vasculaire, rôle déterminant dans la distribution du sang oxygéné aux différents organes du corps humain. La régulation de la taille et de la forme de l'aorte a un effet direct sur le volume sanguin systémique et la pression artérielle. Cette régulation est médiée par une modification de la structure pariétale, de l'intima, de la media et de l'adventice. Ces couches sont séparées les unes des autres par deux lames élastiques : externe et interne. Dépendamment de leur localisation au sein de l'arbre aortique, leur épaisseur ainsi que leur composition varient (**Figure 4**).

L'unité structurale et fonctionnelle de la paroi aortique est caractérisée par l'unité lamellaire, qui a été décrite pour la première fois par Wolinsky et Glagov (Wolinsky et Glagov 1967). Cette structure est constituée d'une CML entourée de deux couches de fibres d'élastine contenant des microfibrilles, des glycoprotéines structurales et des protéoglycanes, qui forment ensemble la MEC. Chaque unité lamellaire est intercalée entre des fibres de collagène. Cette organisation confère à l'aorte thoracique à la fois une résistance à la traction et des propriétés élastiques, permettant à la paroi de supporter de fortes contraintes de pression lors de la systole et de restituer cette énergie cinétique lors de la diastole.

Les artères de conduction proximales comme l'aorte, possèdent le plus grand nombre d'unités lamellaires ; 55-60 unités lamellaires dans l'aorte ascendante ( $\pm 7$  chez la souris) contre 28-32 dans l'aorte abdominale ( $\pm 5$  chez la souris). Bien que la composition, l'épaisseur et la tension (2 N/m) par unité lamellaire demeure constante entre l'aorte thoracique et abdominale au sein de toutes les espèces (excepté pour la souris où la tension est supérieure dans l'aorte thoracique ascendante (Shadwick 1999)), il existe des différences entre la régulation de l'épaisseur de la média entre l'aorte thoracique et abdominale.

Dans l'aorte thoracique, l'épaisseur médiale est régulée par le changement dans le nombre des unités lamellaires (hypo/hyperplasie). A l'inverse, l'épaisseur médiale dans l'aorte abdominale est directement corrélée par la modification de la taille des unités lamellaires (hypo/hypertrophie) (Wolinsky et Glagov 1967). Aussi, des études suggèrent que la media de l'aorte abdominale serait complètement avasculaire, contrairement à la media de l'aorte thoracique, qui contiendrait des *vasa vasorum*, trouvant leur origine au sein de l'adventice (Wolinsky 1970), expliquant la fréquence plus élevée de dissection aortique au niveau thoracique.

Ce sont les interactions intra et extracellulaires des composants de la structure pariétale qui médient les différentes fonctions de l'aorte. Dès lors, une ou plusieurs dysfonctions de ces composants peuvent engendrer la formation d'anévrisme/dissection de l'aorte (voir chapitre 2).

### 3.2.2. Hétérogénéité dans l'origine embryologique des cellules musculaires lisses

De nombreuses études menées sur des embryons de poulets ont montré que les CMLs proviennent de multiples origines différentes au cours de l'organogenèse (Majesky 2007), soulevant la possibilité que les différences entre les origines embryologiques des CMLs puissent contribuer à la localisation spécifique de maladies vasculaires telles que l'anévrisme aortique (Ruddy et al. 2008), la calcification vasculaire (Leroux-Berger et al. 2011) et la susceptibilité régionale à l'athérosclérose (DeBakey, Lawrie, et Glaeser 1985).

Les CMLs des artères de compliance proviennent d'une source éloignée de progéniteurs à la surface dorsale du tube neural (Le Lièvre et Le Douarin 1975; Yablonka-Reuveni, Schwartz, et Christ 1995). Lors du développement embryonnaire, la racine aortique est formée par des cellules du champ cardiaque secondaire (Harmon et Nakano 2013), l'aorte ascendante et la crosse aortique sont formées par les cellules des crêtes neurales dérivées du neurectoderme, tandis que l'aorte descendante est formée par les somites dérivées du mésoderme para-axial (Pouget et al. 2006). De plus, la média de l'aorte thoracique se développe en assemblant des unités lamellaires séquentielles (hyperplasie) pour atteindre un total de 55–60 à l'âge adulte chez l'Homme, en maintenant toujours un rapport constant entre le diamètre aortique et l'épaisseur de la média (Wolinsky 1970).

A l'instar de l'aorte thoracique, ce rapport reste constant pendant le développement de l'aorte abdominale, mais les cellules précurseurs proviennent du mésoderme splanchnique et le nombre d'unités lamellaires reste constant tandis que l'épaisseur de chaque unité subit une hypertrophie au lieu d'une hyperplasie (contrairement à l'aorte thoracique) pendant la maturation.

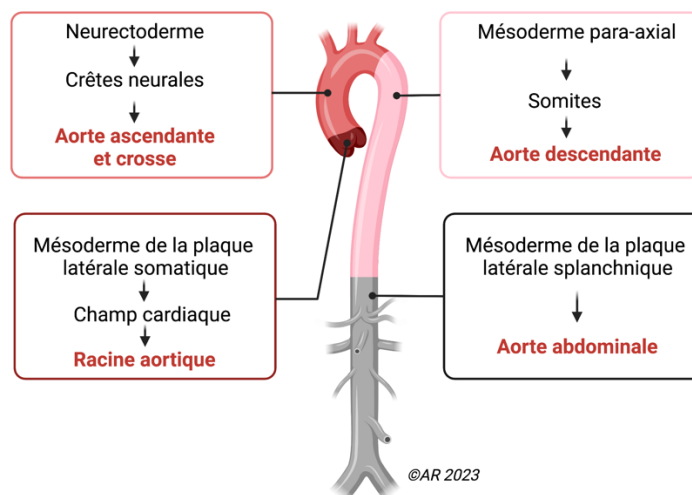
Aussi, la formation des cellules musculaires lisses dépend de la transition locale épithélio-mésenchymateuse (EMT), processus régulé par des voies de signalisation impliquant le TGF $\beta$ 1 et Notch1. (High et Epstein 2008). En effet, les précurseurs des cellules de la crête neurale de l'aorte thoracique répondent de manière différente à diverses cytokines et facteurs de croissance par rapport aux précurseurs mésodermiques de l'aorte abdominale. Cela engendre des différences de lignées cellulaires, créant des réponses différentes pour des stimuli identiques. Par exemple, il a été démontré qu'au niveau des CMLs dérivées de la crête neurale, la stimulation par du TGF $\beta$ 1 augmentait significativement la synthèse d'ADN, la prolifération cellulaire, l'activation de la voie de la protéine kinase C ainsi que la production de collagène, alors qu'une stimulation identique des CMLs dérivant du mésoderme splanchnique n'avait aucun effet. A l'instar du TGF $\beta$ 1, l'homocystéine (acide aminé soufré impliqué dans l'athérosclérose, l'élastolyse, le dépôt de collagène et la compliance aortique) s'est avérée stimuler la prolifération et l'activité synthétique des cellules musculaires lisses vasculaires de la crête neurale, tandis que celles provenant du mésoderme splanchnique ne sont pas affectées (Dalton et al. 1997).

#### A retenir :

L'unité structurale et fonctionnelle de la paroi aortique est définie par l'unité lamellaire (CML associée à de l'élastine). L'aorte thoracique contient plus d'unités lamellaires que l'aorte abdominale, et l'épaisseur de sa média est régulée par hypo/hyperplasie (nombre) des unités lamellaires contrairement à l'abdominale qui est régulée par hypo/hypertrophie (taille). La média de l'aorte thoracique est vascularisée via les vasa-vasorum de l'adventice contrairement à l'abdominale qui est avasculaire.

Les CMLs de :

- l'aorte ascendante et la crosse aortique proviennent de cellules des **crêtes neurales** dérivées du neurectoderme
- l'aorte descendante proviennent des **somites** dérivées du mésoderme para-axial
- l'aorte abdominale proviennent du **mésoderme splanchnique**



**Figure 3 : Les différentes origines embryologiques des cellules musculaires lisses**  
(Adapté de Cheung et al., 2012 et de Majesky 2007)

### 3.2.3. Mécanobiologie

#### a) Aorte thoracique

Étant directement à la sortie du cœur, l'aorte thoracique est exposée à de nombreux stress mécaniques durant chaque systole, incluant la déformation radiale et les forces de cisaillement sur les parois provoquées par le débit et la pression artérielle pulsatile. Son rôle va être de minimiser cette pulsatilité afin de rendre le débit sanguin continu. Physiologiquement, la pression artérielle est impliquée dans deux fonctions distinctes des artères de compliance: la fonction de conduit qui consiste à fournir le flux sanguin aux tissus et organes périphériques, et une fonction d'amortissement, capable d'amortir les oscillations de pression résultant de l'éjection ventriculaire intermittente (M. E. Safar et Frohlich 1995). Bien que toutes les artères de l'arbre vasculaire participent à ces deux fonctions, l'aorte et ses collatérales possèdent un rôle déterminant dans l'amortissement (artères de compliance), tandis que les artères distales contribuent davantage à la distribution du sang (artères de conduction). De plus, la pression avec le débit et la pulsatilité sont considérés comme les trois principaux facteurs biomécaniques ayant un impact sur la convection des substances issues de la circulation sanguine sur la paroi artérielle. Ils ont un effet direct sur la structure et la fonction des cellules composant la paroi aortique, comme un changement de leur alignement, de leur migration, de leur prolifération et de leur synthèse.

En effet, selon la loi de Laplace, la pression transmurale est positivement corrélée avec le diamètre de l'artère. Ainsi, les forces de cisaillement du sang sur la paroi (ou *shear stress*) sont le stimulus principal pour l'alignement des cellules endothéliales dans la paroi aortique. Ce stress mécanique est proportionnel à la viscosité du sang et au débit, et inversement proportionnel au diamètre interne de l'artère. Plusieurs études ont caractérisé ce stress mécanique comme étant un facteur contribuant au développement de l'athérosclérose dans les zones de faibles forces de cisaillement (les bifurcations et l'intérieur de la crosse aortique). En revanche, l'aorte ascendante est généralement dépourvue d'athérosclérose en raison de la pression de l'éjection systolique (Wolinsky et Glagov 1969). La présence rare d'athérome dans l'aorte ascendante pourrait être due à l'augmentation de la perméabilité endothéliale, secondaire à l'aortopathie. De plus, Della Corte et son équipe ont étudié le rôle des stress mécaniques et locaux dans l'aorte. Ils ont démontré une tendance particulière à l'apoptose des CMLs dans l'aorte ascendante dans le cadre de la bicuspidie de la valve

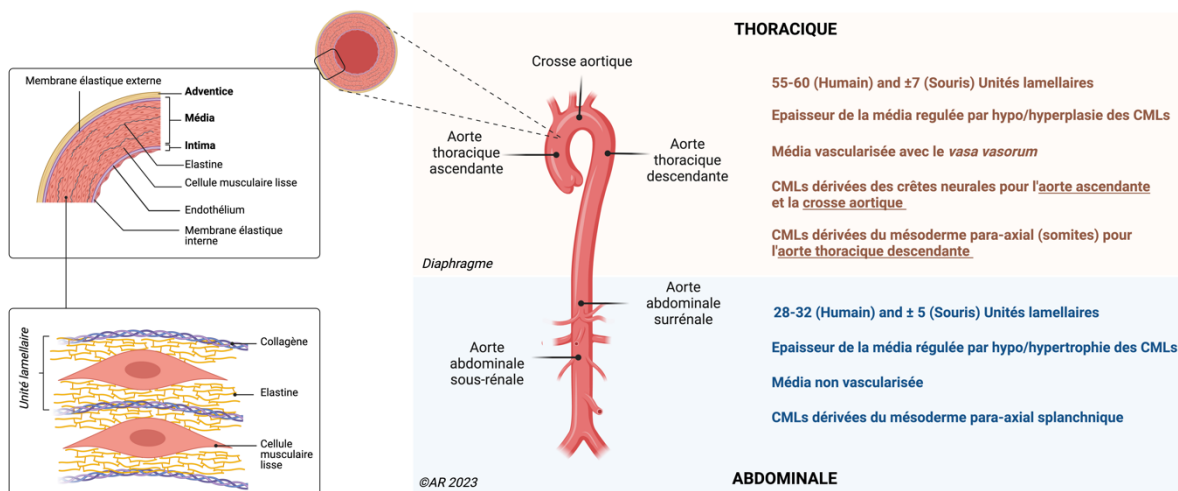


aortique (BAV) (Della Corte et al. 2008). L'apoptose de ces cellules était significativement augmentée au niveau de la partie convexe de l'aorte dans l'aorte ascendante (site de plus haut stress), comparée aux autres parties de l'aorte ascendante. Ces observations peuvent être reliées à l'hétérogénéité régionale de la composition en protéines de la matrice extracellulaire (Cotrufo et al. 2005) et démontrent leur rôle dans la médiation des réponses cellulaires et matricielles.

## b) Aorte abdominale

Comparée à l'aorte thoracique, l'aorte abdominale possède essentiellement une fonction de conduction. Il existe une différence de débit sanguin volumétrique entre la partie surrénale et sous-rénale, avec un débit moindre dans l'aorte sous-rénale, ce qui expliquerait en partie son diamètre plus petit et sa paroi plus fine (Collins et al. 2011). Des études hémodynamiques suggèrent que l'aorte sous-rénale subit un flux inversé (et donc une contrainte oscillatoire de cisaillement), ce qui contribuerait à sa susceptibilité à développer des anévrysmes (Amirbekian et al. 2009), site principal chez l'Homme (60% des cas d'anévrysme aortique) (Ernst 1993). De plus, un nombre réduit d'unités lamellaires présentes dans l'aorte sous-rénale comparé à l'aorte thoracique ainsi que les conditions hémodynamiques spécifiques associées à la bifurcation iliaque pourraient la sensibiliser au développement de la pathologie. Ces conditions favorisent les réflexions des ondes de pression, en raison de l'impact du flux sanguin sur les bifurcations, augmentant le transport radial vers l'extérieur des molécules plasmatiques et des microparticules à travers les couches les plus externes de la paroi car augmentant les collisions des cellules circulantes entre elles et la paroi aortique (Sakalihasan et al. 2018; Michel 2020).

Aussi, l'étude de Vollmar et son équipe a en partie confirmé le rôle de l'hémodynamique locale dans l'aorte sous-rénale, montrant que les anévrysmes de l'aorte abdominale sous-rénale (AAA) étaient plus fréquents chez les hommes ayant subi une amputation au-dessus du genou et que la dilatation anévrysmale se développait toujours du côté opposé de la jambe saine. Ceci suggère que les réflexions des ondes de pression sur les bifurcations peuvent influencer sur le développement des AAA ainsi que sur leur latéralisation (Vollmar et al. 1989).



**Figure 4 : Schéma intégré des différences entre l'aorte thoracique et abdominale au niveau de sa composition, de sa structure, et de l'origine embryologique des cellules musculaires lisses**  
*CML : cellule musculaire lisse*

## 4. Hypertension artérielle et pression pulsée

### 4.1. Hypertension artérielle systémique : Définitions

L'hypertension artérielle systémique (HTA) est le facteur de risque modifiable le plus important toutes causes confondues de morbidité et de mortalité dans le monde et est associée à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire (GBD 2015 Risk Factors Collaborators 2016). Parmi le nombre de décès dus aux pathologies cardiovasculaires, 9,4 millions de morts par an sont causées par les complications de l'hypertension artérielle. Elle est caractérisée par une hypertension artérielle persistante dans les artères systémiques avec une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90mmHg. Étant donné que la PAS augmente progressivement et que la PAD diminue après l'âge de 55 ans, la plupart des personnes âgées souffrant d'hypertension développent une hypertension systolique isolée. Elle se caractérise par une augmentation de la PAS et une PAD normale ou réduite, entraînant une augmentation de la **pression pulsée** (différence entre la PAS et la PAD) (Michel E. Safar 2004). Il existe 2 types d'HTA : essentielle (ou primaire) et secondaire

On parle d'HTA essentielle lorsqu'elle n'est pas associée à une autre pathologie (phéochromocytome, hyperaldostérisme primaire, Cushing, et sténose artérielle rénale) contrairement à la forme secondaire où la cause est identifiable (Laurent et al. 2006). Par définition, elle peut avoir de multiples causes dont une altération structurelle de la paroi vasculaire tant des artères de compliance que de résistance, entretenue par un remodelage pathologique via une dysfonction endothéliale, une dysfonction du système rénine-angiotensine-aldostérone, une inflammation accrue avec une augmentation du stress oxydatif ainsi qu'une suractivation du système nerveux sympathique (SNS). Évidemment, ces causes multiples ne sont pas isolées et se répercutent les unes sur les autres. On estime que 90 à 95% des patients souffrant d'hypertension présentent une forme primaire, contre une minorité pour la forme secondaire (Rimoldi, Scherrer, et Messerli 2014).

### 4.2. Notion de pression pulsée

#### 4.2.1. Rôle des artères de compliance

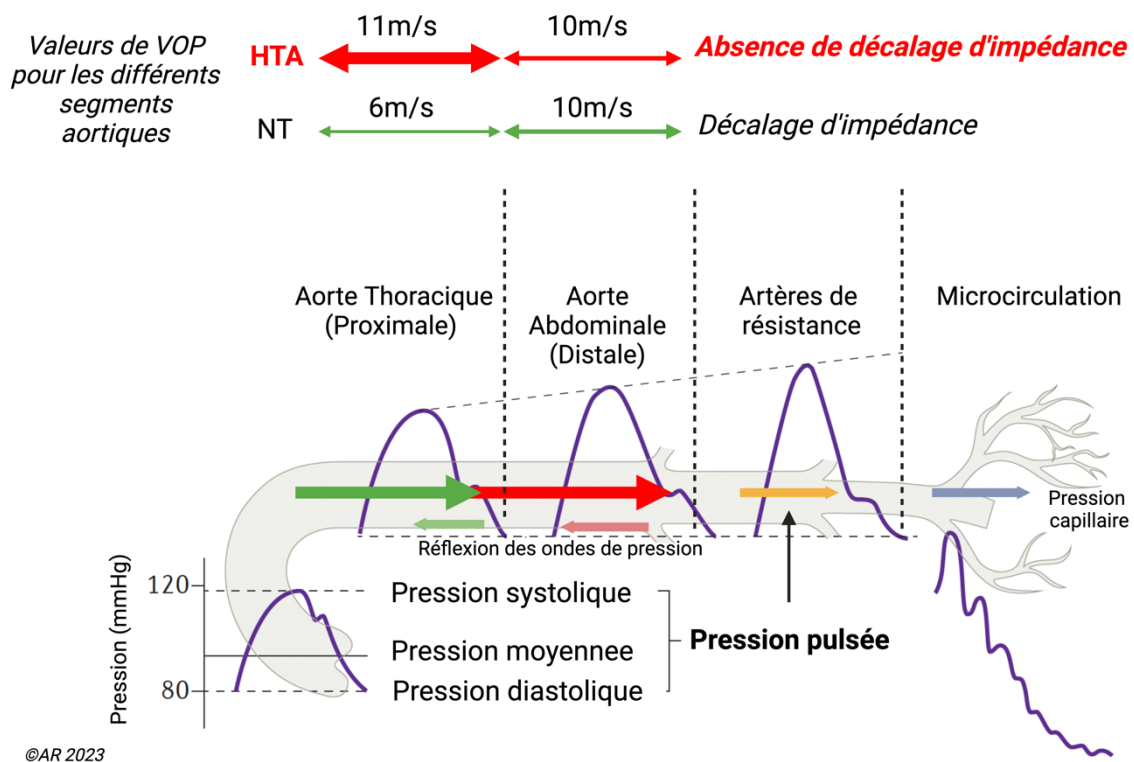
L'aorte est un vaisseau de compliance avec des propriétés capacitives, c'est-à-dire qui permettent de transformer les caractéristiques de flux sanguin pulsatif « on-off » du ventricule gauche en un flux moins pulsatile dans les vaisseaux périphériques et en un flux sanguin quasi-continu dans le réseau capillaire. La rigidité de la paroi artérielle détermine le degré d'énergie absorbée par l'aorte élastique en systole (lorsque le cœur se contracte) et son relargage en diastole (lorsque le cœur se détend), ce qui détermine la pression pulsée (différence entre le pic en systole et la fin de diastole). La pression pulsée (PP) aortique est physiologiquement inférieure à la PP des artères périphériques. En effet, chez le sujet sain, la PAD (pression artérielle diastolique) diminue modérément de l'aorte aux artères périphériques tandis que la PAS (pression artérielle systolique) augmente de l'aorte à la périphérie (phénomène d'amplification de l'onde de pouls) (Michel E. Safar 2018). Dans l'HTA, l'augmentation de la rigidité de l'aorte empêche celle-ci de réduire la PAS, augmentant la pression pulsée et donc l'énergie propagée.

#### 4.2.2. Rôle des réflexions des ondes de pression

Cette énergie propagée à travers la circulation sous forme d'onde de pression rencontre généralement des points de bifurcations des vaisseaux, auxquels une partie de l'énergie antérograde est réfléchi et devient

rétrograde, définissant la « réflexion des ondes de pression » (Fortier et Agharazii 2016). Cette réflexion est physiologique et permet, à travers l'aorte et ses bifurcations, d'additionner et d'annuler les ondes anté et rétrogrades afin d'amortir la quantité d'énergie propagée dans la microcirculation. La réduction de la transmission de pression pulsée distale protège la microcirculation. Si toutefois le gradient de pression disparaît ou s'inverse, la pression pulsée est amortie de manière insuffisante et l'excès de pression est directement transmis aux petites artères périphériques et à la microcirculation, avec un impact significatif sur le risque cardiovasculaire, principalement par des lésions vasculaires (**Figure 5**) (London et Pannier 2010). La réflexion de ces ondes de pression dépend de la vitesse d'onde de pouls (VOP), c'est-à-dire la vitesse de transfert d'énergie le long de la paroi aortique. L'intensité de cette réflexion dépend du degré d'inadéquation du diamètre luminal artériel (une plus grande incompatibilité entraîne une plus grande réflexion).

Par exemple, chez les sujets jeunes, en bonne santé et de grande taille, la sommation énergétique a lieu en début de diastole en bas de l'aorte abdominale. Une aorte plus rigide avec une VOP plus grande comme lors de l'hypertension artérielle (HTA) et des branches aortiques avec un diamètre luminal réduit provoquent des réflexions en fin de systole (plutôt qu'en début de diastole) (Vlachopoulos, O'Rourke, et Nichols 2012). Par conséquent, avec la sommation énergétique se produisant plus près de la valve aortique et des sinus coronaires pendant la systole, la perfusion coronaire peut être altérée.



**Figure 5 : Inadéquation entre les différents gradients de pression et réflexion des ondes de pression dans un cadre physiologique et pathologique (Adapté de Safar et al., 2018)**

Physiologiquement (sans hypertension), l'aorte thoracique ascendante (proximale) est plus extensible que l'aorte abdominale (distale,) conduisant ainsi à un gradient de pression ou de rigidité artérielle (vitesse de l'onde de pouls aortique (VOP)  $6\text{m/s} < \text{VOP}$  de l'aorte abdominale  $10\text{m/s} < \text{VOP}$  des artères de résistance). Ce gradient est équivalent à un décalage d'impédance ou de résistance, générant des réflexions d'ondes. Les réflexions partielles se produisent en amont, à distance de la microcirculation, et reviennent à faible vitesse à l'aorte pendant la diastole. Parce que l'onde réfléchie arrive en début de diastole, il y a peu de superposition des ondes réfléchies aux ondes antérogrades, et la pression artérielle systolique n'est pas augmentée. Les réflexions partielles limitent la transmission de l'énergie de la pression pulsée vers la périphérie et protègent la microcirculation. Dans l'HTA, le gradient de rigidité s'inverse (VOP aortique  $>$  VOP périphérique). La pression pulsée est ainsi insuffisamment amortie et est transférée, endommageant ainsi la microcirculation. Malgré le fait que moins d'ondes de pression sont réfléchies,

elles se déplacent de manière rétrograde à grande vitesse en raison de la rigidité artérielle élevée, arrivent à l'aorte en début de systole et se superposent à l'onde de pression systolique, augmentant la pression artérielle systolique.  
*En rouge, l'hypertension (HTA); en vert, la normotension. Les lignes pointillées séparent schématiquement les segments de l'arbre artériel.*

## A retenir :

Les pulsations artérielles qui ne peuvent pas pénétrer dans les artères de résistances sont réfléchies (réflexions d'ondes de pression ou ondes rétrogrades) et se cumulent avec les ondes de pression antérogrades (approchant la zone de haute résistance), afin de protéger la microcirculation et *in fine* les organes. Cependant, cette sommation des ondes de pression est altérée dans l'HTA, affectant la microcirculation et la circulation coronarienne.

### 4.3. L'hypertension artérielle : Un remodelage artériel pathologique

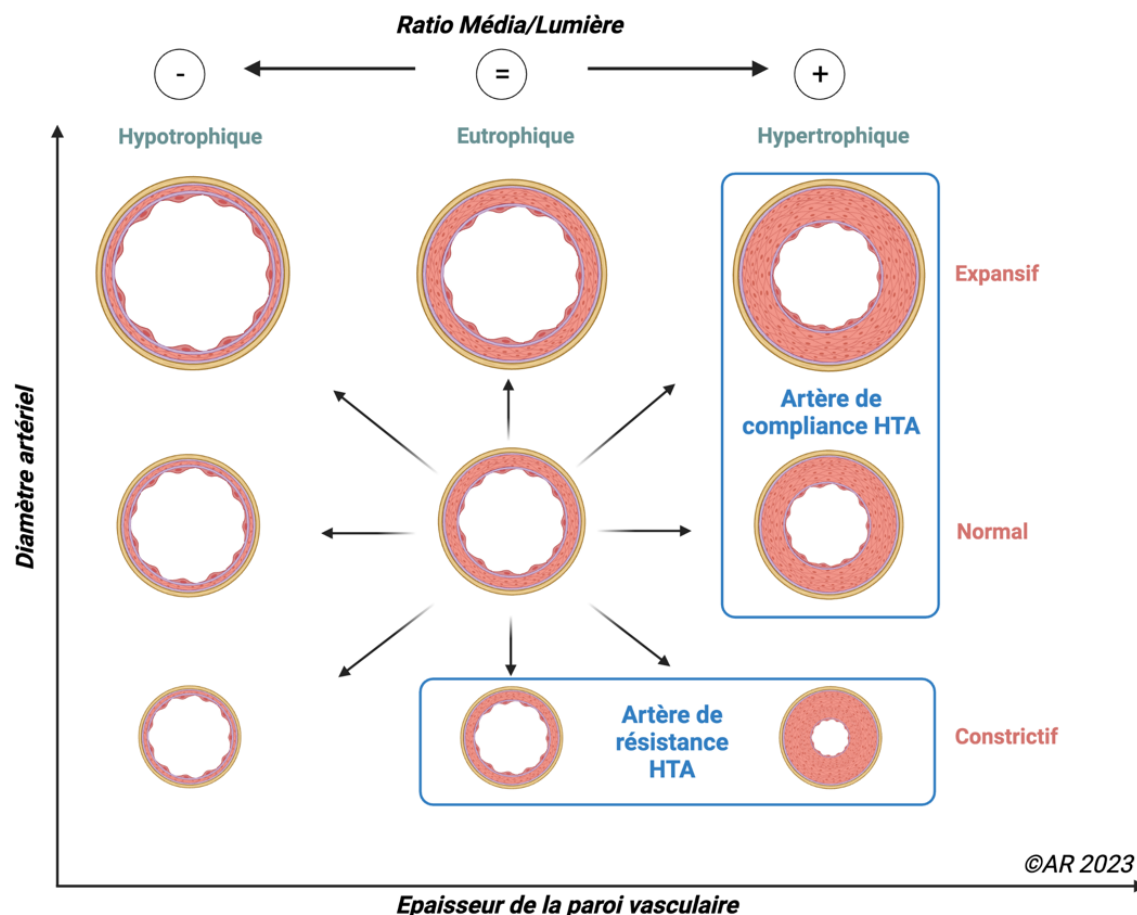
#### 4.3.1. Définition du remodelage artériel

Tel que mentionné dans le paragraphe 2.2, le remodelage vasculaire est un processus actif de changement structurel qui implique des changements dans au moins quatre processus cellulaires : la croissance cellulaire, la mort cellulaire, la migration cellulaire et la synthèse ou la dégradation de la matrice extracellulaire. Bien que le remodelage vasculaire soit un processus adaptatif et physiologique, il peut contribuer à la physiopathologie des maladies vasculaires et des troubles circulatoires (Gibbons et Dzau 1994). Par définition, il est associé à des altérations du diamètre de la lumière (expansif/ augmentation ou constrictif/réduction) et à des modifications du ratio du diamètre de la média/lumière (hypertrophique/augmentation, eutrophique/sans changement ou hypotrophique/diminution), dues à une augmentation de la pression transmurale et des forces de cisaillement (shear stress) causées par le débit sanguin (**Figure 6**) (Mulvany et al. 1996). En effet, un débit sanguin élevé chronique sur la paroi entraîne un remodelage hypertrophique expansif avec une augmentation du diamètre de la lumière et de la média, (De Mey et al. 2005). Cependant, une diminution à long terme du débit sanguin entraîne une réduction de la média avec un remodelage hypotrophique sévère.

Aussi, en condition physiologique, le remodelage vasculaire en réponse aux modifications du flux sanguin se produit lors du développement embryonnaire, lors de l'exercice aérobie et lors de la grossesse. A l'inverse, le remodelage pathologique dépendant du flux se retrouve dans la maladie occlusive artérielle et dans la fistule artério-veineuse.

#### 4.3.1. Remodelage artériel dans l'HTA

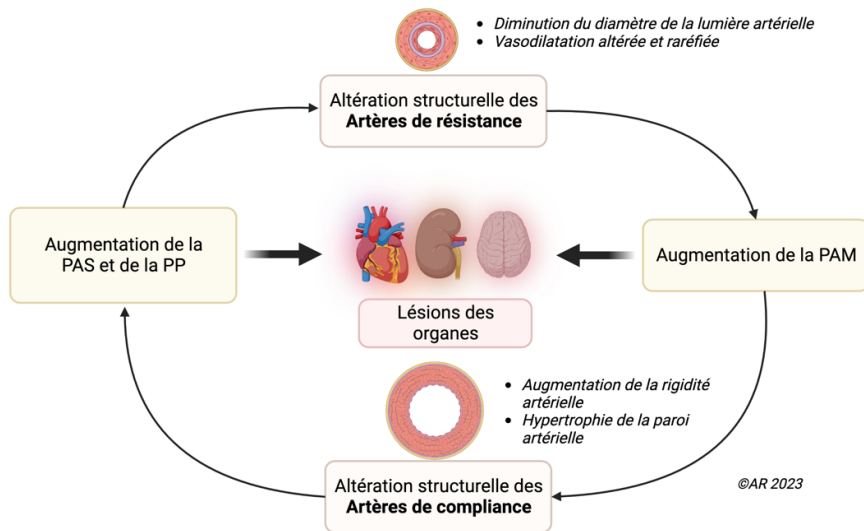
Au niveau des artères de compliance telles que l'aorte, l'HTA entraîne un remodelage vasculaire hypertrophique (augmentation du diamètre de la média, sans changement du diamètre luminal) et hypertrophique expansif (augmentation de la média et de la lumière), augmentant la rigidité du vaisseau et la VOP vers la microcirculation (**Figure 6**). En effet, le nombre d'unité lamellaire reste fixe mais l'augmentation de l'épaisseur de la paroi est obtenue par l'hyperplasie (augmentation du nombre) et l'hypertrophie (augmentation du volume) des CMLs associé à une réorganisation de la matrice extracellulaire, avec une accumulation de collagène, conduisant à une augmentation de rigidité artérielle.



**Figure 6 : Les différentes catégories de remodelage vasculaire** (Adapté de Mulvany et al., 1996)

Les différents types de remodelages vasculaires s'expliquent par une augmentation du diamètre et de l'épaisseur du vaisseau. Un vaisseau peut subir des changements au niveau du diamètre de sa lumière, en l'augmentant (expansif) ou en la diminuant (constrictif), mais aussi au niveau du ratio du diamètre de la média sur le diamètre luminal. Lorsque ce ratio reste inchangé, le remodelage est eutrophique, lorsqu'il augmente, il est hypertrophique, et à contrario lorsqu'il diminue, il est hypotrophique. Les artères de résistance et de compliance présentent des remodelages divers en fonctions des conditions physiopathologiques. Dans le cadre de l'hypertension artérielle (HTA), les artères de compliance présentent un remodelage hypertrophique expansif ou hypertrophique sans changement de diamètre luminal ; et les artères de résistance présentent un remodelage eutrophique ou hypertrophique constrictif.

Au contraire, dans les artères de résistances, l'augmentation de la pression artérielle induit soit un remodelage eutrophique constrictif (vers l'intérieur), correspondant à la réorganisation du matériel cellulaire/non cellulaire de la paroi vasculaire avec réduction du diamètre pariétal et de la lumière mais sans changement du ratio média/lumière, soit un remodelage hypertrophique constrictif, (vers l'intérieur dû à une augmentation de l'épaisseur de paroi) dans le cas de l'hypertension artérielle secondaire (Intengan et Schiffrin 2001). Aussi, des formes combinées de remodelage peuvent coexister dans différents lits vasculaires ainsi qu'à différents stades de l'hypertension, comme dans le cas de l'hypertension induite par l'angiotensine (Ang) II chez la souris où un remodelage eutrophique et hypertrophique a été décrit, montrant une disparité dans l'effet de l'angiotensine II sur le remodelage vasculaire (Viridis et al. 2004) (**Figure 6**). Ces remodelages des artères de résistances augmentent les résistances périphériques et *in fine* la pression artérielle, contribuant au cycle délétère de l'hypertension artérielle (**Figure 7**).



**Figure 7 : Relation entre artères de résistance et de compliance dans l’hypertension artérielle**  
(Adapté de Vallée et al., 2019)

*PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PP : pression pulsée*

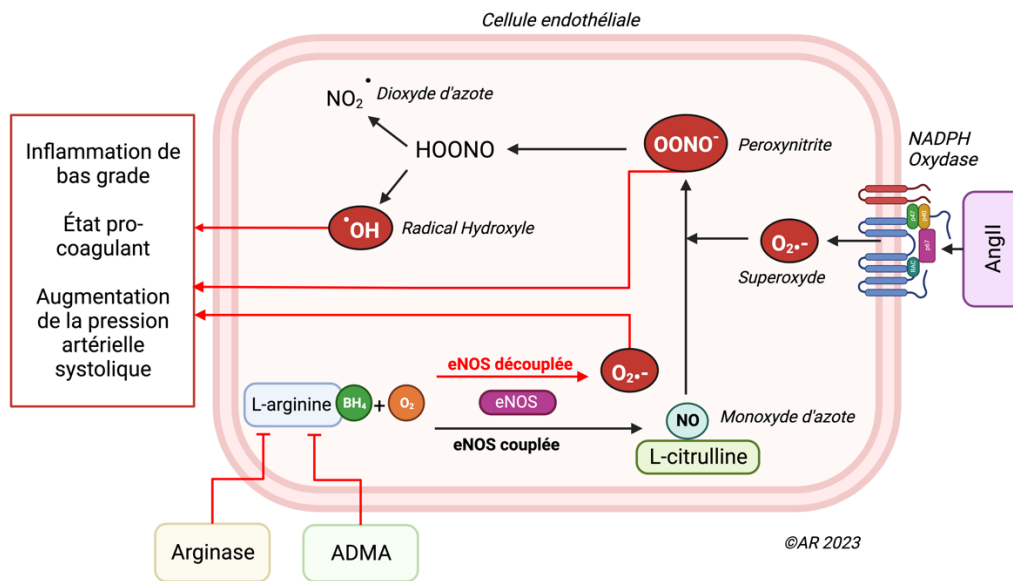
#### 4.3.2. Causes du remodelage artériel dans l’HTA

##### a) La dysfonction de l’endothélium : Rôle de l’inflammation et du stress oxydant

La morphologie des vaisseaux sanguins est continuellement modifiée en réponse au flux sanguin qui est principalement détecté par l’endothélium vasculaire. L’endothélium est composé de cellules endothéliales tapissant la structure interne du vaisseau qui, avec une partie de la matrice extracellulaire et de la lame élastique interne, forment l’intima. En tant que couche entre le sang (flux) et la média (principal composant structurel de l’aorte), l’endothélium permet de contrôler le tonus des cellules musculaires lisses afin de réguler la résistance du lit vasculaire et de maintenir une perfusion adéquate aux tissus. Il permet l’augmentation du diamètre artériel en réponse à une augmentation de débit sanguin. Cette contrainte mécanique est perçue par la cellule endothéliale via leurs cils primaires composés d’un complexe de polycystines (molécules mécanosensorielles), s’étendant sur toute la surface cellulaire revêtue par le glycocalyx et détectent les signaux extracellulaires (Luu et al. 2018). Ils détectent les changements dans le flux sanguin et convertissent ce signal mécanique en un signal biochimique/moléculaire intracellulaire vers les cellules musculaires lisses, permettant l’adaptation aiguë ou chronique de la géométrie et de la trophicité vasculaire en fonction des variations de débit sanguin. En plus du contrôle du tonus vasculaire, l’endothélium permet aussi la régulation des phénomènes inflammatoires locaux, de la perméabilité et du remodelage vasculaire, ainsi que des processus d’agrégation plaquettaire et de coagulation. Les cellules endothéliales libèrent du NO formé par la NO synthase endothéliale (eNOS) via la L-arginine en réponse à plusieurs stimuli, dont majoritairement l’augmentation du débit sanguin avec les forces de cisaillement (Brunner et al. 2005).

La dysfonction endothéliale est une atteinte comprenant aussi bien une vasodilatation endothéliale atténuée par une diminution du métabolisme du NO ou le déséquilibre entre les agents vasorelaxants et vasocontractants dérivés de l’endothélium, altérant la réponse vasomotrice et la relaxation des cellules musculaires lisses, qu’une activation inflammatoire endothéliale (Watson, Goon, et Lip 2008). Ajoutée à la dysfonction de la eNOS, l’inflammation et le stress oxydatif occupent une place importante dans l’activation de l’endothélium.





**Figure 8 : Relation entre le stress oxydant et la perturbation de l'activité de la eNOS**  
(Adapté de Ferroni et al., 2006 et de Schulz et al., 2011)

*NO* : monoxyde d'azote ; *eNOS* : NO synthase endothéliale ; *AngII* : angiotensine II ; *BH4* : 4-tétrahydrobioptérine ; *ADMA* : Asymmetric dimethylarginine

En effet, il a été démontré que l'inflammation chronique diminue l'activité de la eNOS. Plus précisément chez l'Homme, il a été démontré que la CRP (protéine C réactive) (Verma et al. 2002) et le  $\text{TNF}\alpha$  atténuent la production de NO en perturbant la stabilité de l'ARNm de la eNOS via la traduction d'un facteur d'élongation (eEF1A1) (G. Yan et al. 2008), réduisant son expression protéique, alors que l'inhibition du  $\text{TNF}\alpha$  restaure l'intégrité de la eNOS et par conséquent la vasodilatation dépendante de l'endothélium (Mäki-Petäjä et al. 2006). L'inhibition de l'activité eNOS augmente l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire et des chimiokines telles que la protéine chimiotactique monocytaire 1 (MCP-1) (Zeiber et al. 1995; Tomita et al. 1998). Par conséquent, le dysfonctionnement endothélial peut exacerber davantage l'inflammation vasculaire, ce qui peut à son tour contribuer au développement de l'hypertension.

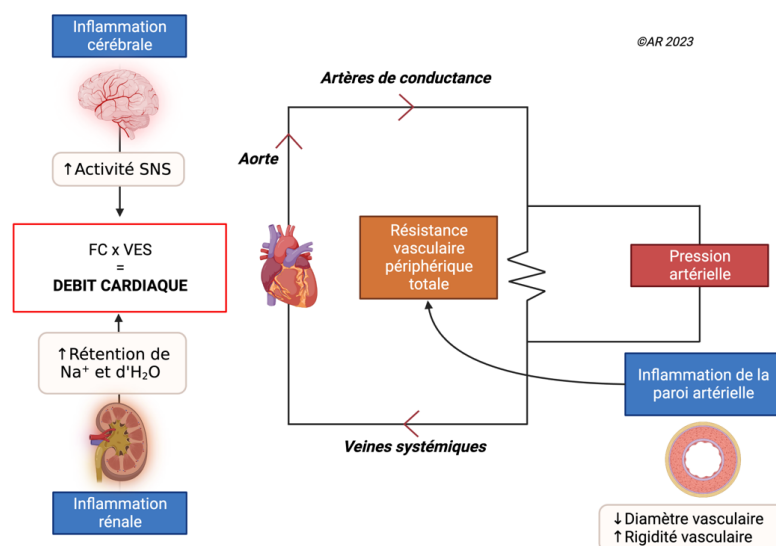
L'inflammation chronique peut également déclencher un stress oxydatif, qui a été associé à l'hypertension (Crowley 2014). L'inflammation est la première barrière pour éliminer les agents pathogènes ou pour réparer les lésions tissulaires. Les cellules immunitaires innées, telles que les neutrophiles et les macrophages, produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène afin d'éliminer les agents pathogènes (Crowley 2014). La nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase (NADPH) oxydase est une source majeure de ROS dans les cellules immunitaires et aussi dans le système vasculaire (**Figure 8**) (Drummond et al. 2011). Cependant, une inflammation soutenue peut entraîner une surproduction de ROS et amener au stress oxydatif, en réduisant la biodisponibilité du NO par la réaction chimique directe de l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) avec le NO et formant ainsi du peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) (Touyz 2004) (**Figure 8**). La réaction entre l'anion superoxyde et le NO est plus rapide que la dégradation du superoxyde via la superoxyde dismutase (Cudd et Fridovich 1982). De plus, la formation de peroxynitrite peut entraîner une altération supplémentaire des niveaux de NO et une augmentation du stress oxydatif en inhibant l'activité eNOS par oxydation de la 4-tétrahydrobioptérine ( $\text{BH}_4$ ), un cofacteur de la eNOS. Cela conduit au découplage de la eNOS, où elle produit l'anion superoxyde au lieu du NO (Vásquez-Vivar et al. 1998). Des niveaux excessifs de ROS peuvent également induire des dommages cellulaires en interagissant avec l'ADN, les lipides et les protéines (Hassoun et al. 2001), ce qui peut altérer davantage la

structure et la fonction vasculaire. D'autres sources de ROS sont également relevées, dont notamment la mitochondrie qui est une des sources majeures de production d'anion superoxyde à travers sa chaîne de transport d'électrons. Le rôle de la mitochondrie et de son importance au sein des cellules, en particulier au sein des cellules musculaires lisses dans la paroi artérielle sera discutée ci-dessous.

## b) Rôle du système nerveux sympathique

L'activité du système nerveux sympathique (SNS) augmentée ainsi que l'inflammation rénale participent aussi l'élévation de la pression artérielle (Guyenet 2006) (**Figure 9**). Il s'en suit un cercle vicieux dont le concept peut être qualifié de « neuro-inflammation » où l'inflammation stimule le SNS et le SNS stimule l'inflammation (**Figure 9**). Par définition, le SNS reçoit des afférences de l'hypothalamus et de la moelle ventrolatérale rostrale, et se projette vers les principaux organes régulateurs de la pression artérielle tels que le cœur, les vaisseaux sanguins et les reins, afin de moduler la fréquence cardiaque, la vasoconstriction et la réabsorption de sodium et d'eau, respectivement. Aussi, le SNS permet de stimuler la libération de rénine par les reins, qui fonctionne avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pour produire une hormone vasoconstrictrice : l'angiotensine II. L'angiotensine II agit également sur le cortex surrénalien pour produire l'hormone minéralocorticoïde aldostérone, qui favorise la recapture de sodium et d'eau des tubules rénaux (**Figure 10**).

Le SNS innerve aussi les organes lymphoïdes primaires et secondaires et la plupart des cellules immunitaires exprimant des récepteurs pour les catécholamines telles que la noradrénaline (Nance et Sanders 2007). De plus, il a été suggéré que les nerfs sympathiques rénaux jouent un rôle dans l'inflammation rénale. Les rats ayant subi une dénervation sympathique rénale ont vu leur taux de macrophages rénaux réduire ainsi que l'expression corticale du TNF $\alpha$  (Veelken et al. 2008). L'administration centrale de lipopolysaccharide à des rats augmenterait l'activité sympathique rénale et la pression artérielle (Z.-H. Zhang et al. 2010). Les cytokines pro-inflammatoires transmissibles par la circulation peuvent également agir sur les récepteurs de la microcirculation du cerveau pour induire l'activité de la Cox-2 et la production de prostaglandines qui traversent la barrière hémato-encéphalique afin d'activer le SNS (Y. Yu et al. 2010). Globalement, ces études suggèrent un lien entre le SNS et l'inflammation dans le développement de l'hypertension.



**Figure 9 : Rôle de l'inflammation dans la dysfonction rénale et la suractivation du système nerveux sympathique** (Adapté de Drummond et al, 2019)

*FC : fréquence cardiaque ; VES : volume éjection systolique*



### c) Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Le SRAA exerce de nombreux effets, notamment sur la régulation de la PA, sur la rétention du sodium, sur la sensibilité au sel, sur la vasoconstriction, et est impliqué dans le dysfonctionnement endothélial et les lésions vasculaires. Par conséquent, il joue un rôle majeur dans la pathogenèse de l'hypertension (« Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart D - 9780323429733 » s. d.). Le SRAA est présent au niveau cellulaire dans de nombreux organes, mais son rôle premier est d'aider à réguler l'homéostasie pression-volume par le rein, où il maintient la perfusion dans des états de baisse du volume (c'est-à-dire lorsqu'il y a une réduction du volume de liquide extracellulaire à la suite d'une perte de sodium) et est supprimé dans des conditions de surcharge liquidienne. La rénine et son précurseur, la prorénine, sont synthétisés et stockés dans les cellules juxtaglomérulaires du rein et sont libérés en réponse à divers stimuli. La fonction de la rénine est de cliver l'angiotensinogène pour former l'angiotensine I. L'enzyme de conversion de l'angiotensine clive l'angiotensine I pour former l'angiotensine II, qui est au centre du rôle pathogénique du SRAA dans l'hypertension.

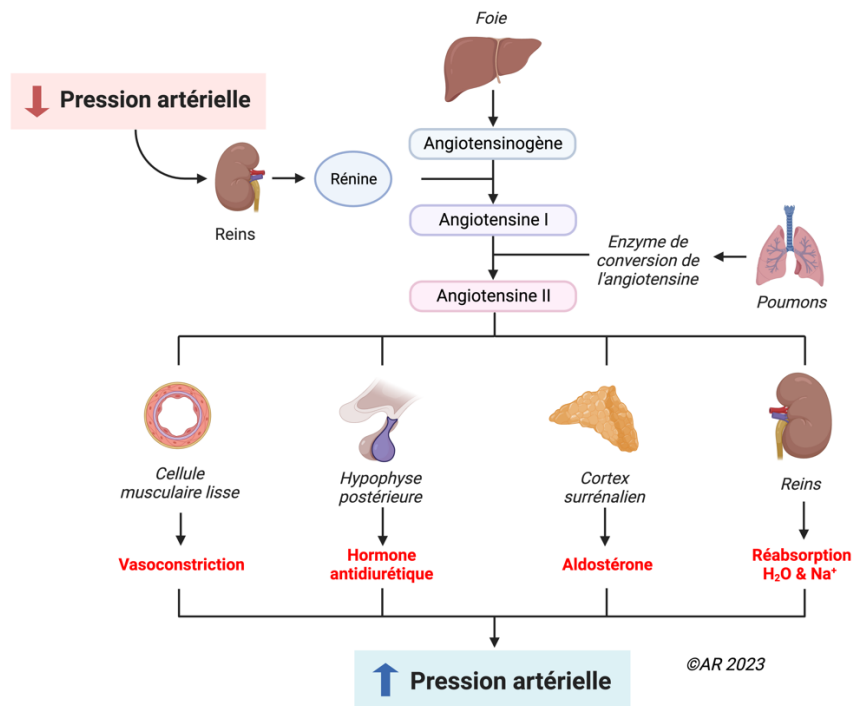


Figure 10 : Représentation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

### d) Effet de l'angiotensine II sur ses récepteurs

- **Rôle du récepteur AT1 (AT1R)**

La plupart des effets physiologiques connus de l'ANG II sont médiés par les récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AT1R), qui sont largement distribués dans tous les organes, y compris le foie, la glande surrénale, le cerveau, les poumons, les reins, le cœur et le système vasculaire. AT1R (40 kDa) se compose de 359 acides aminés et appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G à sept domaines transmembranaires. Chez l'homme, le gène AT1R est situé sur le chromosome 3. Chez le rat, deux

isoformes avec une identité de séquence d'acides aminés de 95 % ont été déterminées : AT1<sub>A</sub>R sur le chromosome 17 et AT1<sub>B</sub>R sur le chromosome 2 (van Thiel et al. 2015). Fonctionnellement et pharmacologiquement, les deux sous-types de récepteurs sont identiques (Gasc et al. 1994); cependant, des expériences *in vivo* suggèrent que le sous-type AT1<sub>A</sub>R pourrait être plus important que AT1<sub>B</sub>R dans la régulation de la pression artérielle (X. Chen et al. 1997).

Le domaine extracellulaire du récepteur AT1R est caractérisé par trois sites de glycosylation dont les mutations n'ont aucun effet sur la liaison de l'agoniste. Les interactions avec la protéine G se produisent dans le domaine transmembranaire à l'extrémité NH<sub>2</sub> et dans les première et troisième boucles extracellulaires (Bumpus et al. 1991). Avec plusieurs résidus situés dans le domaine extracellulaire du récepteur, quatre résidus cystéine d'AT1R forment des liaisons disulfures et sont essentiels pour la liaison à l'ANG II (Ohyama et al. 1995). Comme d'autres récepteurs (récepteurs muscariniques et adrénergiques), la queue cytoplasmique du récepteur AT1 contient de nombreux résidus sérine/thréonine qui sont phosphorylés par les protéines kinases. Des altérations au sein de ces sites fonctionnels peuvent expliquer la fonction altérée des récepteurs dans les maladies cardiovasculaires.

De manière aiguë, des niveaux élevés d'ANG II entraînent une activation d'AT1R ; cependant, l'exposition chronique à l'ANG II régule à la baisse son propre récepteur (Touyz et al. 1999). Non seulement l'expression d'AT1R est sous contrôle d'une boucle de régulation négative par ses agonistes, mais dans les CMLs, de nombreux autres facteurs de croissance et cytokines régulent à la hausse ou à la baisse l'expression des récepteurs.

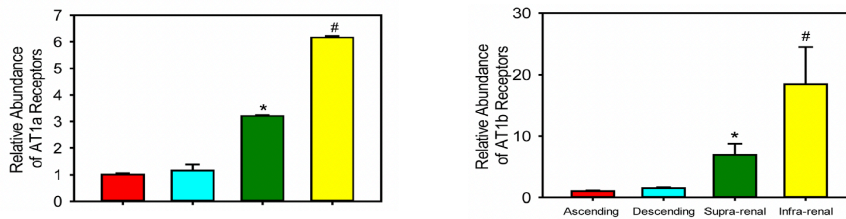
La régulation de ce récepteur peut fournir un lien mécanistique entre l'hypertension et d'autres facteurs de risques telles que l'hyperlipidémie et l'hyperinsulinémie. Il a été démontré que le LDL régule positivement AT1R par la stabilisation post-transcriptionnelle de l'ARNm. Les AT1R sont régulés positivement dans les plaquettes et la vasoconstriction induite par l'ANG II est renforcée chez les hommes hypercholestérolémiques (Nickenig et al. 1997). Des études suggèrent que les effets pléiotropes des statines (inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase) peuvent s'expliquer en partie par leur capacité à réguler à la baisse la densité et la fonction AT1R, réduisant ainsi la transduction du signal ANG II.

- **Rôle du récepteur AT2 (AT2R)**

Même si la plupart des effets vasoactifs de l'ANG II se produisent via AT1R, il a été démontré que les AT2R exercent des changements anti-prolifératifs dans les CMLs, principalement en antagonisant AT1R (Griendling, Lassègue, et Alexander 1996). Semblable à l'AT1R, l'AT2R (MW 41 kDa) est un récepteur à sept domaines transmembranaires, mais n'est identique qu'à 34% à l'AT1R (Mukoyama et al. 1993). Composé de 363 acides aminés, AT2R est fortement exprimé dans le tissu fœtal, y compris l'aorte fœtale, le mésenchyme gastro-intestinal, le tissu conjonctif, le système squelettique, le cerveau et la médullosurrénale. L'expression d'AT2R diminue après la naissance, ce qui suggère qu'elle peut jouer un rôle important dans le développement du fœtus et peut être induite plus tard dans la vie adulte dans des conditions pathologiques. En revanche, conformément à ses effets antagonistes sur AT1R, la délétion d'AT2R augmente l'inflammation néo-intimale (Bumpus et al. 1991).

- **Implication différentielle dans l'aorte**

L'aorte exprime les deux isoformes (Y. Zhou et al. 2003; Swafford, Harrison-Bernard, et Dick 2007), de manière plus importante dans l'aorte abdominale et en particulier en sous-rénale chez la souris (Poduri et al. 2012).



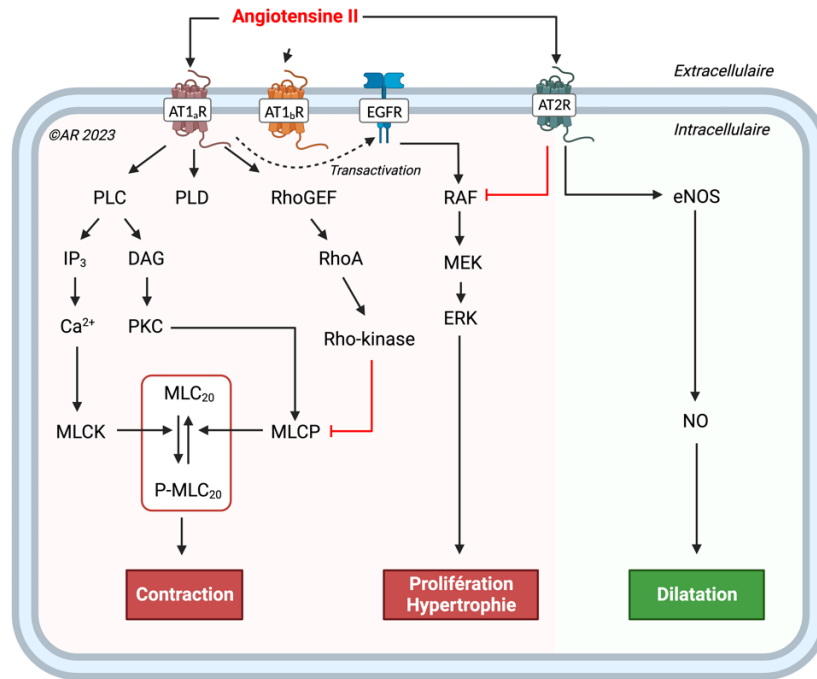
**Figure 11 : Hétérogénéité d'expression transcriptionnelle des récepteurs AT1a et AT1b le long de l'aorte (Poduri et al., 2012)**

Les antagonistes des récepteurs AT1 peuvent agir efficacement sur les isoformes des récepteurs AT1<sub>A</sub> et AT1<sub>B</sub>. Notamment, le losartan, élimine les effets de l'AngII sur la formation d'anévrisme de l'aorte abdominale, justifiant que la pathologie est due à l'action de l'une des isoformes du récepteur AT1 (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2001). Cette protection a également été démontrée pour le telmisartan, l'irbésartan et le valsartan (Iida et al. 2012; AlSiraj et al. 2021). Chez des souris manipulées génétiquement, la délétion des récepteurs AT1<sub>B</sub> n'affecte pas le développement des anévrismes abdominaux induits par AngII (Poduri et al. 2012), tandis que la délétion du récepteur AT1<sub>A</sub> entraîne leur formation chez les souris LDLR<sup>-/-</sup> (Cassis et al. 2007). Le seul autre récepteur de l'angiotensine possédant un rôle démontré dans les AAA induits par l'AngII est le récepteur Mas, stimulé par l'Ang1-7 (Stegbauer et al. 2019).

Dans l'ensemble, il a été démontré uniformément que l'AngII exerce ses effets sur la formation d'anévrisme de l'aorte abdominale par l'activation des récepteurs AT1<sub>A</sub>.

- **Signalisation de l'Angiotensine II**

Une fois que l'ANG II se lie à l'AT1R, elle active la voie de signalisation médiée par la protéine G classique. En plus d'activer les voies dépendantes de la protéine G, l'ANG II entretient également des diaphonies avec plusieurs tyrosine kinases via AT1R, y compris les récepteurs tyrosine kinase [EGFR, PDGF, récepteur de l'insuline, des kinases de la famille c-Src, Ca<sup>2+</sup>-tyrosine kinase 2 riche en proline dépendante (Pyk2), kinase d'adhésion focale (FAK) et Janus kinases (JAK)]. En outre, de nombreux effets pathologiques de l'ANG II dans le système vasculaire se produisent via l'activation des NADPH oxydases et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Griendling, Sorescu, et Ushio-Fukai 2000). AT1R active également les kinases sérine/thréonine telles que PKC et MAPK [y compris ERK1/2, p38MAPK et c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)] qui sont impliquées dans la croissance cellulaire et l'hypertrophie des cellules musculaires lisses.



**Figure 12 : Voies de transduction de l'activation du récepteurs 1 et 2 de l'angiotensine II dans les cellules musculaires lisses (D'après van Thiel et al., 2015 ; Kanaide et al., 2003)**

*PLC : phospholipase C ; PLD : phospholipase D ; IP<sub>3</sub> : Inositol trisphosphate ; DAG : diacylglycerol ; PKC : protéine kinase C ; MLCK : Myosin light-chain kinase ; MLCP : Myosin light chain phosphatase ; MLC<sub>20</sub> : Myosin light chain 20 ; eNOS : Endothelial NOS ; NO : Nitric oxyde, RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma ; MEK : Mitogen-activated protein kinase kinase ; extracellular signal-regulated kinase*

### e) Rôle de l'angiotensine II dans l'inflammation

L'angiotensine II, en plus de son rôle dans l'activité vasomotrice de la CML, est également impliquée dans les processus inflammatoires. (Marchesi, Paradis, et Schiffrin 2008). L'inflammation implique l'activation endothéliale et l'expression de diverses sélectines présentes sur les cellules endothéliales qui dirigent l'extravasation de populations de leucocytes spécifiques vers le site de la lésion (Medzhitov et Horng 2009; Pober et Sessa 2007). Associée à l'inflammation, l'activation locale du SRAA et de la synthèse de l'Ang II augmente la perméabilité endothéliale en favorisant l'expression et la sécrétion du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) (Chua, Hamdy, et Chua 1998), et induit l'expression de molécules adhésives endothéliales dont les sélectines (P- et L-sélectine), les molécules d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1), les molécules d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et leurs ligands, les intégrines (Alvarez et al. 2004; Piqueras et al. 2000). L'Ang II favorise également la dysfonction endothéliale par l'activation de la COX-2, qui génère des prostaglandines vasoactives et des ROS (Welch 2008; R. Wu, Laplante, et de Champlain 2005).

De plus, l'Ang II favorise le recrutement de cellules inflammatoires infiltrantes dans les tissus en stimulant la production de cytokines/chimiokines spécifiques (Q. Dai et al. 2007). Dans l'aorte de rats spontanément hypertendus présentant des niveaux élevés d'Ang II, l'infiltration de macrophages s'accompagne d'une expression accrue de MCP-1 et de l'un de ses récepteurs, le récepteur de chimiokine CCR2. La modulation de MCP-1/CCR2 par le blocage des récepteurs AT1R réduit l'inflammation vasculaire chez ces rats (Q. Dai et al. 2007). L'infiltration de macrophages induite par l'Ang II dans la paroi artérielle est pratiquement absente chez les souris déficientes en CCR2 (Bush et al. 2000).

L'activité pro-inflammatoire de l'Ang II est également médiée par l'activation des cellules dendritiques (CD), des cellules présentatrices d'antigène (CPA) responsables de la réponse immunitaire. Les CD cultivées expriment les récepteurs de l'Ang II (N. Lapteva et al. 2001) et l'Ang II favorise leur migration, leur maturation et leur capacité de présentation d'antigène (Natalia Lapteva et al. 2002; Muller et al. 2002). Le blocage de l'activité biologique de l'Ang II réduit l'accumulation locale de CD et améliore les lésions tubulo-interstitielles chez les rats entièrement néphrectomisés (Remuzzi et al. 1999; K. Wu et al. 2006).

Les effets bénéfiques des bloqueurs de l'Ang II sur l'inflammation des tissus découlent également de leur capacité à bloquer l'activation médiée par l'Ang II des récepteurs de type Toll (TLR). Dans les cellules musculaires lisses vasculaires en culture, l'Ang II stimule l'expression du TLR-4 via la signalisation du récepteur AT1R, favorisant les dommages cellulaires, l'apoptose et l'inflammation (Ji et al. 2009).

Ces observations *in vitro* sont cohérentes avec les études *in vivo* démontrant une protection contre les lésions d'ischémie/reperfusion du myocarde après le blocage de l'AT1R en supprimant l'expression de TLR-4 et en réduisant la libération de cytokines (J. Yang et al. 2009).

Les effets pro-inflammatoires de l'Ang II peuvent également impliquer les lymphocytes T (LT). L'Ang II stimule la réorganisation du cytosquelette des LT via AT1R, déclenchant la libération de cytokines et de chimiokines spécifiques qui favorisent le recrutement des LT vers les sites d'inflammation (Crowley et al. 2008; Jurewicz et al. 2007; Kvakon et al. 2009). L'infiltration tissulaire de LT contribue au développement de l'hypertension, comme en témoigne l'atténuation de l'élévation de la pression artérielle par la perfusion d'Ang II et l'hypertension au sel de DOCA chez les souris *Rag1<sup>-/-</sup>* dépourvues de lymphocytes T et B. Le transfert de lymphocytes T, mais pas de lymphocytes B, restaure la réponse hypertensive à l'Ang II chez ces souris (Guzik et al. 2007). De plus, parmi les sous-ensembles de lymphocytes T, les lymphocytes T régulateurs qui produisent l'IL-17 sont essentiels au maintien de l'hypertension induite par l'Ang II (Madhur et al. 2010). Il est important de noter que les LT possèdent un SRA endogène qui module leur prolifération et leur migration (Jurewicz et al. 2007), l'activité de la NADPHoxydase et la production de ROS (Hoch et al. 2009).

## 5. La Mitochondrie : un organe central

Aujourd'hui, de nombreuses études placent le dysfonctionnement mitochondrial comme un facteur jouant un rôle central dans la pathogenèse de plusieurs maladies chroniques chez l'homme notamment dans certaines maladies cardiovasculaires (Gorman et al. 2016). Dans des conditions normales, les mitochondries servent de centrales énergétiques au sein de la cellule, responsables de la production d'ATP, les ROS étant générées sous forme de sous-produits rapidement neutralisés par les systèmes antioxydants cellulaires. Les mitochondries dysfonctionnelles compromettent non seulement la respiration cellulaire et la production d'énergie, mais agissent également comme des générateurs de ROS dangereux conduisant à un stress oxydatif et déclencheurs d'apoptose, de dommages et de mort cellulaire (Kattoor et al. 2017).

### 5.1. Généralités

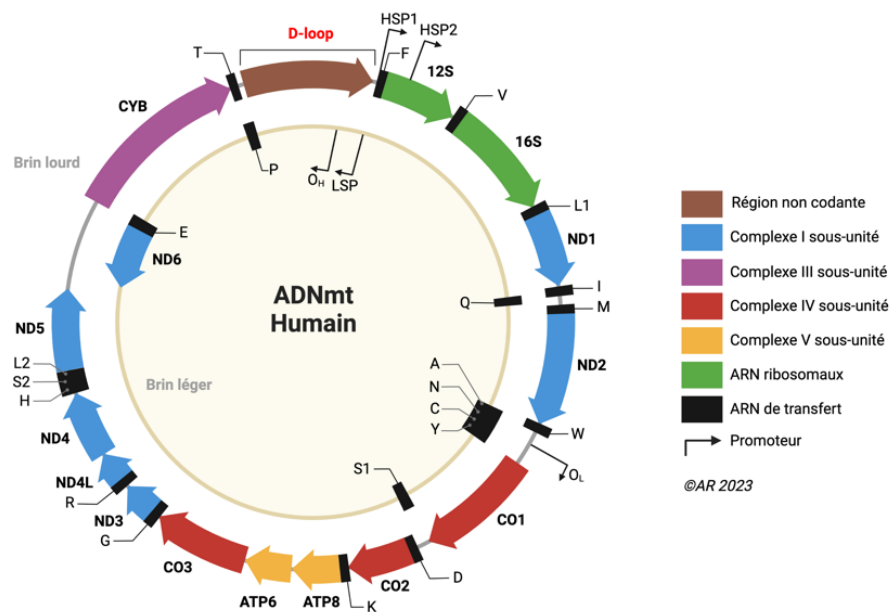
#### 5.1.1. Origine des mitochondries et ADN mitochondrial

Selon la théorie de Lynn Margulis, les mitochondries auraient évolué à partir de bactéries libres et auraient participé à l'origine des cellules eucaryotes par un processus connu sous le nom d'endosymbiose (Schwartz 1973). L'hypothèse endosymbiotique propose que les cellules eucaryotes anaérobiques originelles

auraient absorbé les mitochondries primitives et établi une interaction favorable pour les deux organismes. En effet, les mitochondries ont pu améliorer considérablement la production énergétique en générant de l'adénosine triphosphate (ATP) à travers la chaîne respiratoire, tandis que la cellule hôte offrait un environnement sûr pour la prolifération bactérienne (Cavalier-Smith 2006).

Cette théorie a été soutenue par la découverte dans les années 1960 de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et d'un système de traduction mitochondriale indépendant. En effet, les mitochondries contiennent leur propre matériel génétique, l'ADNmt, qui maintient les caractéristiques typiques de l'ADN bactérien : il s'agit d'une molécule circulaire double brin de 16 569 paires de bases (bp), ne contenant pas d'introns et étant polycistronique (un ARN codant pour plusieurs protéines) (Chinnery et Hudson 2013). A l'exception d'une région non codante, appelée D-loop, chaque gène est contigu au suivant, bien que certains soient partiellement chevauchant (**Figure 13**). De plus, contrairement à l'ADN nucléaire, l'ADN mitochondrial est compacté par le facteur de transcription mitochondrial TFAM en assemblages supramoléculaires appelés **nucléoïdes**, présent entre 1000 et 10000 par cellule (Kukat et al. 2011), proportionnellement à la demande énergétique du tissu en question (Chinnery et Hudson 2013). Les nucléoïdes sont à peu près sphériques, avec un diamètre d'environ 100 nm, chacun contenant une copie d'ADN mitochondrial (Kukat et al. 2015)

Enfin, le code génétique de l'ADNmt diffère légèrement de l'ADN nucléaire, présentant différents codons codant pour le tryptophane et la méthionine et seulement deux codons stop. Au cours de l'évolution, la plupart des gènes mitochondriaux ont été perdus ou transférés à l'ADN nucléaire, et aujourd'hui, l'ADNmt ne contient que 37 gènes: 11 ARN messagers traduits en 13 protéines, 2 ARN ribosomaux (ARNr, 12S et 16S) et 22 ARNt (ARN de transfert) (C. M. Gustafsson, Falkenberg, et Larsson 2016).



**Figure 13 : Représentation schématique de l'ADN mitochondrial (ADNmt)**

### 5.1.2. Mutations de l'ADN mitochondrial

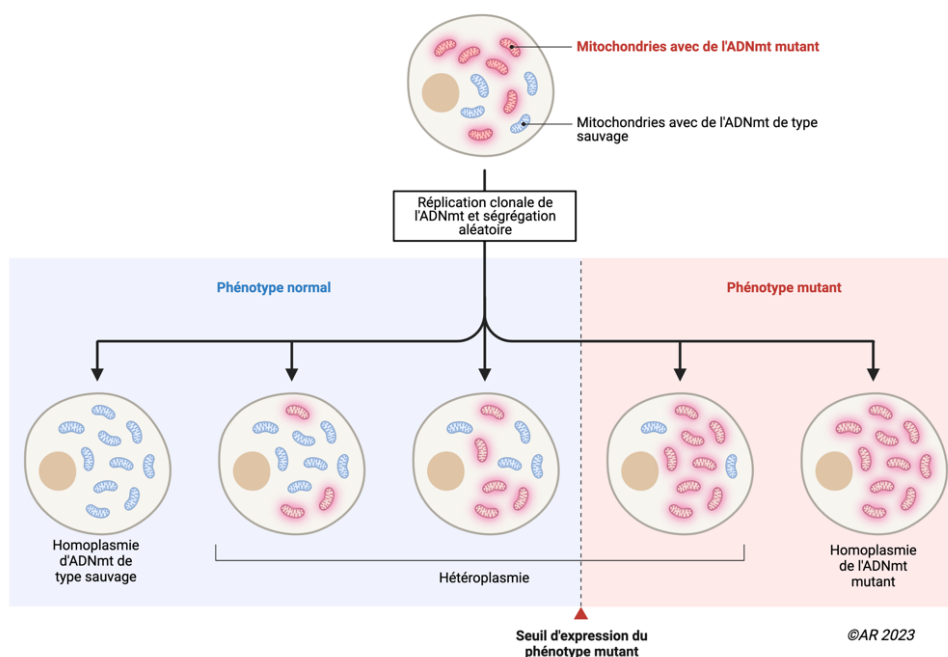
A l'instar des mutations de l'ADN nucléaire, les altérations de l'ADNmt peuvent avoir des conséquences pathologiques importantes. Cependant, en raison des différences entre l'ADN mitochondrial et nucléaire, l'héritage de l'ADNmt ne suit pas la génétique mendélienne canonique. Premièrement, chez les organismes sexués, l'ADNmt est transmis de manière matrilineaire (hérité de la mère) (Giles et al. 1980); par

conséquent, seule la mère peut transmettre l'ADNmt mutant à la descendance. Deuxièmement, alors que les gènes nucléaires ne sont présents qu'en deux copies par cellule, chaque cellule contient plusieurs copies d'ADNmt.

Ces copies peuvent toutes être identiques, donnant une condition connue sous le nom d'homoplasmie (**Figure 14**). Cependant, l'hérédité de copies mutées, les erreurs de réplication, le stress oxydatif ou la réparation inefficace de l'ADN peuvent entraîner des mutations de l'ADNmt dans un pourcentage de copies, provoquant une hétéroplasmie (Chinnery et Hudson 2013). Des copies normales d'ADNmt peuvent compenser la présence d'ADNmt dysfonctionnel et muté. A partir d'un certain niveau d'hétéroplasmie, cette compensation devient insuffisante, entraînant le développement de la pathologie (Stewart et Chinnery 2021). Par conséquent, le seuil d'hétéroplasmie peut être défini pour certaines mutations pathologiques de l'ADNmt.

Ces mutations de l'ADNmt peuvent se produire à la fois dans les cellules somatiques et dans les cellules de la lignée germinale. Les mutations dans les cellules somatiques entraînent une diminution de la production d'énergie, tandis que les mutations dans les cellules germinales peuvent être transférées aux cellules filles, entraînant des troubles mitochondriaux héréditaires.

Ces mutations peuvent aussi s'expliquer par le fait que le génome mitochondrial est moins protégé contre les dommages et la mutagenèse comparé au génome nucléaire, notamment car ce dernier est protégé et stabilisé par l'encapsidation des histones contrairement à l'ADNmt, mais aussi parce que l'ADNmt ne bénéficie pas de mécanismes de réplication et de réparation aussi performants que l'ADN nucléaire (Kaarniranta et al. 2019; Fontana et Gahlon 2020).



**Figure 14 : Hétéroplasmie de l'ADN mitochondrial**

## 5.2. Structure des membranes et des crêtes mitochondriales

En tant qu'organites cellulaires omniprésents et semi-autonomes, les mitochondries sont séparées du cytoplasme par une membrane mitochondriale phospholipidique externe et interne (**Figure 14**). Les deux membranes présentent des différences significatives dans leur composition lipidique, dans les caractéristiques et les rôles des protéines transmembranaires, dans leur perméabilité et leur forme car elles sont le résultat de l'origine endosymbiotique de l'organite.



### 5.2.1. Différences entre la membrane externe et la membrane interne

La membrane externe est poreuse et librement traversée par des ions et des petites molécules (5-10 kDa) non chargées à travers des protéines membranaires formant des pores (porines), telles que le canal anionique dépendant du potentiel VDAC (Bayrhuber et al. 2008). Toutes les molécules plus grosses, en particulier les protéines, doivent être importées par des translocases spéciales. En raison de sa porosité, il n'y a pas de potentiel membranaire à travers la membrane externe. De plus, la composition de la membrane externe est plus similaire à celle des membranes plasmiques des eucaryotes, comprenant 45% de lipides, 55% de protéines, du cholestérol mais pas de cardiolipine, tandis que la membrane interne ressemble aux membranes bactériennes car elles sont riches en cardiolipine et comprennent 20% de lipides, 80% de protéines et aucun cholestérol (Cavalier-Smith 2006).

Contrairement à la membrane externe, la membrane interne est une barrière de diffusion étanche à tous les ions et molécules. Ceux-ci ne peuvent être transmis qu'à l'aide de protéines de transport membranaire spécifiques et de perméases, et non de porines, chacune étant sélective pour une molécule ou un ion particulier. En raison de sa sélectivité ionique, un potentiel de membrane électrochimique entre -120 et -180 mV s'accumule à travers la membrane mitochondriale interne (Perry et al. 2011). La membrane interne est l'endroit où la phosphorylation oxydative a lieu dans une suite de complexes protéiques membranaires qui créent le gradient électrochimique ou l'utilisent pour la synthèse d'ATP.

### 5.2.2. La matrice mitochondriale

Les membranes interne et externe des mitochondries définissent trois compartiments à l'intérieur de l'organite, chacun avec son rôle distinct et les composants protéiques correspondants. Le compartiment le plus interne, entouré par la membrane interne, est la **matrice mitochondriale**. C'est l'équivalent du cytoplasme bactérien et se distingue par un pH alcalin de 7,9 à 8 (Llopis et al. 1998). Le pH élevé de la matrice mitochondriale crée le gradient électrochimique transmembranaire permettant la synthèse d'ATP. La matrice mitochondriale est le site de la réplication de l'ADN mitochondrial, de la transcription, de la biosynthèse des protéines et de nombreuses réactions enzymatiques. Les ribosomes mitochondriaux sont attachés à la membrane, car leurs seuls produits (dans les cellules animales) sont des sous-unités de protéines membranaires hydrophobes, qui s'intègrent directement dans la membrane interne lors de la traduction. Les réactions qui se produisent dans la matrice comprennent celles du cycle de Krebs (autrement dénommé cycle de l'acide citrique ou de l'acide tricarboxylique).

### 5.2.3. L'espace intermembranaire

Le deuxième compartiment délimité par les membranes internes et externes est l'espace intermembranaire. Il est l'équivalent du périplasme dans les ancêtres bactériens. Il s'agit de l'écart de ~20 nm entre la membrane externe et la partie de la membrane interne connue sous le nom de **membrane limite interne** (membrane parallèle la membrane externe). Toutes les protéines de la matrice importées dans la mitochondrie à partir du cytoplasme doivent passer à travers la membrane externe et interne et donc aussi à travers l'espace intermembranaire. Les translocases protéiques de la membrane externe (TOM) et interne (TIM) forment un supercomplexe (TOM + TIM23) couvrant l'espace intermembranaire où ce dernier est maintenu par le polypeptide importé (voir ci-dessous) (**Figure 15**).



## 5.2.4. Les crêtes

La membrane interne forme des invaginations donnant le troisième compartiment, les **crêtes**, qui s'étendent profondément dans la matrice et permettent d'augmenter la surface disponible pour les protéines membranaires telles que les cytochromes afin d'optimiser leur fonctionnement, et représentent la majeure partie de la surface de la membrane interne. Leur surface peut être augmentée et remodelée selon l'activité mitochondriale. Les crêtes contiennent la plupart, sinon la totalité, des complexes assemblés de la chaîne de transport d'électrons et de l'ATP synthase. Elles contiennent de grandes quantités de cytochrome c, nécessaire au transport d'électrons dans la chaîne respiratoire mais aussi au déclenchement de la mort cellulaire par apoptose. Elles sont donc le principal site de conversion de l'énergie biologique chez tous les eucaryotes non photosynthétiques.

Dans les cellules qui se divisent fréquemment, les crêtes sont maintenues à leur base par un ensemble protéique formant les **jonctions de crêtes**. Celles-ci ont tendance à former des fentes de 25 nm dans la membrane limite interne qui mesurent jusqu'à quelques 100 nm de long afin de prévenir la diffusion de leur contenu. Dans les mitochondries de tous les organismes, le **site de contact mitochondrial et le système d'organisation des crêtes (MICOS)** (Pfanner et al. 2014), un assemblage d'une protéine soluble et de cinq protéines membranaires, ancre les crêtes à la membrane externe permettant de réguler l'architecture et la morphologie mitochondriale.

Dans les tissus à forte demande énergétique, tel que le muscle squelettique ou cardiaque, les crêtes sont des lamelles en forme de disque étroitement empilées qui occupent la majeure partie du volume mitochondrial. Dans les tissus ayant une demande énergétique plus faible, tels que le foie ou les reins, les crêtes sont moins étroitement empilées, laissant plus de place à la matrice avec ses enzymes biosynthétiques.

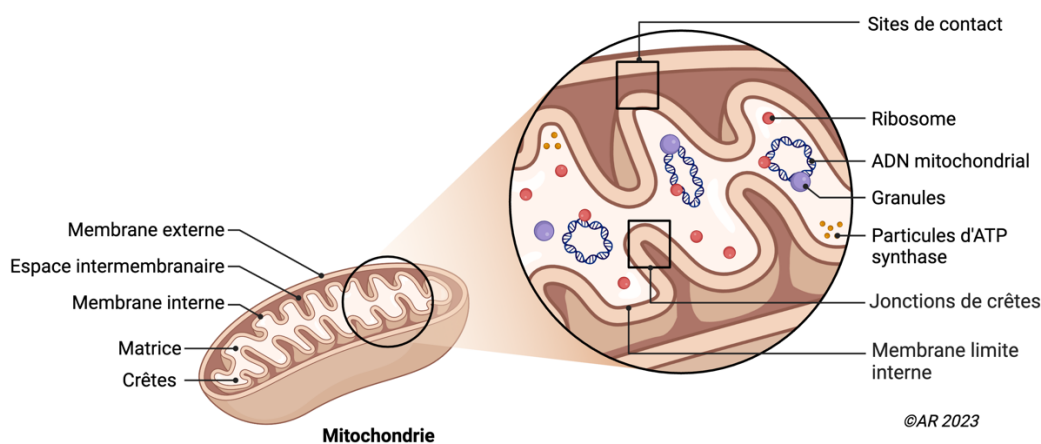


Figure 15 : Structure de la mitochondrie

## 5.3. Le rôle de centrale énergétique de la mitochondrie

Bien qu'au cours de ces dernières décennies les mitochondries aient été caractérisées comme des organites de signalisation impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques dont l'homéostasie calcique, l'apoptose et la synthèse des centres fer-soufre, d'hème ainsi que d'acides aminés et de phospholipides, nous n'aborderons que sa fonction première, son rôle de production énergétique. **Le rôle de l'implication de la mitochondrie dans le métabolisme sera détaillé ci-dessous (Partie 8).**

### 5.3.1. Production d'énergie sous forme d'ATP

La principale source d'énergie dans les cellules provient de la déphosphorylation d'une molécule d'ATP en une molécule d'adénosine diphosphate (ADP). Afin de rendre ce processus durable, la cellule doit utiliser des nutriments pour régénérer les molécules d'ATP utilisées. Au cours d'une série de réactions chimiques, une molécule de glucose est progressivement décomposée en dioxyde de carbone, et ses atomes d'hydrogène sont utilisés pour se combiner avec l'oxygène afin de former de l'eau (H<sub>2</sub>O) (**Figure 16**). La première étape de ce mécanisme est anaérobie (indépendante de l'oxygène), a lieu dans le cytosol, et est indépendante des mitochondries. Cette voie, connue sous le nom de **glycolyse**, ne produit que deux molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose métabolisé, générant deux molécules de pyruvate.

Pour optimiser la production d'ATP, la glycolyse est couplée à une seconde voie, connue sous le nom de **cycle de Krebs**, qui a lieu dans les mitochondries et est aérobie (dépendante de l'oxygène). Ce cycle est composé de neuf réactions enzymatiques différentes et chaque cycle génère trois molécules de nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), une flavine adénine dinucléotide (FADH<sub>2</sub>) et une guanosine triphosphate (GTP). Une molécule de glucose est catabolisée par la glycolyse en deux molécules du pyruvate céto-acide.

Le pyruvate pénètre par le transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) dans la matrice mitochondriale (Herzig et al. 2012), où il est décarboxylé, oxydé et couplé au coenzyme A par la pyruvate déshydrogénase (PDH), pour former l'acétyl-CoA. Ainsi, les deux molécules d'acétyl-CoA dérivées du glucose dans la matrice mitochondriale sont importées dans le cycle de Krebs, qui donne naissance à deux molécules de CO<sub>2</sub>, tandis que leurs équivalents électroniques (atomes d'hydrogène) sont capturés et utilisés pour produire, au total, six NADH, deux FADH<sub>2</sub> et deux GTP.

Les molécules de NADH et de FADH<sub>2</sub> peuvent ensuite être utilisées dans un processus connu sous le nom de **phosphorylation oxydative** (ou OXPHOS), où la majorité de l'énergie est finalement convertie en ATP. Ce processus consiste au passage des électrons du NADH et du FADH<sub>2</sub> à l'accepteur final, l'oxygène, à travers la chaîne de transport d'électrons. Ce processus, qui implique l'oxygène comme puits pour lier les électrons, est appelé respiration cellulaire. La respiration est couplée à la production d'ATP par l'ATP synthase, appelé aussi complexe V de la chaîne respiratoire. Au total, l'oxydation complète d'une seule molécule de glucose est utilisée par la cellule pour produire 30 molécules d'ATP.

Il est important de noter que le NADH et le FADH<sub>2</sub> peuvent également être produits par un autre processus : la **Bêta oxydation des acides gras**. Un acide gras est converti en acyl-CoA gras, puis en acyl carnitine, afin qu'il pénètre dans les mitochondries grâce au transporteur carnitine, et soit éventuellement reconverti en acyl-CoA intra-mitochondrial. Dans l'organite, un acyl-CoA à longue chaîne est décomposé en molécules d'acétyl-CoA, produisant un NADH et un FADH<sub>2</sub> pour chaque couple de carbones hydrolysés de la chaîne acyle (Adeva-Andany et al. 2019).

Le gradient de protons produit pendant la respiration, semblable à un accumulateur, fournit de l'énergie pour faire fonctionner l'ATP synthase qui, en la dissipant, fournit l'énergie nécessaire pour condenser l'ADP et le Pi (phosphate inorganique) en ATP. Chez un être humain adulte normal, ce processus conduit à la production quotidienne d'environ 70-80 kg d'ATP, qui fournit l'énergie nécessaire à toutes les réactions exergoniques de l'organisme.

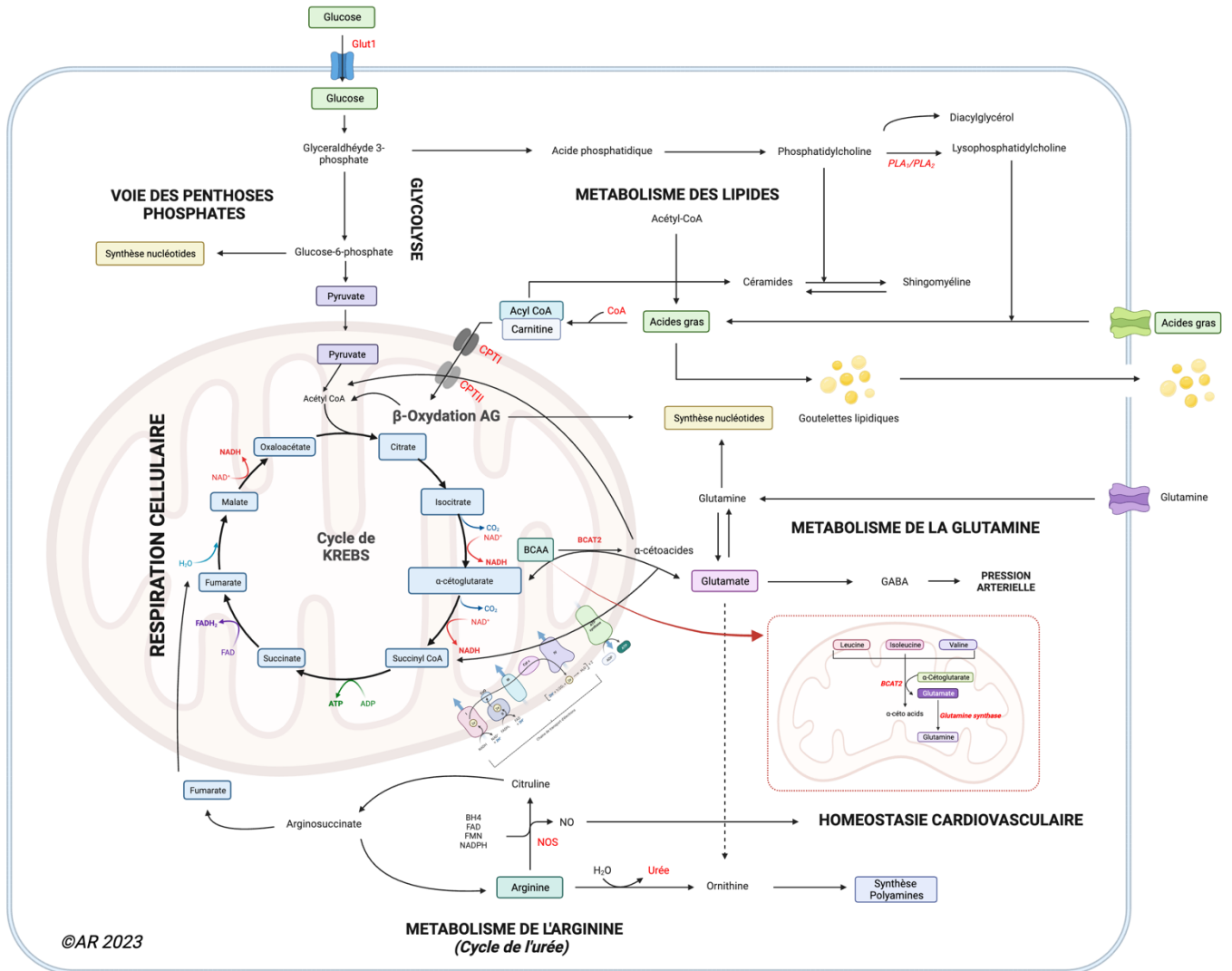


Figure 16 : La mitochondrie en tant que centre énergétique

### 5.3.2. La chaîne respiratoire mitochondriale (OXPHOS)

La chaîne de transport d'électrons est composée de quatre complexes protéiques intégrés dans la membrane interne et de deux porteurs d'électrons mobiles (ubiquinone, ou coenzyme Q, et le cytochrome c). Les électrons sont transportés via des porteurs d'électrons réduits pendant la glycolyse et le cycle de Krebs (NADH et FADH<sub>2</sub>) au coenzyme Q et au cytochrome c et finalement transférés à l'O<sub>2</sub>, formant l'H<sub>2</sub>O. L'énergie libérée par cette chaîne de réactions redox conduit à la génération d'un gradient électrochimique de protons à travers la membrane interne, qui est utilisé par l'ATP synthase pour générer de l'ATP (Figure 17) (Reid, Moyle, et Mitchell 1966; Capaldi et Aggeler 2002). La formation de ce gradient est rendue possible par la nature de la bicouche phospholipidique qui compose la membrane interne. En effet, vu que cette

dernière est imperméable au passage des protons de la matrice vers l'extérieur, cela nécessite des transporteurs protéiques pour la traverser. Ces transporteurs font partie des complexes I, III et IV et l'énergie nécessaire au pompage des protons et à la production du gradient électrochimique provient du transport des électrons.

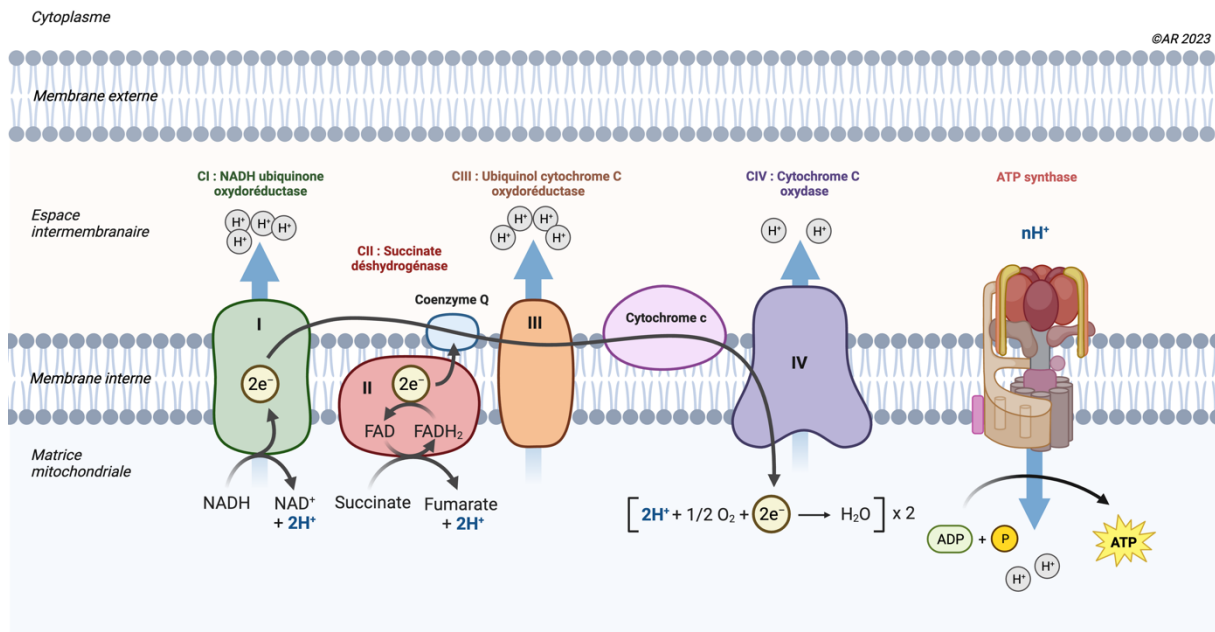


Figure 17 : Architecture mitochondriale avec sa chaîne respiratoire oxydo-réductrice

## 5.4. Autres fonctions mitochondriales

### 5.4.1. Garante de l'homéostasie calcique

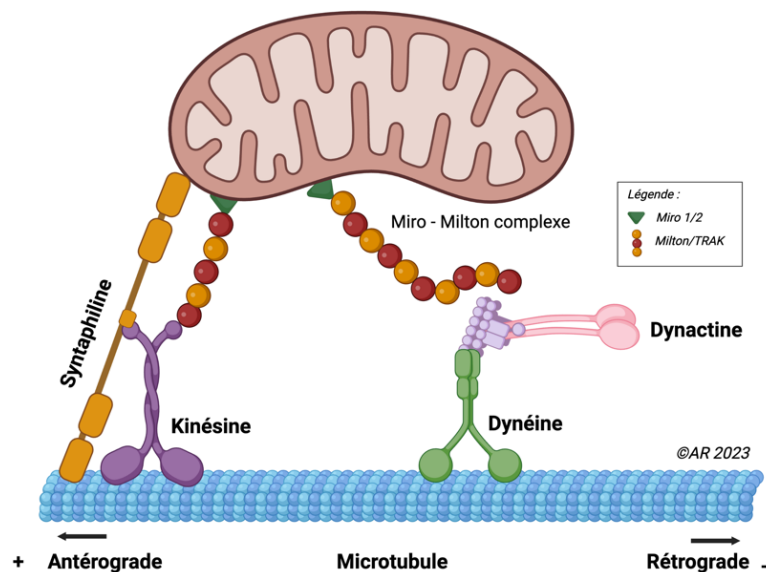
Les mitochondries sont liées au réticulum endoplasmique dans des régions spécialisées de l'adhérence membranaire appelées membranes associées aux mitochondries (MAM), qui facilitent le flux de calcium dans les mitochondries. Les membranes du réticulum endoplasmique associées aux mitochondries permettent aux augmentations localisées des niveaux de calcium de se propager dans une cellule selon des schémas ondulatoires (Patergnani et al. 2011). Cette connexion réticulum endoplasmique-mitochondrie a des implications pour l'homéostasie et le métabolisme du calcium. Le couplage étroit de ces organites augmente les niveaux de calcium mitochondrial, ce qui peut déclencher l'apoptose (Szabadkai et al. 2004) ou, au niveau physiologique, améliorer le métabolisme oxydatif en activant la pyruvate déshydrogénase (Denton 2009). La connectivité mitochondrie-réticulum endoplasmique est régulée par la mitofusine-2 (voir ci-dessous) et peut créer des microdomaines qui facilitent la fission.

### 5.4.2. Mobilité à l'aide du cytosquelette

La nature hautement mobiles des mitochondries dans les cellules de mammifères est principalement due à des moteurs moléculaires qui transportent activement les mitochondries le long des microtubules du cytosquelette. Les microtubules sont organisés radialement avec leurs extrémités positives s'étendant vers la périphérie de la cellule, et leurs extrémités négatives vers le centre organisateur des microtubules ou à

proximité. Les mitochondries traversent activement le cytosol sur les traces de dynéine et de kinésine, afin d'être transportées de manière rétrograde ou antérograde. La dynéine et la kinésine sont en concurrence l'une avec l'autre et la direction nette du mouvement mitochondrial résultant de cette concurrence est finalement déterminée par le nombre relatif de molécules de dynéine et de kinésine attachées et actives.

Les adaptateurs les mieux étudiés et compris pour associer la kinésine aux mitochondries sont Milton (Trak) et Miro. La kinésine interagit avec Milton, une protéine de liaison, nécessaire pour la médiation de la motilité mitochondriale (Stowers et al. 2002). Miro est une protéine de la membrane externe mitochondriale qui interagit avec les protéines Milton/TRAKs 1 et 2 (Barel et al. 2017). D'autres complexes adaptateurs existent tels que la Syntaphiline, qui ancre les mitochondries aux microtubules, les rendant stationnaires. Elle se comporte comme un interrupteur moteur en détectant Miro associé au calcium et agit comme un frein en attachant les mitochondries au microtubule (Ohno et al. 2014).



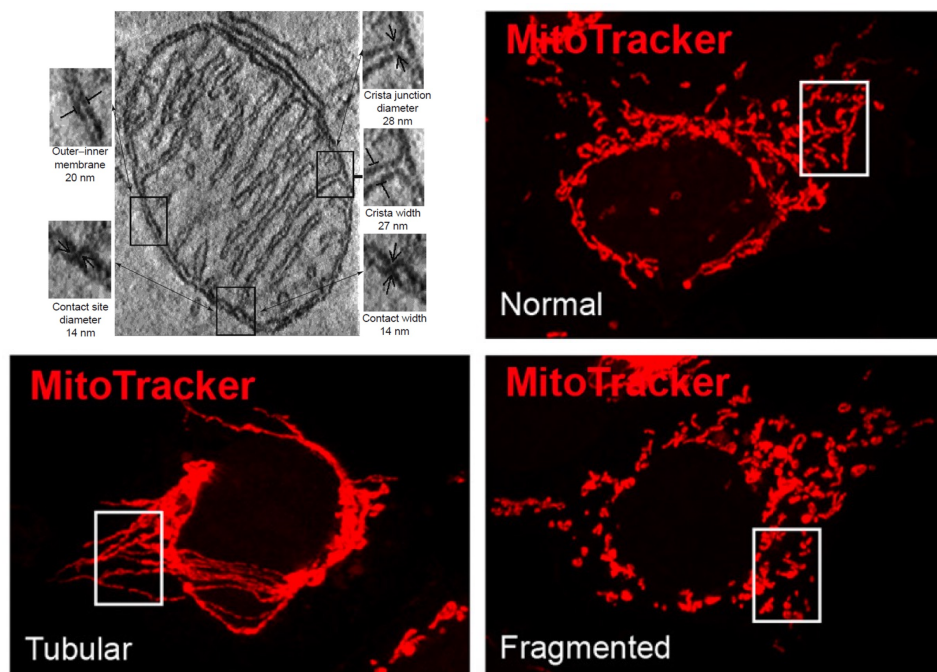
**Figure 18 : Représentation du transport de la mitochondrie à l'aide du cytosquelette**  
(Adapté de Jetto et al., 2022)

## 5.5. Morphologie et Dynamique mitochondriale

### 5.5.1. Généralités

Les mitochondries possèdent une plasticité qui leur permet d'acquérir des formes diverses en fonction des conditions et de l'environnement cellulaire. Il est communément décrit dans la littérature que ces organites ont une dimension moyenne de 0,5-2  $\mu\text{m}$  de long pour 0,5  $\mu\text{m}$  de largeur lorsqu'ils sont isolés. En effet, l'idée commune représente la mitochondrie comme un organite isolé utilisant les substrats énergétiques de son environnement proche. Or, les mitochondries sont des organites hautement mobiles et dynamiques interagissant avec leur environnement. Par exemple, les crêtes mitochondriales peuvent être réorganisées dynamiquement en fonction des stimuli, tels que des changements dans les besoins énergétiques ou des signaux apoptotiques, devenant plus ou moins compactes (Cogliati et al. 2016). La formation et le maintien de ces structures est un processus complexe qui nécessite la participation de nombreuses protéines, dont notamment la protéine de fusion OPA1 (voir paragraphe suivant) (Cogliati, Enriquez, et Scorrano 2016).

De plus, les mitochondries peuvent former un réseau complexe de structures tubulaires [39]. Elles subissent des événements de fusion et de fission opposés pour générer un réseau mitochondrial interconnecté, spécifique en fonction des besoins énergétiques cellulaires, du métabolisme de la cellule ou pour s'adapter aux signaux cellulaires. Ces événements régissent un processus dénommé par **dynamique mitochondriale**. Elle comprend la structure et la morphologie de la mitochondrie définissant sa plasticité, le mouvement mitochondrial le long du cytosquelette, la régulation de sa connectivité médiée par la balance entre la fusion et la fission (Palmer et al. 2011). La fusion mitochondriale permet aux organites de partager des métabolites, de dissiper l'énergie métabolique à travers la transmission de son potentiel de membrane, de partager des protéines et de l'ADNmt. Une morphologie mitochondriale hyperfusionnée est associée à un mécanisme de défense pour améliorer la survie cellulaire et entraver la clairance (l'élimination) mitochondriale. En revanche, alors que la fission mitochondriale est souvent associée à un dysfonctionnement mitochondrial et à la mort cellulaire, ce processus est également nécessaire pour la motilité mitochondriale ou la ségrégation des parties endommagées de la mitochondrie afin d'être éliminées par un processus connu sous le nom de mitophagie (Pickles, Vigié, et Youle 2018).



**Figure 19 : Morphologie de la mitochondrie et de son réseau fragmenté ou tubulaire, observé en microscopie électronique et confocale (Joubert and Puff, 2021; Yu et al., 2019)**

## 5.5.2. Le remodelage des crêtes mitochondriales

### a) Justification de son importance

Les crêtes peuvent varier en longueur, en largeur, dans leur alignement, rigidité et angularité (Mannella 2006). Ces membranes peuvent subir des changements importants, en fonction de l'état de l'environnement. Ces changements comprennent un resserrement entre les membranes des crêtes et



l'ouverture des jonctions de crêtes. Indépendamment du rôle des crêtes dans le métabolisme, une réduction de leur largeur diminue la libération de molécules apoptotiques dans le cytoplasme suite à un stimulus de mort cellulaire (Frezza et al. 2006). Une étude a démontré que les crêtes sont coordonnées et plus abondantes sur les sites de contact denses en électrons entre deux mitochondries, indiquant une relation étroite entre la signalisation intermitochondriale et le remodelage des crêtes (Picard et al. 2015).

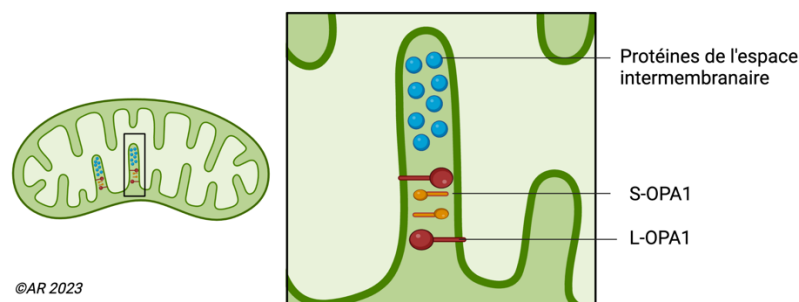
## b) Rôle d'OPA1 dans le remodelage des crêtes mitochondriales

Bien que d'autres protéines aient été impliquées dans le maintien de la structure des crêtes, y compris l'ATP synthase et son inhibiteur endogène IF1 (Daum et al. 2013), le rôle principal de remodelleur de ce compartiment revient à la protéine GTPase OPA1 (Cipolat et al. 2004). Le nom du gène provient de son identification comme la cause de l'atrophie optique autosomique dominante (ADOA), une maladie touchant le nerf optique et entraînant une perte d'acuité visuelle progressive (Delettre et al. 2000). L'ADOA associé à OPA1 peut causer un large éventail de troubles allant de la sclérose en plaques à la surdité et même à la maladie de Parkinson (Amati-Bonneau et al. 2009), soulignant l'importance de ce gène dans la physiologie humaine. Le gène *Opal* code pour une protéine complexe avec huit isoformes différentes et trois sites de clivage (A. Olichon et al. 2007) et peut être clivé par les métalloprotéases mitochondriales YME1L et OMA1 (Song et al. 2007). Le clivage produit des formes longues (L-OPA1) qui conservent le domaine transmembranaire N-terminal et des formes solubles courtes (S-OPA1) qui sont ensuite clivées par la protéase de type rhomoïde PARL pour libérer une fraction soluble dans l'espace intermembranaire (Cipolat et al. 2006). OPA1 remodèle les crêtes indépendamment de la fusion des membranes internes (voir ci-dessous). En effet, l'inhibition de la fusion par knockdown des médiateurs de fusion des membranes externes ne modifie pas la forme des crêtes. L'ablation génétique ou l'élimination d'OPA1 entraîne des crêtes morphologiquement aberrantes (Frezza et al. 2006). Inversement, la surexpression d'OPA1 augmente le nombre de crêtes et réduit leur largeur (Varanita et al. 2015).

Chez les souris *Yme1L<sup>-/-</sup> / Oma1<sup>-/-</sup>*, bien que les formes S-OPA1 ne soient pas générées, la structure des crêtes est inaltérée (Anand et al. 2014), démontrant que S-OPA1 n'est pas nécessaire pour maintenir la structure des crêtes. Ces données soutiennent que les oligomères composés de L-OPA1 situés le long des crêtes sont nécessaires pour les attacher entre elles et pour maintenir leur structure. En effet, le clivage de L-OPA1 entraîne un élargissement des crêtes (Frezza et al. 2006).

De plus, les cellules *Yme1L<sup>-/-</sup>* n'ont pas de formes longues d'OPA1 et présentent un phénotype de crêtes semblable à *Opal<sup>-/-</sup>* (Anand et al. 2014). Bien que S-OPA1 ne semble pas jouer un rôle majeur dans le maintien de la morphologie des crêtes, ces résultats n'excluent pas qu'elle pourrait jouer un rôle dans le processus de remodelage dynamique, notamment dans l'agrafage des crêtes en augmentant l'oligomérisation d'OPA1 entre les crêtes opposées.

Les mitochondries *PARL<sup>-/-</sup>* présentent des niveaux d'OPA1 diminués dans l'espace intermembranaire, sont plus sensibles aux stimuli apoptotiques, et ce phénotype est inversé lors de l'expression de S-OPA1 dans l'espace intermembranaire (Cipolat et al. 2006). Il est également possible que les mitochondries déficientes en *Yme1L* et *Oma1*, dans lesquelles aucune forme S-OPA1 n'est générée (Anand et al. 2014), soient incapables de modifier la forme des crêtes pendant les conditions favorisant la phosphorylation oxydative (Mishra et al. 2014).



**Figure 20 : Rôle d'OPA1 dans le maintien de la structure des crêtes**

### 5.5.3. La fusion mitochondriale

#### a) Étapes du processus

La fusion permet un transfert d'informations via l'échange d'ADNmt, de protéines, de lipides et de métabolites. Ce processus peut se produire en l'absence de signal nucléaire, indiquant une régulation autonome de la structure et de la fonction mitochondriale en réponse aux signaux cytosoliques. La fusion est fondamentale pour la vie eucaryote et son élimination entraîne une létalité embryonnaire chez la souris (V. J. Davies et al. 2007).

Pour entreprendre ce processus, deux mitochondries doivent entrer en contact étroit (Meeusen, McCaffery, et Nunnari 2004). La dépolymérisation des filaments d'actine ralentit la fusion, indiquant l'importance du réseau cytosquelettique dans cette première étape. Une fois le contact établi, les protéines de la membrane externe Mitofusine 1 et Mitofusine 2 (MFN-1 et -2) forment des complexes homotypiques ou hétérotypiques (Song et al. 2009) entre les mitochondries permettant la fusion des membranes externes.

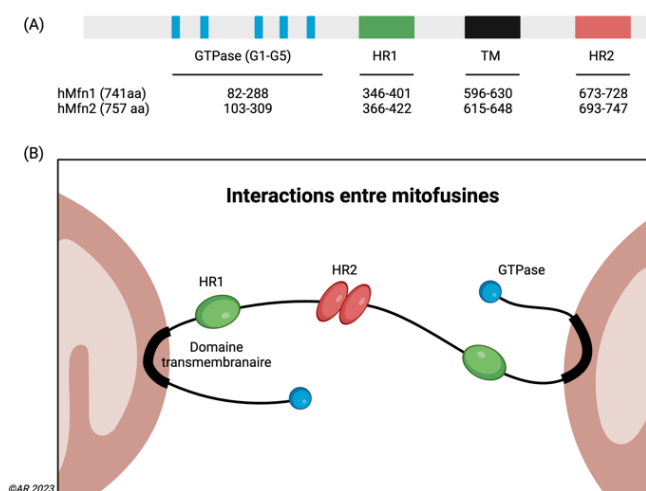
Quant à elle, la fusion des membranes internes est médiée par OPA1 et dépend du potentiel de membrane. La fusion des membranes externes et internes peuvent être découplées pendant le processus (Malka et al. 2005), mais il n'est pas clair si ces processus de fusion sont coordonnés ou distincts. Contrairement aux MFN-1 et -2, OPA1 n'est requis que sur une seule des membranes interne pour que la fusion se produise (Song et al. 2009). Le maintien d'une population mitochondriale saine est un objectif clé de la fusion car elle maintient l'homogénéité génétique et biochimique en permettant la dilution des ROS toxiques, l'ADNmt mutant et la repolarisation des membranes. Cette fonctionnalité soutiendrait un modèle de fusion sélective entre une mitochondrie saine et une mitochondrie défaillante. Pourtant, les mitochondries dépolarisées ou inaptes sont rapidement ciblées pour la dégradation par la mitophagie (voir ci-dessous) (Narendra et Youle 2011). Aussi, peu de fusion se produit entre les mitochondries saines et malsaines (Enríquez et al. 2000), alors que les mitochondries dépourvues d'ADNmt peuvent fusionner tout aussi efficacement avec des mitochondries saines.

Bien que les mitochondries fusionnées mélangent leur contenu, il n'est pas clair si la volonté d'homogénéisation joue un rôle moteur dans l'initiation de la fusion. Une possibilité est que, plutôt que les mitochondries sélectionnent activement des partenaires de fusion, le milieu cytoplasmique est l'élément clé des événements de fusion conférant une communication précise entre les besoins cellulaires et la fonction mitochondriale, en inhibant ou activant la fusion. Par exemple, l'inhibition de la fusion peut être dictée par des événements d'ubiquitination qui conduisent à la dégradation à l'aide du protéasome (N. C. Chan et al. 2011), aux événements de phosphorylation et à l'interaction avec les régulateurs négatifs (Eura et al. 2006).



## b) Les Mitofusines 1 et 2

Les MFN-1 et -2 sont les effecteurs de la fusion mitochondriale externe (Legros et al. 2002). Chez la souris, ces GTPases de la famille des dynamines ont une identité d'acide aminé d'environ 64%, un domaine GTPase N-terminal requis pour l'activité de fusion, un domaine transmembranaire requis pour l'insertion dans les membranes externes et deux répétitions d'heptad (domaines HR) prédites qui interviennent dans l'interaction entre les mitochondries adjacentes (Koshiba et al. 2004). Ces protéines ne sont pas considérées simplement comme des médiateurs de fusion, mais comme des récepteurs multifonctionnels qui transduisent les signaux cytosoliques en changements de forme mitochondriale, potentiellement avec des rôles supplémentaires indépendants de la fusion.



**Figure 21 : Structures des mitofusines 1 et 2** (Adapté de Chandhok et al., 2018)

(A) Les domaines GTPase se composent de cinq motifs G (G1-G5) représentés en bleu. Les régions 1 et 2 dénommées Heptad repeat (HR) sont indiquées en vert et en rouge, respectivement. Le domaine transmembranaire (TM) est représenté en noir. (B) Mfn2 interagit en transformant des dimères homotypiques ou hétérotypiques (avec Mfn1) pour produire une attache mitochondriale précédant la fusion mitochondriale.

Il existe certaines différences entre la MFN-1 et la MFN-2. La MFN-1 attache les membranes mitochondriales avec une efficacité supérieure à celle de la MFN-2 et, sous sa forme purifiée, a une activité GTPase huit fois plus élevée (Ishihara, Eura, et Mihara 2004). La surexpression de *Mfn1* peut sauver la fusion dans les fibroblastes embryonnaires de souris *Mfn2*<sup>-/-</sup> en complétant les mutations de *Mfn2* (H. Chen et al. 2003). *Mfn1* et *Mfn2* ont des expressions différentes dans les tissus des mammifères, probablement liés à leurs fonctions indépendantes de la fusion.

MFN-2 joue un rôle clé dans la signalisation calcique en tant qu'attache de la mitochondrie au réticulum endoplasmique (de Brito et Scorrano 2008) et est fortement exprimée dans le tissu cardiaque et le muscle squelettique. La divergence de fonction est également mise en évidence par le fait que les mutations de MFN-2 sont responsables d'environ 20% des cas de maladie de Charcot-Marie-Tooth (Züchner et al. 2004), alors que les mutations de la MFN-1 n'ont pas été démontrées comme cause de la maladie.

### c) OPA1

OPA1 joue un autre rôle de premier plan dans la structure de la membrane interne, en tant que médiateur de la fusion de cette dernière. Le KO complet d'*Opa1* provoque une fragmentation du réseau mitochondrial, tandis que sa surexpression favorise l'élongation via MFN-1 (Cipolat et al. 2004; H. Chen, Chomyn, et Chan 2005), suggérant qu'OPA1 interagit avec la boucle située dans l'espace intermembranaire de MFN-1 ou affecte indirectement son activité de fusion. Le mécanisme de fusion des membranes internes et les domaines d'OPA1 nécessaires à cette réaction restent indéfinis. Comme mentionné ci-dessus, OPA1 est clivé en formes longues et courtes (L-OPA1 et S-OPA1), et l'abondance de ces dernières augmente pendant les événements de dépolarisation (Griparic, Kanazawa, et van der Bliek 2007). Il a d'abord été énoncé que la fusion nécessitait à la fois L-OPA1 et S-OPA1 (Song et al. 2007), bien que des travaux ultérieurs aient montré que L-OPA1 est suffisant pour la fusion et qu'il peut la restaurer pendant les stimuli de stress (Song et al. 2009).

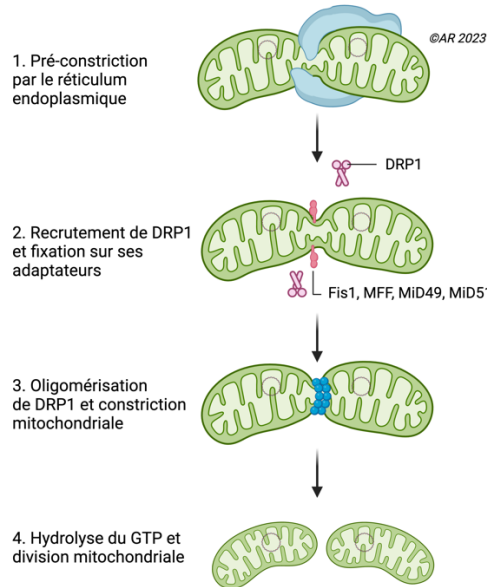
## 5.5.4. La fission mitochondriale

### a) Notion de divisome

Contrairement à d'autres organites (tels que les lysosomes et les peroxysomes), les mitochondries ne peuvent pas être formées *de novo*. Elles contiennent de l'ADN mitochondrial qui doit être répliqué et hérité pour que les cellules puissent respirer. Les mitochondries doivent donc être générées à partir de mitochondries préexistantes et la croissance mitochondriale est donc fondamentalement liée à la fission. Des systèmes dédiés aux protéines sont responsables de la fission et de la fusion des mitochondries, ce qui permet une distribution efficace des organites pendant la division cellulaire et le mélange des organites pour la réparation ou l'adaptation aux stimuli environnementaux. Les protéines de la famille de la dynamine sont nécessaires pour exécuter la fission de la face externe de l'organite. Cet événement de fission est géré par des complexes protéiques formant ce qu'on appelle le divisome.

### b) Déroulement de la fission mitochondriale

Au cours de la division mitochondriale, la constriction du tubule et la scission membranaire d'une mitochondrie en deux organites distincts est réalisée par le recrutement de la protéine DRP1, du cytosol vers les sites de contact mitochondrie-réticulum endoplasmique via une interaction avec FIS1, le facteur de fission mitochondrial (MFF) ainsi que d'autres protéines accessoires tels que Mid49 et Mid51 (Tilokani et al. 2018). Sur ces sites, DRP1 s'oligomérisse en une structure en anneau et, lors de l'hydrolyse du GTP, entraîne la division mitochondriale en deux mitochondries filles de plus petite taille.

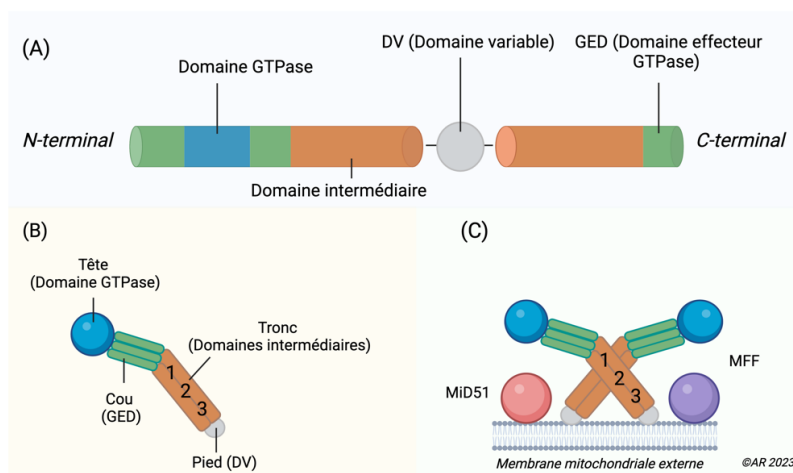


**Figure 22 : Principales étapes de la fission mitochondriale** (Adapté de Kraus, 2021)

La constriction est induite par le réticulum endoplasmique (RE), l'actine et d'autres facteurs, permettant l'activation et/ou l'assemblage d'adaptateurs membranaires (Fis1, MFF, MiD49, MiD51) et le recrutement de DRP1 qui agit comme un constricteur membranaire.

### c) DRP1 : acteur principal de la fission

L'acteur principal de la fission est la GTPase de la superfamille des protéines dynamines, connue sous le nom de DRP1. Au niveau de sa structure, la chaîne polypeptidique se replie sur elle-même pour donner naissance à un monomère à quatre domaines (la tête, le cou, le tronc et le pied de la molécule). Le domaine GTPase en N-terminal représente la tête de la molécule, tandis que le domaine effecteur GTPase (GED) est situé en C-terminal et représente le cou de la molécule lorsqu'elle est repliée. DRP1 existe sous forme de dimères ou de tétramères dans le cytoplasme, et contrairement à la machinerie de fusion, le DRP1 présent dans le cytoplasme doit d'abord être recruté à la mitochondrie pour remplir sa fonction de fission.



**Figure 23 : Structure et organisation du DRP1** (Adapté de Kraus, 2021)

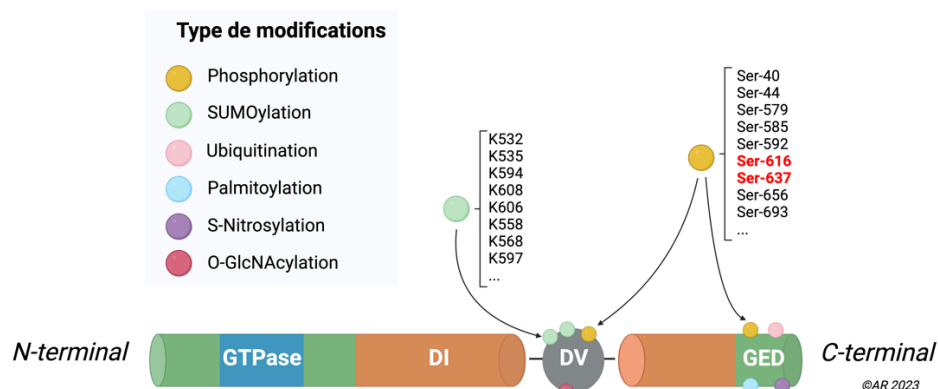
(A) Organisation de DRP1. (B) Organisation des domaines dans le monomère DRP1 replié, définissant quatre régions de la molécule: la tête (domaine GTPase), le cou (formé par l'assemblage des trois hélices du domaine GED), le tronc (formé par la

jonction de deux hélices des domaines intermédiaires) et le pied (formé par le domaine variable). Les parties 1, 2 et 3 sur le tronc déterminent l'auto-assemblage; les monomères se lient les uns aux autres pour former un dimère par la partie 2; les dimères se lient les uns aux autres via la partie 1; et l'oligomérisation sur la membrane se fait par des interactions via la partie 3. (C) Organisation présumée de DRP1 sur la membrane externe mitochondriale engagée avec des protéines adaptatrices.

Contrairement aux dynamines classiques telles que les mitofusines ou OPA1, DRP1 n'a pas de domaine d'homologie de pleckstrine (domaine PH) interagissant avec les lipides. Par conséquent, il ne peut s'ancrer à la membrane mitochondriale qu'en se liant à son récepteur pour former un complexe fonctionnel, puis un oligomère plus grand est assemblé et transporté vers des sites de fission (Macdonald et al. 2016). De plus, DRP1 fonctionne comme un récepteur cytosolique, reliant la fission et la fonction mitochondriale à travers l'état cytoplasmique de la cellule à l'instar de la mitofusine 2. En effet, une augmentation soutenue des niveaux cytosoliques de  $Ca^{2+}$  active la translocation de DRP1 sur la mitochondrie (Cereghetti et al. 2008) et active la fission due à la déphosphorylation du résidu Sérine 637 (S637) par la calcineurine (Cribbs et Strack 2007). Au contraire, l'activation de la PKA (protéine kinase A dépendante de l'AMPc) par des taux élevés d'AMPc entraîne une phosphorylation inhibitrice de S637 (Chang et Blackstone 2007) et la rétention de DRP1 dans le cytoplasme, favorisant la fusion et l'élongation mitochondriale.

#### d) Modifications post-traductionnelles de DRP1

DRP1 est régulé par plusieurs modifications post-traductionnelles, y compris la phosphorylation, la SUMOylation, la palmitoylation, l'ubiquitination, la S-nitrosylation et l'O-GlcNAcylation, principalement situées au niveau du domaine variable de DRP1. Ces modifications jouent un rôle important dans l'activation de DRP1, la stabilité des protéines, les interactions protéine-protéine, l'activité de la GTPase et la translocation de DRP1.



**Figure 24 : Structure de DRP1 et distribution des modifications post-traductionnelles**

(Adapté de Jin et al., 2021)

*K* : résidu lysine ; *Ser* : résidu sérine ; *DI* : domaine intermédiaire ; *DV* : domaine variable ; *GED* : Domaine effecteur GTPase

En général, la phosphorylation de Ser-637 inhibe l'activité DRP1 tandis que la phosphorylation de Ser-616 augmente l'activité de DRP1. Certaines kinases spécifiques en amont influencent également la fonction DRP1 (Gomes, Di Benedetto, et Scorrano 2011). De plus, la phosphorylation de DRP1 au niveau du même résidu est susceptible d'avoir des effets opposés sur la progression de la fission mitochondriale. Cela peut dépendre de paramètres externes, y compris le type, l'âge ou l'état de la cellule, ou de paramètres internes. Par exemple, la CaMKII (protéine kinase I dépendante de  $Ca^{2+}$ /calmoduline) favorise la phosphorylation de Ser-637 et augmente la translocation de DRP1 au niveau de la mitochondrie (X.-J. Han et al. 2008). Au contraire, dans un modèle de lésion ischémique cardiaque, la PKA phosphoryle DRP1 sur ce même résidu inhibant son activité (Kim et al. 2011).

Quant à elle, la SUMOylation stimule une liaison stable de DRP1 à la membrane mitochondriale externe (Kandimalla et Reddy 2016). Elle active le flux calcique médié par le réticulum, le remodelage des crêtes mitochondriales et la libération du cytochrome c (Prudent et al. 2015). Lorsque l'activité de la N-acétylglucosaminidase est inhibée, la O-GlcNAcylation de DRP1 au niveau du résidu Thr-585 et Thr-586, dans le domaine variable, est significativement augmenté et exacerbe par conséquent la fragmentation mitochondriale dans les cardiomyocytes (Gawlowski et al. 2012).

Dans le cadre de la maladie de Huntington, la S-nitrosylation est activée dans le domaine variable au niveau de la Cys644 augmentant la production d'oligomères de DRP1 et son activité GTPase dans les neurones, conduisant ainsi à l'augmentation de la fission (Haun et al. 2013).

### e) Importance du réticulum endoplasmique

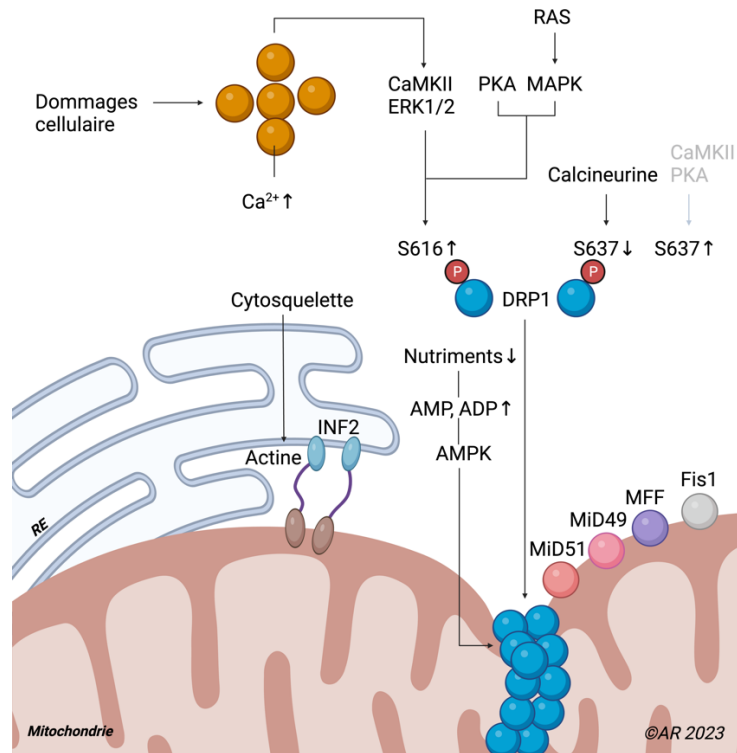
Des études ont montré que la constriction et la division mitochondriale se produisant aux sites de contact avec le réticulum endoplasmique (RE) (Friedman et al. 2011) et que la polymérisation de l'actine à l'interface (RE-mitochondrie) par la protéine INF2 et par le recrutement de la myosine II étaient nécessaires pour une fission efficace (Korobova, Ramabhadran, et Higgs 2013). Ces données soutiennent que le RE, de concert avec le cytosquelette, resserre les mitochondries et les préconstruit, facilitant l'assemblage de DRP1 (**Figure 22**).

### f) Importance des protéines accessoires

À ce jour, quatre récepteurs et/ou adaptateurs de la membrane externe mitochondriale recrutant DRP1 du cytosol vers la membrane externe ont été identifiés : les protéines de dynamique mitochondriale 49 et 51 (MiD49 et MiD51), le facteur de fission mitochondrial (MFF) et FIS1.

FIS1 a été le premier adaptateur identifié comme recruteur de DRP1. Il forme des oligomères qui servent d'échafaudages sur la membrane externe et interagit avec DRP1 à travers ses deux motifs de répétition tétratricopeptide (Serasinghe et Chipuk 2017). Cependant, une interaction excessive DRP1/FIS1 est associée à certaines pathologies, telles que la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington (Haileselassie et al. 2019). Heureusement, un inhibiteur spécifique, (P110) a été développé, bloquant sélectivement l'interaction DRP1-FIS1 dans des conditions pathologiques sans perturber l'interaction entre DRP1 et d'autres adaptateurs mitochondriaux (X. Qi et al. 2013). En revanche, l'inhibition de l'interaction DRP1-MFF avec le peptide P259 entraîne une morphologie mitochondriale allongée et une motilité et une fonction mitochondriales dérégulées, indiquant un rôle clé pour l'interaction MFF- DRP1 dans des conditions physiologiques (Kornfeld et al. 2018). De plus, MFF peut recruter DRP1 indépendamment de FIS1 et est considéré comme la principale protéine adaptatrice de DRP1 car elle est impliquée dans son recrutement sur les membranes mitochondriales et peroxysomiques (Kraus et Ryan 2017).

Les deux autres récepteurs, MiD49 et MiD51 peuvent recruter DRP1 sur des sites de fission mitochondriaux indépendants de FIS1 et MFF (Kraus et Ryan 2017). Cependant, dans les cellules dépourvues de DRP1, MiD51 et MiD49 sont distribués de manière hétérogène sur la membrane externe, tandis que MFF reste au site de constriction (Kraus et Ryan 2017). En particulier, MiD49/51 peut également se coordonner avec MFF pour réguler la fission mitochondriale médiée par DRP1. MiD49/51 peut faciliter la liaison de MFF à DRP1 en interagissant avec DRP1 et MFF, servant ainsi d'adaptateurs moléculaires dans un complexe trimérique DRP1- MiD49/51-MFF à la membrane externe (R. Yu et al. 2017). Par conséquent, les niveaux relatifs de MFF et MiD51/49 et l'équilibre entre MFF et MiD49/51 lors de leurs interactions avec DRP1 sont tous deux des déterminants vitaux de la dynamique mitochondriale dans les cellules (R. Yu et al. 2017).



**Figure 25 : Régulation du divisome mitochondrial** (Adapté de Kraus, 2021)

Différents acteurs et mécanismes régulent le divisome. Il s'agit notamment de changements dans la composition des phospholipides, du remodelage du cytosquelette et de contacts locaux entre organites (y compris le réticulum endoplasmique et les lysosomes). Le divisome est également régulé par les modifications post-traductionnelles de DRP1 (S616 et S637), qui sont régies par des cascades de signalisation répondant aux signaux métaboliques. *CaMKII*, protéine kinase dépendante de  $Ca^{2+}$ /calmoduline; *ERK1/2*, protéines kinases 1 et 2 régulées par le signal extracellulaire; *MAPK*, protéine kinase activée par les mitogènes; *P*, site de phosphorylation

## 5.6. Maintien de l'homéostasie mitochondriale : Rôle de la dynamique mitochondriale, de la biogenèse et de la mitophagie

La dysfonction mitochondriale peut avoir un impact majeur sur le maintien de l'homéostasie cellulaire et induire de graves altérations pouvant conduire à la mort de la cellule elle-même. Afin de palier à ces dysfonctions, les mitochondries ont développé deux mécanismes différents pour maintenir leur équilibre, que l'on qualifie de contrôle qualité.

Le premier mécanisme, la biogenèse, coopère avec la dynamique mitochondriale pour augmenter la population mitochondriale dans des conditions de forte demande énergétique ou pour permettre à un organite altéré de fusionner avec une mitochondrie saine et de remplacer ses composants endommagés ou perdus. Le deuxième mécanisme, la mitophagie, sert d'élimination ou de recyclage des mitochondries endommagées afin de préserver l'intégrité cellulaire.

### 5.6.1. La biogenèse mitochondriale

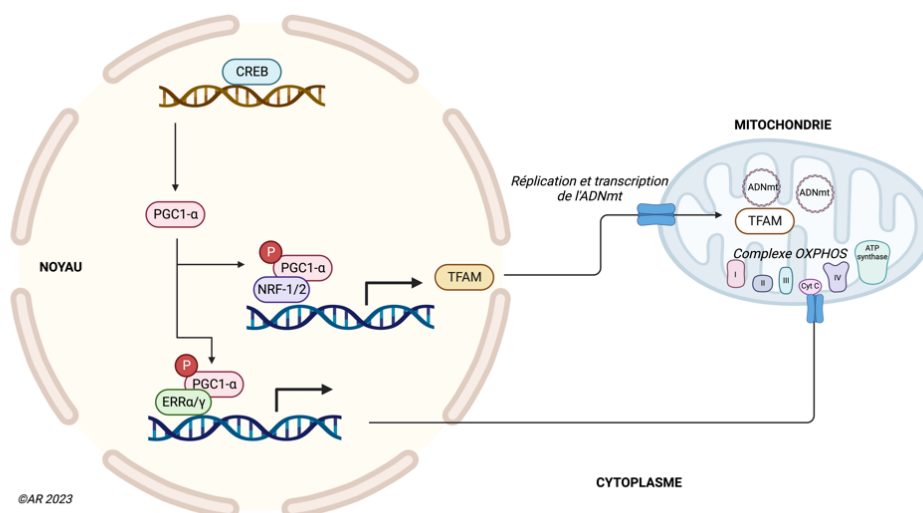
La biogenèse mitochondriale est le processus par lequel les cellules augmentent la masse mitochondriale en fusionnant des mitochondries préexistantes à l'aide de la fusion mitochondriale. Ce processus engage la coordination entre les génomes mitochondrial et nucléaire en plusieurs étapes,

impliquant dans un premier temps la transcription et la traduction de l'ADNmt, puis la synthèse, l'importation et l'assemblage des protéines mitochondriales codées par l'ADN nucléaire. Ces processus sont régulés par des facteurs de transcription et des coactivateurs transcriptionnels.

### a) Transcription et la traduction de l'ADNmt

La transcription de l'ADNmt est activée par la famille des protéines PGC-1 (PGC-1 $\alpha$ , PGC-1 $\beta$  et PGC-1 $\gamma$ ), dont PGC-1 $\alpha$  est considéré comme le régulateur principal de la biogenèse mitochondriale. La voie est initiée par son activation (par phosphorylation ou désacétylation), suivie de la stimulation d'une série de cofacteurs transcriptionnels nucléaires, à savoir le facteur respiratoire nucléaire 1 (NRF-1), NRF-2 et le récepteur lié aux œstrogènes  $\alpha$  (ERR- $\alpha$ ), ainsi que par l'augmentation de l'expression de TFAM, l'effecteur final de la transcription et de la réplication de l'ADNmt (Cameron, Beeson, et Schnellmann 2016; Cameron et al. 2017; Wood Dos Santos et al. 2018) (**Figure 26**).

Ensuite, la traduction des gènes codés par l'ADNmt en protéines a lieu à l'aide de facteurs de traduction spécifiques codés par l'ADN nucléaire, tels que les facteurs d'initiation 2 et 3 (mtIF2 et mtIF3), les facteurs d'élongation Tu, Ts et G1 (mtEFTu, mtEFTs et mtEFG1), le facteur de libération traductionnel de type 1 (mtRF1L) et les facteurs de recyclage (mtRRF1 et mtRRF2) au sein de la mitochondrie. Cependant, les détails de la traduction des protéines mitochondriales et de l'implication des mitoribosomes ne seront pas détaillés dans ce chapitre.



**Figure 26 : Rôles de PGC1 $\alpha$  et de TFAM dans la réplication et la transcription de l'ADN mitochondrial impliqués dans la biogenèse mitochondriale**

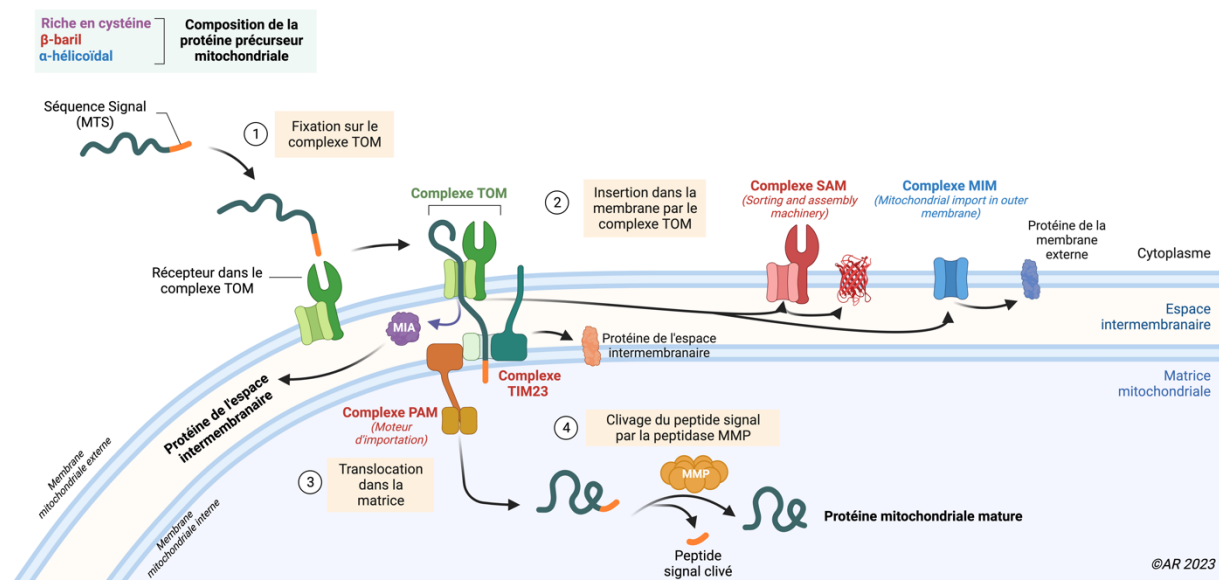
### b) Importation et assemblage des protéines mitochondriales

L'ADNmt humain ne contient que 37 gènes, alors qu'il a été estimé que le protéome mitochondrial était composé d'environ 1200 protéines (Sickmann et al. 2003). On estime que seulement 5 à 10% des protéines mitochondriales codées par l'ADNmt sont formées au sein de la matrice par les mitoribosomes. Par conséquent, la plupart des protéines mitochondriales sont codées par des gènes nucléaires, traduites dans le cytosol et transportées vers ou dans la mitochondrie. En effet, les protéines nouvellement synthétisées portant un signal cible mitochondrial (Mitochondrial Targeting Sequence : MTS) sont transportées vers la membrane externe par des protéines chaperonnes et, selon la nature de leur signal, peuvent être insérées dans



cette dernière, importées dans l'espace intermembranaire ou transportées vers les translocases situées sur la membrane interne (**Figure 27**) (Neupert 1997).

Les mécanismes de transport des protéines et des ions à travers les membranes externes et internes diffèrent. La membrane interne est beaucoup moins perméable que l'externe et est caractérisée par des protéines de transport hélicoïdales telles que les translocases protéiques pour les protéines (TIM : Translocase Inner Membrane) et d'autres canaux pour les métabolites et les ions. La membrane externe, quant à elle, contient des protéines formant des canaux, telles que les pores hydrophiles transmembranaires, qui permettent le passage de protéines précurseurs, de petits métabolites hydrophiles et d'ions. Au niveau de cette membrane, le transport des protéines est assuré par les deux principaux complexes : le complexe Translocase of the Outer Membrane (TOM) et le complexe Sorting and Assembly Machinery (SAM) (Mori et Terada 1998; Wiedemann et al. 2003). Les protéines localisées dans l'espace intermembranaire, quant à elles, peuvent avoir des destins différents. Elles peuvent subir des modifications pour être stabilisées et empêcher un transport rétrograde, comme l'insertion d'un groupe hème ou l'oxydation de résidus de cystéine afin de former un pont disulfure via la voie Mia40 (Mordas et Tokatlidis 2015). Sinon, les protéines avec un peptide signal spécifique (MTS) peuvent être dirigées vers la membrane interne ou la matrice via le complexe TIM23 et être clivées afin de former la protéine mature (Fox 2012).



**Figure 27 : Les différentes étapes majeures du processus de transport des protéines du cytosol vers la matrice mitochondriale** (Adapté de Wiedemann and Pfanner, 2017)

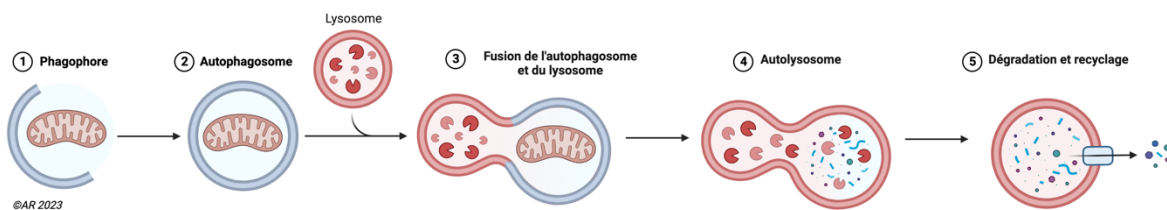
Représentation des principales voies d'importation de protéines des mitochondries. Les pré-protéines porteuses d'un signal MTS spécifique d'adressage à la mitochondrie sont importées par la translocase de la membrane mitochondriale externe (TOM) et la translocase de la membrane mitochondriale interne (TIM23). Les protéines avec un signal hydrophobe peuvent être libérées dans la membrane interne, tandis que les protéines hydrophiles sont importées dans la matrice à l'aide du moteur associé à la translocase de préséquence d'adressage mitochondrial (PAM). La peptidase mitochondriale (MPP) supprime les peptides signal. Les protéines riches en cystéine de l'espace intermembranaire (IMS) sont importées par TOM et par le système d'importation et d'assemblage mitochondrial (MIA), qui insère des liaisons disulfures dans les protéines importées. Les précurseurs des protéines β-barils sont transférés par TOM vers les petits chaperons TIM de l'IMS et sont insérés dans la membrane externe par les machines de tri et d'assemblage (SAM). Un certain nombre de protéines extra-membranaires α-hélicoïdales sont importées par le complexe d'importation mitochondriale (MIM).



## 5.6.2. La mitophagie

### a) Généralités

L'autophagie est un processus catabolique dans lequel les cellules dégradent les protéines et les organites avec des structures à double membrane appelées autophagosomes (**Figure 28**). On parle de mitophagie lorsque les autophagosomes séquestrent et dégradent spécifiquement les mitochondries. Avec la biogenèse mitochondriale, la mitophagie établit l'équilibre pour maintenir l'homéostasie mitochondriale en éliminant les mitochondries dysfonctionnelles, essentiel pour maintenir un système bioénergétique adéquat dans les cellules (Palikaras, Lionaki, et Tavernarakis 2015).



**Figure 28 : Vue générale des différentes étapes de la mitophagie**

La mitophagie peut être induite dans des conditions de stress telles que l'hypoxie, la production excessive de ROS et la privation de nutriments. D'autre part, elle est également nécessaire à la transition métabolique des cellules lors des processus physiologiques ou pathologiques tels que la différenciation, la dédifférenciation, la maturation, la tumorigénèse et les métastases (Moussaieff et al. 2015; Sin et al. 2016; Esteban-Martínez et al. 2017). Lors de cette transition, les mitochondries préexistantes doivent être remplacées par un nouvel ensemble de mitochondries ayant une capacité métabolique appropriée. En conséquence, les cellules réalisent un changement métabolique d'un état glycolytique à un état oxydatif ou vice versa, en fonction de la demande cellulaire. Certains profils métaboliques clés sont nécessaires pour que les cellules maintiennent leur fonction physiologique.

### b) Mécanismes

La mitophagie peut être menée par plusieurs voies dont la voie médiée par PINK1 et PARKIN qui est l'une des plus étudiées. L'une des étapes nécessaires des différentes voies de la mitophagie est l'interaction entre les récepteurs cargos mitochondriaux (MCR) et les protéines 1A / 1B-light chain 3 (LC3) / GABARAP associées aux microtubules, qui se lient aux autophagosomes. Comme de plus en plus de MCR sont identifiés, des régions d'interaction avec LC3 (LIR) conservées sont nécessaires. L'une des caractéristiques notables des mitochondries endommagées est leur membrane dépolarisée. Pour initier la mitophagie, la protéine DRP1 aide à séparer les mitochondries endommagées de la population saine par fission mitochondriale (Twig et al. 2008).

- **Mitophagie médiée par la voie PINK1 / PARKIN**

En l'absence de dommages mitochondriaux, la sérine/thréonine kinase putative induite par PTEN (PINK1) est partiellement importée dans les mitochondries, où elle est clivée par les protéases mitochondriales (notamment par PARL : presenilin-associated rhomboid-like protease), puis libérée dans le cytosol pour la dégradation protéasomale (Greene et al. 2012). Cependant, en cas de stimulus mitophagique, elle s'accumule sur la membrane externe de la mitochondrie dépolarisée car ne peut être importée (Deas et al. 2011). Elle phosphoryle ensuite l'ubiquitine, ce qui conduit au recrutement et à l'activation de PARKIN

(une ubiquitine ligase E3) (Kane et al. 2014; Koyano et al. 2014), qui ubiquitine les protéines de la membrane externe mitochondriale telles que VDAC et les mitofusines 1 et 2, servant de signal de dégradation pour la machinerie autophagique (Kondapalli et al. 2012, 65). La mitofusine 2 phosphorylée s'est avérée essentielle au recrutement de PARKIN (Y. Chen et Dorn 2013) (**Figure 29A**).

Les chaînes de polyubiquitine sont reconnues par différentes protéines adaptatrices d'autophagie recrutées dans les mitochondries par PINK1 (Lazarou et al. 2015). Ces adaptateurs attachent les mitochondries aux autophagosomes via des motifs qui se fixent aux mitochondries ubiquitinylées et à la protéine LC3 (protéine associée aux microtubules 1A / 1B-chaîne légère 3) sur les membranes des autophagosomes (Å. B. Gustafsson et Dorn 2019).

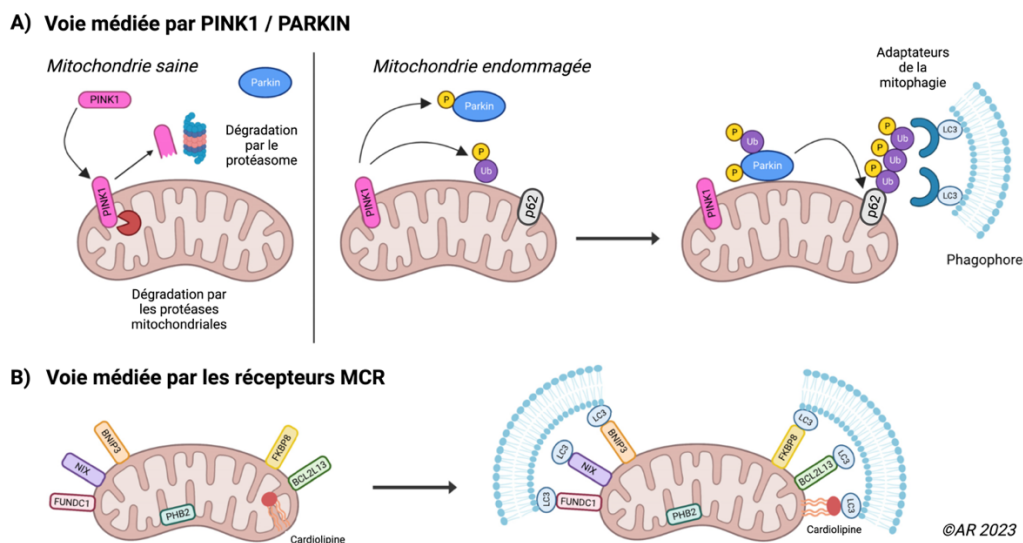
D'autres protéines sont capables de reconnaître ces phosphorylations et ces ubiquitinylations. C'est notamment le cas des MCR dont l'optineurine, la protéine NDP52 (protéine à domaine nucléaire 52) et p62 (ou SQSTM1 pour sequestrosome 1) qui interagissent avec les protéines ubiquitinylées et les lient à LC3 (Lazarou et al. 2015; Heo et al. 2015).

- **Mitophagie médiée par les récepteurs MCR (voie indépendante de l'ubiquitine)**

La mitophagie peut également s'appuyer sur des voies indépendantes de l'ubiquitine. Les MCR sont ancrés dans la membrane mitochondriale externe et facilitent la mitophagie en interagissant directement avec LC3 sur la membrane de l'autophagosome via leur motif LIR (Å. B. Gustafsson et Dorn 2019). De nombreuses protéines, y compris Nix, Bnip3, Fundc1, BCL2L13, FKBP8 et PHB2, et même des lipides (cardiolipine) peuvent fonctionner comme MCR selon le contexte (**Figure 29B**).

Par exemple, Nix est essentiel pour la mitophagie programmée et joue un rôle important dans l'élimination des mitochondries pendant la maturation des cellules érythroïdes (Schweers et al. 2007; Sandoval et al. 2008), tandis que Bnip3 et Fundc1 induisent la mitophagie en réponse à la privation d'oxygène et aux lésions d'ischémie / reperfusion (Hamacher-Brady et al. 2007; L. Liu et al. 2012; Diwan et al. 2007).

La prohibitine 2 (PHB2) est le seul récepteur de mitophagie localisé dans la membrane interne et est responsable de l'élimination des mitochondries après la rupture de la membrane externe (Wei et al. 2017). PHB2 peut également promouvoir la mitophagie médiée par PINK1/PARKIN en supprimant le clivage protéolytique de PINK1 par la protéase mitochondriale PARL, ce qui conduit à un recrutement accru de PARKIN dans les mitochondries (C. Yan et al. 2020).



**Figure 29 : Les mécanismes de la mitophagie** (Adapté de Diao and Gustafsson, 2022)

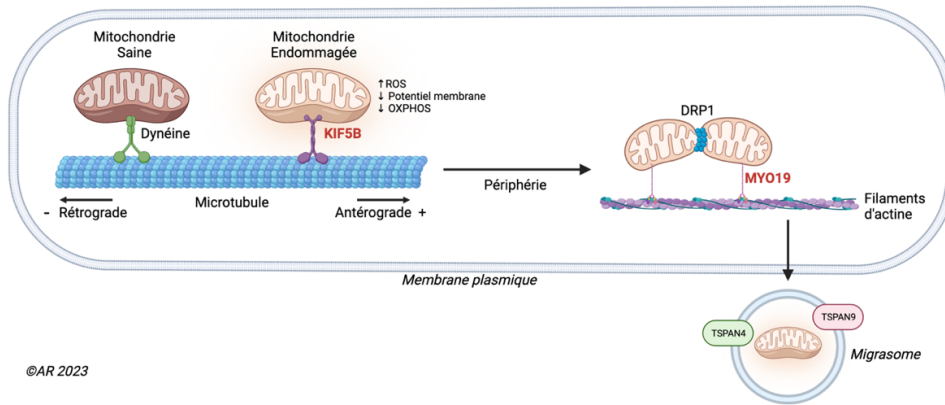
### 5.6.3. La mitocytose

Dans une étude publiée dans *Cell* en 2021, Jiao et al ont rapporté la découverte d'une nouvelle voie du contrôle qualité mitochondrial lors de la migration cellulaire. Ce nouveau contrôle expulse les mitochondries dysfonctionnelles des cellules migrantes (Jiao et al. 2021). Les cellules migrantes laissent des fibres de rétraction contenant des composants cytosoliques dans des structures liées à la membrane plasmique appelées « **migrasomes** » (L. Ma et al. 2015). Pour tester si les migrasomes jouent un rôle cellulaire autonome dans le contrôle qualité, Jiao et al ont testé si les stimuli de stress affectaient le contenu organellaire des migrasomes. Le traitement avec divers facteurs de stress mitochondriaux, y compris le découpleur CCCP (cyanure de carbonyle-m-chlorophénylhydrazone), a augmenté la quantité de mitochondries dans les migrasomes dans plusieurs lignées cellulaires testées. Il est important de noter que cette augmentation était spécifique au stress mitochondrial léger, car des niveaux élevés de CCCP favorisaient la mitophagie. Étant donné que les migrasomes sont finalement éliminés des cellules migrantes, les auteurs ont émis l'hypothèse que la sélection des mitochondries vers ces structures permettait l'élimination des mitochondries, appelant ce processus « **mitocytose** » (**Figure 30**).

Les conséquences de cette mitocytose sont la protection des cellules contre la perte de potentiel membranaire mitochondrial et de la respiration mitochondriale induite par le stress. Lorsque la mitocytose est bloquée, le potentiel membranaire diminue ainsi que la respiration mitochondriale. Les auteurs énoncent trois étapes clés de ce processus. Premièrement, les mitochondries se déplacent vers la périphérie sur les microtubules via une kinésine particulière (membre de la famille 5 : KIF5B). La perte de KIF5B réduit la mobilité des mitochondries et de la mitocytose. Deuxièmement, les mitochondries sont ancrées à la membrane plasmique via la myosine MYO19, qui attache les mitochondries à l'actine. Enfin, les mitochondries reliées à la membrane plasmique sont fragmentées par DRP1.

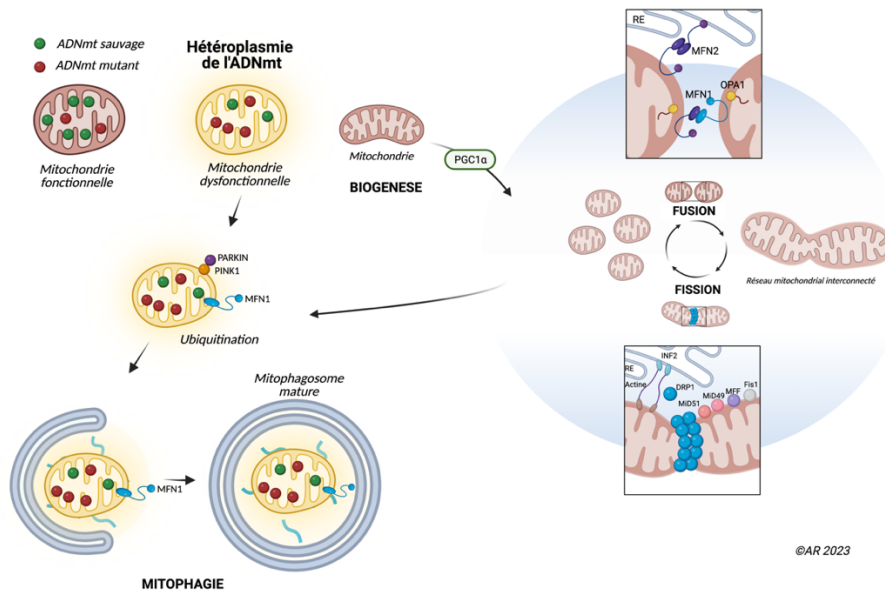
La mitocytose sélectionnerait les mitochondries défectueuses à travers la dynéine (**Figure 18**), qui est moins recrutée par les mitochondries endommagées, augmentant de ce fait leur probabilité d'être transportées vers la périphérie et d'être éliminées dans les migrasomes. L'augmentation de la formation de migrasomes par la surexpression de tétraspanine 4 et 9 ou la promotion de la mitocytose par ablation des niveaux de dynéine ont protégé les cellules d'une perte du potentiel membranaire induite par le CCCP.

Cependant, il reste quelques questions en suspens, notamment concernant le devenir des mitochondries excrétées dans les migrasomes. En effet, bien que l'élimination des mitochondries dysfonctionnelles soit bénéfique pour la cellule, les mitochondries sont la source de (DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns) tels que les peptides N-formyle et la cardiolipine, qui peuvent déclencher des réponses immunitaires innées. Ainsi, les mitochondries dysfonctionnelles en circulation peuvent provoquer une réponse immunitaire à moins qu'elles ne soient rapidement éliminées.



**Figure 30 : Représentation de la mitocytose** (Adapté de Mehra and Pernas, 2021)

Les mitochondries endommagées sont transportées vers la périphérie via la protéine motrice KIF5B et sont ensuite attachées aux filaments d'actine par MYO19. À la suite de leur fragmentation via DRP1, les mitochondries dysfonctionnelles sont transférées dans des migrasomes liés à la membrane, permettant leur élimination dans l'espace extracellulaire. ROS : espèces réactives de l'oxygène ; TSPAN4, tétraspanine 4 ; TSPAN9, tétraspanine 9.



**Figure 31 : Schéma intégré des mécanismes de maintien de l'homéostasie mitochondriale, comprenant, la mitophagie, la biogenèse et la dynamique mitochondriale**

# Objectif du chapitre I

## Impact de la dysfonction mitochondriale lors de l'hypertension artérielle

La dysfonction mitochondriale peut être causée par des anomalies morphologique ou structurelle de la mitochondrie, une synthèse d'ATP inadéquate, une production excessive de ROS, une perturbation de l'homéostasie calcique ainsi qu'une altération de l'ADN mitochondrial. Ces modifications peuvent affecter le métabolisme énergétique cellulaire, l'équilibre redox et les voies de signalisation. La pathogenèse et la progression de diverses maladies humaines ont été liées à un dysfonctionnement mitochondrial. L'hypertension dégrade la fonction mitochondriale, entraînant une diminution de la production d'ATP, une augmentation du stress oxydatif et une perte d'intégrité mitochondriale. De tels changements peuvent endommager de nombreux organes notamment le cœur et les vaisseaux sanguins et entraîner une réduction constante de la fonction mitochondriale.

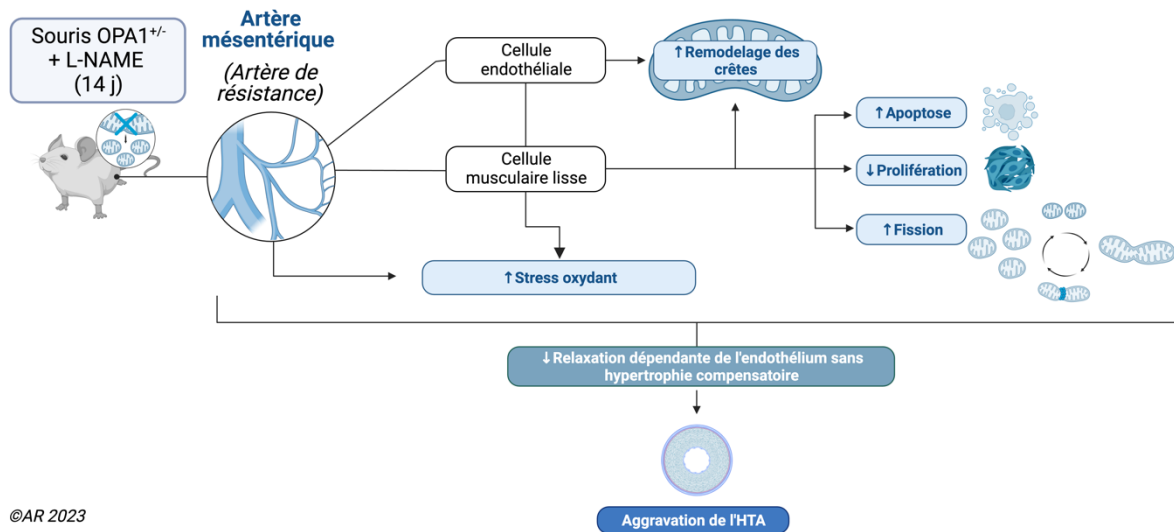
Cette dysfonction est un facteur majeur dans la mort des cardiomyocytes et de l'insuffisance cardiaque causées par diverses maladies cardiovasculaires (Nargesi et al. 2021). L'hypertrophie cardiaque induite par l'hypertension, une complication courante menant à l'insuffisance cardiaque, peut être reproduite par des rats spontanément hypertendus (SHR) (Musumeci et al. 2011). L'insuffisance cardiaque se caractérise par une réduction de la production d'énergie due à un dysfonctionnement mitochondrial, ce qui affecte l'activité du complexe I, les niveaux d'ATP et la génération mitochondriale de ROS (mtROS) (W. Shen et al. 1999; D.-F. Dai et al. 2011). Les cardiomyocytes ont des besoins énergétiques importants, les mitochondries occupant 30% de leur volume intracellulaire et produisant 6 à 30 kg d'ATP par jour. L'insuffisance cardiaque pourrait altérer la dynamique mitochondriale, favorisant la fission et la mitophagie (Wai et al. 2015). Par conséquent, les mitochondries jouent un rôle important dans la progression structurelle et fonctionnelle des cardiopathies hypertensives.

Au niveau vasculaire, les études ont démontré que l'hypertension induisait un dysfonctionnement mitochondrial dans les cellules endothéliales et musculaires lisses, à travers l'augmentation de ROS (Dikalova et al. 2010). L'activation de DRP1 et l'inhibition d'OPA1 altèrent la dynamique mitochondriale dans les petites artères mésentériques des SHR, entraînant une augmentation de l'émission de ROS mitochondriaux, de l'inflammation et de la signalisation du facteur de croissance, provoque une hypertrophie de la média et une constriction luminale (Yuan Li et al. 2022). De plus, la dysfonction mitochondriale vasculaire engendre la prolifération et le switch phénotypique des CMLs contractile vers un phénotype prolifératif, entraînant un remodelage vasculaire et une rigidité pariétale (X. Lu et al. 2021; Ye et al. 2021). La dynamique mitochondriale est essentielle à la prolifération des CMLs (Marsboom et al. 2012). L'inhibition de la fission mitochondriale peut inhiber la migration des CMLs en modifiant les niveaux de production d'ATP et les niveaux de ROS (L. Wang et al. 2015). Les mitochondries influencent la physiopathologie endothéliale par la signalisation calcique (Yamamoto, Imamura, et Ando 2018), la production de NO (Dedkova et al. 2004), l'apoptose et l'autophagie (Jing Gao et al. 2020), contribuant ainsi aux dommages aux organes cibles. De plus, de nombreuses études ont démontré que l'hyperacétylation des protéines mitochondriales (SIRT3, SOD2 ou CypD) peut altérer le métabolisme mitochondrial et le stress oxydatif, induisant un dysfonctionnement vasculaire hypertensif (Dikalova et al. 2017; Dikalov et Dikalova 2019; Dikalova et al. 2020).

A travers ces différentes études reliant la dysfonction mitochondriale aux pathologies cardiovasculaires dépendante de l'hypertension, notre objectif était d'étudier l'impact de la dysfonction mitochondriale dans l'hypertension à travers la dynamique mitochondriale, tant au niveau des **artères de résistances (Étude 1)** que de **compliance (Étude 2)** chez un modèle murin.

# Étude n°1 : Rôle protecteur de la protéine de fusion OPA1 dans l'hypertension artérielle au niveau des artères de résistance

## Résumé graphique :



©AR 2023

L'hypertension est associée à une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les cellules vasculaires. Les mitochondries subissent des mécanismes de fusion et de fission, nécessaires dans le maintien de la fonction mitochondriale. La protéine OPA1 est essentielle pour la fusion mitochondriale. La perte d'OPA1 est associée à la production de ROS et au dysfonctionnement cellulaire. Nous avons émis l'hypothèse que la fusion des mitochondries pourrait réduire le stress oxydant et que le défaut de fusion exacerberait l'hypertension.


À l'aide de l'étude de la réactivité vasculaire d'artères de résistance dans un modèle murin d'haploinsuffisance d'Opa1 (souris Opa1<sup>+/-</sup>), de l'étude de ses cellules vasculaires primaires et de l'étude de l'impact de siRNA contre Opa1 dans ces cellules, nous avons analysé le rôle de la fusion mitochondriale dans l'hypertension.

Dans l'hypertension, la déficience pour Opa1 a induit une altération de la structure des crêtes mitochondriales à la fois dans les muscles lisses vasculaires (CMLs) et les cellules endothéliales, mais n'a pas modifié l'expression protéique des formes longues et courtes d'OPA1. De plus, nous avons démontré une augmentation de la production mitochondriale de ROS, associée à une diminution de l'expression de la protéine antioxydante superoxyde dismutase 1. Nous avons également observé une augmentation de l'apoptose dans les cellules vasculaires et une diminution de la prolifération des CMLs. La pression artérielle, la contractilité vasculaire, ainsi que la relaxation dépendante et indépendante de l'endothélium étaient similaires chez les souris Opa1<sup>+/-</sup>, WT, Opa1<sup>+/-</sup> et WT traitées par L-NAME. Néanmoins, l'inhibition chronique de la NO-synthase par le L-NAME a induit une hypertension plus importante chez les souris Opa1<sup>+/-</sup> que chez les souris WT, sans hypertrophie compensatoire de la paroi artérielle. Cela a été associé à une réduction plus importante de la relaxation dépendante de l'endothélium en raison d'une production excessive de ROS.

Nos résultats mettent en évidence le rôle protecteur de la protéine de fusion mitochondriale OPA1 dans la microcirculation lors de l'hypertension en limitant la production de ROS mitochondriales.



## Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension

Pauline Robert<sup>1,2,3</sup> | Phuc Minh Chau Nguyen<sup>1,2,3</sup> | Alexis Richard<sup>1,2,3</sup> |  
Céline Grenier<sup>1,2,3</sup> | Arnaud Chevrollier<sup>1,2,3</sup> | Mathilde Munier<sup>1,2,3</sup> | Linda Grimaud<sup>1,2,3</sup> |  
Coralynne Proux<sup>1,2,3</sup> | Tristan Champin<sup>1,2,3</sup> | Eric Lelièvre<sup>1</sup> | Emmanuelle Sarzi<sup>4</sup> |  
Emilie Vessières<sup>1,2,3</sup> | Samir Henni<sup>5</sup> | Delphine Prunier<sup>1,2,3,5</sup> | Pascal Reynier<sup>1,2,3,5</sup> |  
Guys Lenaers<sup>1,2,3,5</sup> | Céline Fassot<sup>1,2,3</sup> | Daniel Henrion<sup>1,2,3,5</sup> | Laurent Loufrani<sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup>MITOVASC Institute and CARFI Facility, University of Angers, Angers, France

<sup>2</sup>UMR CNRS 6015, Angers, France

<sup>3</sup>INSERM U1083, Angers, France

<sup>4</sup>Institute for Neurosciences of Montpellier—INSERM U1051, Montpellier, France

<sup>5</sup>University Hospital (CHU) of Angers, Angers, France

### Correspondence

Laurent Loufrani, MITOVASC, CNRS UMR 6015, INSERM U1083, 3 rue Roger Amsler, Angers 49045, France.  
Email: laurent.loufrani@inserm.fr

### Funding information

This work was supported by the Region Pays de la Loire (Mitovasc project), by the Foundation for Medical Research (FRM - DPC20171138957) and by GRRC (Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire, France)

### Abstract

Hypertension is associated with excessive reactive oxygen species (ROS) production in vascular cells. Mitochondria undergo fusion and fission, a process playing a role in mitochondrial function. OPA1 is essential for mitochondrial fusion. Loss of OPA1 is associated with ROS production and cell dysfunction. We hypothesized that mitochondria fusion could reduce oxidative stress that defect in fusion would exacerbate hypertension. Using (a) *Opal* haploinsufficiency in isolated resistance arteries from *Opal*<sup>+/-</sup> mice, (b) primary vascular cells from *Opal*<sup>+/-</sup> mice, and (c) RNA interference experiments with siRNA against *Opal* in vascular cells, we investigated the role of mitochondria fusion in hypertension. In hypertension, *Opal* haploinsufficiency induced altered mitochondrial cristae structure both in vascular smooth muscle and endothelial cells but did not modify protein level of long and short forms of OPA1. In addition, we demonstrated an increase of mitochondrial ROS production, associated with a decrease of superoxide dismutase 1 protein expression. We also observed an increase of apoptosis in vascular cells and a decreased VSMCs proliferation. Blood pressure, vascular contractility, as well as endothelium-dependent and -independent relaxation were similar in *Opal*<sup>+/-</sup>, WT, L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> and WT mice. Nevertheless, chronic NO-synthase inhibition with L-NAME induced a greater hypertension in *Opal*<sup>+/-</sup> than in WT mice without compensatory arterial wall hypertrophy. This was associated with a stronger reduction in endothelium-dependent relaxation due to excessive ROS production. Our results highlight the protective role of mitochondria fusion in the vasculature during hypertension by limiting mitochondria ROS production.

**Abbreviations:** AngII, angiotensin II; DHE, dihydroethidium; DMEM, Dulbecco's Modified Eagle Medium; DOCA, deoxycorticosterone acetate; Drp1, dynamin-related protein; Fis1, mitochondrial fission 1 protein; L-NAME, L-N<sup>G</sup>-nitroarginine methyl ester; MA, mesenteric arteries; Mfn1, mitofusin 1; Mfn2, mitofusin 2; Opa1, optic atrophy 1; PSS, physiological salt solution; ROS, reactive oxygen species; SHR, spontaneously hypertensive rat.

Pauline Robert and Phuc Minh Chau Nguyen are contributed equally to the study.

© 2021 Federation of American Societies for Experimental Biology

## KEY WORDS

hypertension, mitochondria, *Opa1*, oxidative stress, vascular function

## 1 | INTRODUCTION

Hypertension is a main risk factor for cardiovascular disorders. Increased vascular oxidative stress has been shown to play a major role in the pathophysiology of hypertension leading to vascular inflammation, and endothelial and smooth muscle cells dysfunction.<sup>1</sup> Mitochondrial dysfunction could precede endothelial dysfunction and might promote the development of hypertension. Energy requirements in the endothelium are relatively low (mitochondria represent 2%-6% of the endothelial cell (ECs) volume compared to 32% in cardiomyocytes) and glycolysis is the major source of ATP production. It is recognized that endothelial mitochondria play a prominent role in cellular responses through the production of reactive oxygen species (ROS) to signal a change in endothelial phenotype.<sup>2</sup> The cellular distribution of mitochondria is important for its function and its communication with other cellular organelle (eg, endoplasmic reticulum, ER) and nucleus. In ECs, mitochondria release ROS in response to cell deformation by shear stress.<sup>3</sup> But oxidative stress could also be induced by an imbalance in cellular calcium hemostasis due to poor cooperation between mitochondria and ER.<sup>4</sup> Thus, altered mitochondrial calcium contributes to endothelial response to pathological stimuli. Elevated global Ca<sup>2+</sup> concentration in endothelial cells promotes endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activation, and consequently nitric oxide (NO) production.<sup>5</sup>

Fusion and fission are essential processes for preservation of normal mitochondrial function. In mammalian cells, mitochondrial fission is controlled by FIS1 and DRP1 while mitochondrial fusion requires the mitofusins MFN1 and MFN2 for the outer membrane fusion, and OPA1 for the inner membrane fusion. These morphological changes are regulated also by proteolytic processing of OPA1 by the inner-membrane peptidases YME1L (also known as YME1L1) and OMA1. Long, membrane-bound forms of OPA1 are required for mitochondrial fusion, but their processing to short, soluble forms limits fusion and can facilitate mitochondrial fission.<sup>6</sup> Besides its role in mitochondrial fusion, OPA1 is also responsible for the maintenance of cristae structure.<sup>7</sup> Loss of OPA1 leads to mitochondrial fragmentation and disorganization of cristae, subsequently resulting in alterations in mitochondrial function including ATP production by oxidative phosphorylation, calcium homeostasis, and regulation of cell growth and apoptosis.<sup>8-12</sup> These alterations lead to excessive ROS production as shown in previous studies which have demonstrated that *Opa1* mutations caused the accumulation

of oxidative damages in drosophila (aging and lifespan),<sup>11</sup> in human lymphoblastoid cell lines from four autosomal dominant optic atrophy families<sup>13</sup> and in eye-specific somatic mutation<sup>14</sup> nevertheless no study has shown such a role in vascular cells.

The need for blood vessels to adapt to hypertension increases the energy demand of the vascular smooth muscle cells (VSMCs) and could induce mitochondrial biogenesis and activation of fusion-fission cycles in order to optimize mitochondria functions. Mitochondria are also an important source of cellular ROS production for hypertrophy and cell migration<sup>15</sup> but the possible protective role of mitochondrial dynamics remains incompletely understood. Clinical investigations have observed a significant increase in OPA1 mRNA and protein expression in the placenta of patients with pre-eclampsia.<sup>16</sup> Moreover, genetic variation of *Opa1* is associated with hypertension in the Korean population suggesting a possible role of mitochondrial fusion in the pathogenesis of hypertension.<sup>17</sup> Finally, in specific ocular hypertension, mitochondrial OPA1 provides protection against pressure-mediated retinal damage<sup>18</sup> although no systemic hypertension occurs in this pathology. Experimental studies also give unclear results. Indeed, in spontaneously hypertensive rats, mitochondrial dynamics were in favor of fusion<sup>19</sup>; in this model, Tang et al demonstrated a decreased level of mitochondrial fission protein DRP1 while that of OPA1 protein is increased in cardiomyocytes, suggesting a possible role of mitochondrial dynamic in heart damages induced by high blood pressure.<sup>20</sup> But another study using phenylephrine-induced hypertrophy demonstrated a decrease in mRNA levels of the outer membrane fusion proteins MFN1/MFN2 and OPA1 in the heart of hypertensive rats, suggesting a shift towards increased mitochondrial fragmentation during hypertension.<sup>21</sup> In the heart, excessive fission has been associated with more ischemia/reperfusion (I/R) injury and cell apoptosis.<sup>22</sup> Similarly, Le Page et al have demonstrated that *Opa1* deficiency is associated with increased sensitivity to I/R, imbalance in mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake, and subsequently to an increase in sodium-calcium exchanger activity.<sup>23</sup>

Although OPA1 has been abundantly linked to cardiovascular pathophysiology, to our knowledge its contribution in the pathophysiological mechanisms of arterial hypertension has never been clearly demonstrated. Therefore, we hypothesized that mitochondrial fusion and specifically the long and short forms of OPA1 might contribute to the regulation of vascular function, especially in endothelium-mediated tone which is very sensitive to oxidative stress. We tested this hypothesis on vascular tone and adaptation to high blood



pressure, challenging an *Opal*<sup>+/-</sup> mouse model with L-NAME-induced hypertension.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Animals

We used a male mouse model carrying the recurrent *Opal*c.2708<sup>delTTAG</sup> mutation.<sup>24</sup> A total of 93 *Opal*<sup>+/+</sup> and 93 *Opal*<sup>+/-</sup> mice aged 6 months were used for all the study: 35 *Opal*<sup>+/+</sup> and 35 *Opal*<sup>+/-</sup> mice treated with L-NAME (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) in the drinking water (300 mg/kg/day) during 14 days as previously shown<sup>25</sup> and 46 *Opal*<sup>+/+</sup> and *Opal*<sup>+/-</sup> non-treated mice. Systolic blood pressure was measured in conscious mice every day using tail cuff plethysmography (noninvasive automated and computerized Visitech BP2000 Systems Inc). For good quality, reliability, and reproducibility of measurements, mice were previously trained during 7 d before treatment. After 21 d of measurement (7 d without treatment and 14 d with treatment) mice were sacrificed and mesenteric resistance arteries were quickly removed and placed in an ice-cold physiological salt solution (PSS). Different arterial segments (second order of mesenteric arteries) were used for cell culture, pharmacological, biochemical, immuno-histological, and mitochondrial length and cristae analyses as described below.

The experimental procedures followed for the care and euthanasia of animals were in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals (Ministère de l'Agriculture, France, authorization number 6422). Protocols were approved by the regional ethical committee (Protocol CEEA PdL number CEEA.2012.21).

### 2.2 | Primary cell culture

Vascular Smooth muscle cells were obtained from the whole mesentery arterial bed of WT and *Opal*<sup>+/-</sup> mice. First, adventitial peripheral fat was removed. Then, arterial wall was enzymatically digested with elastase (0.125 U/mL) and collagenase (2 U/mL) (Worthington, Lakewood NJ, USA) for 3 hours at 37°C under agitation in DMEM medium without serum. Vascular smooth muscle cells were maintained in DMEM medium (Lonza, Basle, Switzerland) supplemented with 10% fetal bovine serum (Biowest, Nuaille, France), glutamine (2 mM, Lonza), penicillin (100 U/mL, Lonza), and streptomycin (100 µg/mL, Lonza), and maintained at 37°C with 5% carbon dioxide and 95% humidity. Cells between P2 and P4 were seeded in Petri dish. Once reached 80% of

confluence, cells were treated with Angiotensin II (AngII 10<sup>-6</sup> M, Sigma-Aldrich) or DMEM medium for 24 hours. Stimulation was stopped with PBS washing, and cells were used for electronic microscopy or western blot analysis. Specificity of primary VSMCs were determined by gene expression of contractile proteins Myh11, Mylk, and Myl9 (SUP8), using real-time qPCR.

### 2.3 | Transmission electron microscopy

Primary cells and mesenteric arteries were fixed in glutaraldehyde 2.5% and 60-nm thick sections were cut with an ultramicrotome, and examined using a JEOL JEM 1400 electron microscope (SCIAM platform, University of Angers). Measurements of mitochondrial cristae width were conducted using the Image J software (NIH, USA).

### 2.4 | 3D fluorescence microscopy

Cells were then incubated for 15 minutes with 100 nM Mitotracker green (Molecular Probes, Sunnyvale, CA, USA) to stain mitochondrial network. For fluorescence imaging, coverslips were mounted in housing and placed on the stage of an inverted wide-field microscope ECLIPSE Ti-E (Nikon, Champigny sur Marne, France) equipped with a 100x oil immersion objective (Nikon Plan Apo100, NA 1.45) and an Andor NEO sCOMS camera controlled by Metamorph 7.7 software (Molecular Devices). A precision, piezoelectric driver mounted underneath the objective lens allowed faster Z-step movements, keeping the sample immobile while shifting the objective lens. Twenty-one 2D images were acquired along the Z-axis at 0.2 µm increments. For mitochondrial network characterization, acquired images were iteratively deconvolved using Huygens Essential software (Scientific Volume Imaging, Hilversum, The Netherlands), with a maximum iteration scored 50 and a quality threshold at 0.01. After this deconvolution step and applying a threshold to separate the mitochondrial signal from the background, Imaris 8.0 software (Bitplane, Zurich, Switzerland) created a 3D mask around the fluorescent signal that we call the 3D model of the mitochondrial network.<sup>26,27</sup>

### 2.5 | Histomorphometric analysis

Mesenteric arterial segments pressurized at 75 mm Hg and fixed in 4% para-formaldehyde solution were cut using a cryostat. Transverse sections (7 µm thick) were stained with an orcein solution. After image acquisition (Olympus T100 microscope, Sony camera), internal and external medial circumferences and media thickness were measured and

analyzed using the ImageJ software. Using these values, the cross-sectional area (CSA) was calculated as previously described.<sup>28</sup>

## 2.6 | Pharmacological reactivity of isolated arteries

Segments of mesenteric resistance arteries (second order, 2 mm long) were mounted on a 610 M wire-myograph (Danish Myo Technology, Aarhus, Denmark) as previously described.<sup>29</sup> For each condition, two arterial segments of each mice were used and averaged as a single value. Two tungsten wires (40  $\mu$ m diameter) were inserted into the lumen of the arteries and respectively fixed to a force transducer and a micrometer. Arteries were bathed in a physiological salt solution (PSS) of the following composition (mmol/L): 130.0, NaCl; 15.0, NaHCO<sub>3</sub>; 3.7, KCl; 1.6, CaCl<sub>2</sub>; 1.2, MgSO<sub>4</sub>, and 11.0, glucose (pH 7.4, 37°C). Wall tension was applied as previously described.<sup>30</sup> After a 45-min equilibration period under applied wall tension, artery viability was tested using a potassium rich PSS (80 mmol/L). Then, cumulative concentration-response curve to phenylephrine (1 nmol/L to 10  $\mu$ mol/L) was performed. After washout, the arteries were pre-contracted with phenylephrine to a level approximately equivalent to 50% of the maximal response. Cumulative concentration-response curves to acetylcholine (1 nmol/L to 10  $\mu$ mol/L) were done.<sup>31</sup> On the second artery, after viability test, the arteries were precontracted with phenylephrine (10  $\mu$ mol/L). In order to test the NO sensitivity of the VSMCs, a cumulative concentration-response curve to a NO donor, sodium nitroprusside (SNP) (1 nmol/L to 3  $\mu$ mol/L) was performed.

## 2.7 | Detection of reactive oxygen species using confocal microscopy in resistance arteries

Frozen mesenteric arterial segments were cut using a cryostat to obtain transverse sections of 7  $\mu$ m thick. Dihydroethidium microphotography (DHE; Sigma-Aldrich) was used to evaluate superoxide production in arteries, as previously described.<sup>28</sup> Cells are permeable to DHE, which is oxidized by superoxide to form fluorescent products, which are, in turn, trapped by intercalation in the DNA. Sections were incubated with 1 mmol/L of DHE at 37°C for 30 minutes in a humidified chamber protected from light. Fluorescent images of DHE were obtained by using confocal microscopy and the QED-image software (Solamere Technology, Salt Lake City, UT, USA). Pixel quantification was executed as also described previously.<sup>28</sup> A positive control was performed using a section of mesenteric artery treated for 2 hours with lipopoly-saccharide in vitro at 37°C in a physiological salt solution

(100 of Arbitrary unit). A negative control was obtained by omitting DHE or by adding Tempol to the section 15 minutes before DHE (0 of Arbitrary unit).

## 2.8 | Quantitative real-time PCR

Mesenteric arteries were dissected in ice cold PBS and stored at -20°C in RNAlater Tissue Storage Reagent (Sigma-Aldrich). RNA extraction was performed using the RNeasy micro kit (Qiagen, Hilden, Germany). A quantity of 100 ng of total RNA were subjected to reverse transcription with the QuantiTect Reverse Transcription kit (Qiagen). Real-time PCR was performed with Sybr Green PCR master mix (Applied Biosystems, Foster, CA, USA) on using a LightCycler 480 Real-Time PCR System (Roche, Branchburg, NJ, USA). 7500 SDS Real-Time PCR system (Applied Biosystems). Relative expression was calculated according to the formula  $E = 2^{-(Ct[Target] - Ct[Reference])}$ . All data were normalized to the *Gusb*, *Hprt* and *Gapdh* mRNA. *Gapdh*, *Hprt* and *Gusb* were used as housekeeping genes. Analysis was not performed when Ct values exceeded 35. Results were expressed as:  $2^{(Ct \text{ target} - Ct \text{ housekeeping gene})}$ .

## 2.9 | Western blot analysis

Western blots were performed on VSMCs primary culture from mesenteric arteries and whole on mesenteric arteries tissues. Mesenteric arteries from WT and *Opal*<sup>+/-</sup> mice with or without L-NAME treatment were crushed and extracted in SDS lysis buffer (SDS 20%, Tris 500 mM pH7.4, halt protease & phosphatase inhibitor cocktail, 0.5 M EDTA solution). VSMCs were directly extracted in SDS lysis buffer. The homogenate of mesenteric arteries and cells in lysis buffer was centrifuged at 13 000 rpm at 4°C for 20 minutes, and the supernatant was then collected. Protein concentration was determined using Micro BCA protein assay kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) according to the manufacturer's instructions. After solubilization in 25  $\mu$ L of Laemmli sample buffer containing 5%  $\beta$ -mercaptoethanol, boiled 5 minutes at 90°C, equal amounts of proteins (10  $\mu$ g) were separated on 4%-15% polyacrylamide gel electrophoresis (BioRad, Marnes la Coquette, France) and transferred to a nitrocellulose membrane (BioRad). For OXPHOS protein detection, 10  $\mu$ g were solubilized in 25  $\mu$ L of Laemmli sample buffer containing 5%  $\beta$ -mercapto ethanol, boiled 5 minutes at 45°C and separated by 12% polyacrylamide gel electrophoresis (Bio-Rad) and transferred to a PVDF membrane (Bio-Rad). Proteins were detected with specific antibodies: Total Oxphos cocktail (1:500, Abcam, Cambridge, UK), NDUFS1 (1:2000, Abcam), OPA1 (1:1000 BD Biosciences, Le Pont de Claix, France), Collagen I

(1:250, Abcam), Collagen III (1:1000, Abcam), Elastin (1:500, Abcam), SOD 1 (1:1000, EnzoLife Sciences, Villeurbanne, France), SOD 2 (1:1000, EnzoLife Sciences), iNOS (1:1000, BD Biosciences), VDAC (1:1000, Abcam), GAPDH (1:2000, Cell Signaling Technology). The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line.

## 2.10 | RNA interference

Vascular smooth muscle cells from MOVAS (American Type Culture Collection ATCC) were maintained in DMEM medium (Lonza), supplemented with 10% fetal bovine serum and 200 µg/mL G-418 (Sigma). Vascular endothelial cells from MS1 (American Type Culture Collection ATCC, MILE SVEN1) were maintained in DMEM medium (Lonza), supplemented with 5% fetal bovine serum. Cells were maintained at 37°C in 5% carbon dioxide. RNA interference experiments were performed by transfection of 50 nM of a control and a prevalidated siRNA against *Opa1* (Ambion ID AS010402), using the Lipofectamine RNAiMAX (Thermo Fisher), according to the manufacturer's instructions, and followed by a 48 h incubation.

To verify siRNA efficiency, Western blot assay of OPA1 was carried out. Transfected cells were trypsinized, washed once in ice-cold PBS, and harvested. Equal amounts of cells were solubilized in 25 µL of Laemmli sample buffer were separated by SDS-PAGE using a 4% stacking gel followed by a 10% running gel. Proteins were detected with specific antibodies: OPA1 (1:1000, BD Biosciences), beta-actin (1:5000, Sigma-Aldrich), and a second antibody anti-mouse HRP (1:5000, ThermoFisher). After 48 hours of transfection, cells were incubated with Angiotensin II ( $10^{-6}$  M) for 24 hours, then proliferation assay or apoptosis assay or mitochondrial superoxide assay were conducted.

## 2.11 | Mitochondrial superoxide assay

Cells grown on glass coverslips were incubated with Mitotracker Green FM (200 nM, Thermo Fisher Scientific) and Mitosox Red (5 µM, Thermo Fisher Scientific) following the manufacturer's instructions. The percentage of positive cells was calculated using the Image J software.

## 2.12 | Apoptosis assay

Cells grown on glass coverslips were fixed in paraformaldehyde 4%. Blocking of unspecific protein binding sites was carried out in PBS-BSA 5%. Cells were incubated with primary antibody Cleaved Caspase-3 (1:100, Merck Millipore, France) overnight at 4°C. Then, cells were incubated with

secondary antibody Anti-Rabbit IgG PE (1:100, Thermo Fisher Scientific) and DAPI (1:1000, Sigma-Aldrich) for 2 hours at room temperature in the dark. Percentage of cleaved caspase-3-positive cells per total cells was assessed.

## 2.13 | Proliferation assay

Ki67 immuno-histochemical labeling was performed and cells grown on glass coverslips, according to manufacturer's instructions. For that purpose, 7-µm-thick frozen sections of aorta were prepared, fixed in paraformaldehyde 4%. After blocking unspecific protein binding sites in PBS-BSA 5%, the sections were incubated with fluorescent conjugated antibody anti-Ki67-eFluor 570 (1:100, Thermo Fisher Scientific) and DAPI (1:1000, Sigma-Aldrich) for 2 hours at room temperature in the dark. Then, glass coverslips were observed with a confocal microscope. The percentage of Ki67 positive cells was calculated.

## 2.14 | Statistical analysis

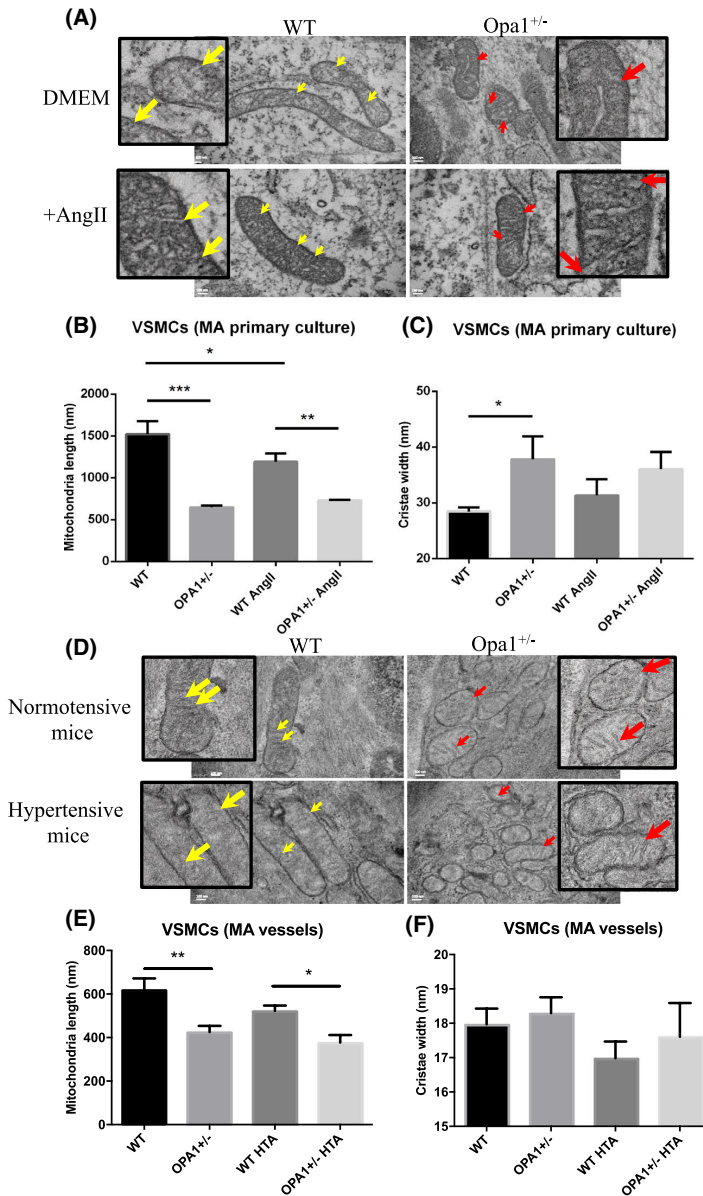
Results were expressed as means ± SEM. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software (San Diego, CA, USA). For vascular reactivity, a two-way ANOVA for consecutive measurements was used followed by a Bonferroni's post-test. A Mann-Whitney test was used for all other results. All results were considered as significantly different when  $P < .05$ .

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Impact of OPA1 on mitochondrial length and cristae morphology in primary VSMCs and whole mesenteric arteries

To test if OPA1 influenced mitochondrial length and cristae morphology in vascular cells in normal or hypertensive condition, transmission electron microscopic observations were performed both on primary VSMCs of mesenteric arteries and on whole resistance arteries (Figure 1).

*Opa1* haploinsufficiency reduced mitochondria length in primary VSMCs and whole mesenteric arteries in both normal and hypertensive condition (Figure 1B,E). Furthermore, a mitochondrial fragmentation and disorganized cristae were found in primary VSMCs but neither in whole mesenteric arteries nor in hypertensive condition (Figure 1C,F). In the same way, the *Opa1* siRNA (siOpac1) induced reduction of the mitochondria length in the VSMCs, a mitochondrial fragmentation, with less disorganized cristae, unusual shapes (ie, vesicle-like structures). In parallel, siOpac1 ECs showed enlarged cristae (Figure S1A,B).



**FIGURE 1** Mitochondrial length and cristae morphology in primary VSMCs treated with AngII ( $10^{-6}$  M or DMEM, 24 h, A, B, C) and in whole mesenteric arteries from normotensive or hypertensive mice treated with L-NAME in the drinking water (5 mg/10 mL, 14 d, D, E, F) (n = 30-50 mitochondria used for analysis in each animal. Red Arrows correspond to disorganized cristae, Yellow Arrows correspond to normal cristae. Mean  $\pm$  SEM is shown (n = 5 mice per group), \* $P < .05$ , \*\*\* $P < .001$

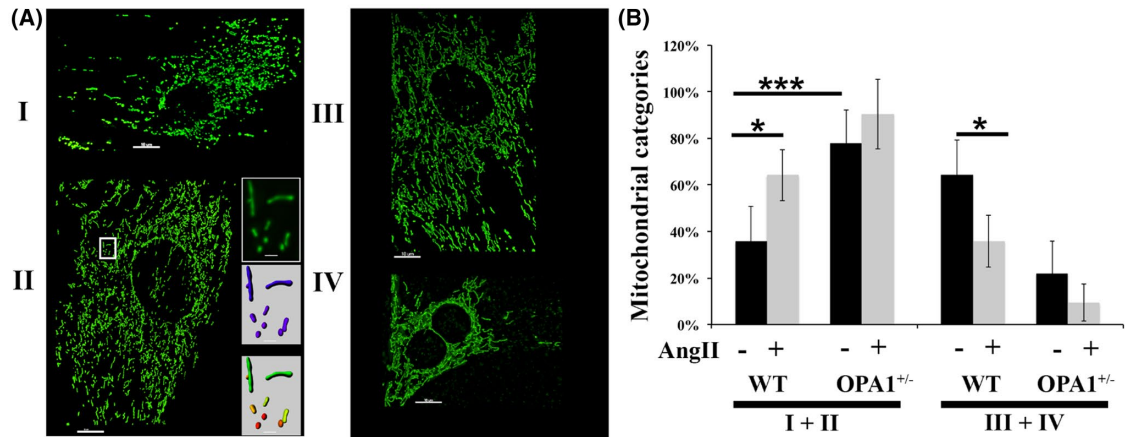
### 3.2 | Impact of OPA1 on mitochondrial fragmentation in primary VSMCs of mesenteric arteries in normal and hypertensive conditions

In order to characterize the impact of OPA1 on mitochondrial morphology, mitochondrial morphology was investigated in primary VSMCs isolated from mesenteric arteries of WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice in the presence or absence of AngII.

Representative images of the mitochondria in VSMCs are shown in Figure 2A. Four phenotypes of mitochondrial shape

have been found in primary VSMCs. On the basis of mitochondrial volume, types of mitochondria were classified in four categories: cells with filamentous and interconnected mitochondria (Figure 2A IV), cells with coexisting long and short tubular mitochondria (Figure 2A III), cells with short tubular mitochondria (Figure 2A II), and cells with completely fragmented mitochondria (Figure 2A I). According to mitochondrial shape, it was found out that the wild-type mitochondria were essentially filamentous with long coexisting and some short tubular mitochondria (Figure 2B III + IV). Whereas OPA1 displayed high rate of mitochondrial fragmentation.





**FIGURE 2** AngII promotes mitochondrial hyperfragmentation in VSMCs. A, VSMCs were loaded with MitoTracker Green probes as described in Section 2. Mitochondrial shape and distribution of WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> VSMCs were classified in four categories (I-IV) and representative images are shown. Details show enlargement of some mitochondria; the mitochondrial shape were assessed and color-coded. B, Histograms indicate the proportion of WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> VSMCs within subcategories (I+II) and (III+IV). Values are the mean  $\pm$  SEM of at least 60 measurements from two independent acquisitions for each animal. Scale bar = 10  $\mu$ m. Statistical analysis was carried out using non-parametric Mann-Whitney test, \*\*\**P*-value <0.001, n = 8 mice per group

Moreover, in these isolated mitochondria, a high proportion of rounded shape was found (Figure 2B II + I). The histograms show the distribution of the mitochondrial population in 4 different categories on the basis of mitochondrial volume. Following AngII treatment, the mitochondrial interconnected network of WT VSMCs became hyper-fragmentated with an increase rate of short mitochondria 0.1  $\mu$ m<sup>3</sup>.

### 3.3 | Impact of OPA1 on L-NAME-induced hypertension

In vivo studies were realized in order to investigate the impact of OPA1 in hypertension. We observed no significant change in mice body weight in *Opa1*<sup>+/+</sup> vs *Opa1*<sup>+/-</sup> mice in normal (32.0  $\pm$  1.2 g; n = 11 vs 31.0  $\pm$  1.3 g; n = 10) or hypertensive (30.0  $\pm$  0.4 g; n = 7 vs 29.0  $\pm$  0.9 g; n = 9) conditions. Systolic blood pressure (SBP) was not significantly different in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice than in WT mice (121  $\pm$  1 mm Hg in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice vs 119  $\pm$  1 mm Hg in WT mice before treatment, Figure 3A, Day 0). Furthermore, to evaluate whether partial depletion of OPA1 affect vascular function in stress condition, we treated WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice by L-NAME to induce hypertension. After 6 d, SBP was higher in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice than in WT mice. Fourteen days after L-NAME treatment, SBP was significantly greater in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice than in WT mice (150  $\pm$  1 mm Hg in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice vs 140  $\pm$  2 mm Hg in WT mice) (Figure 3A). Mesenteric arteries of L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> and WT mice displayed a similar increase in the media/lumen ratio compared to mesenteric arteries of

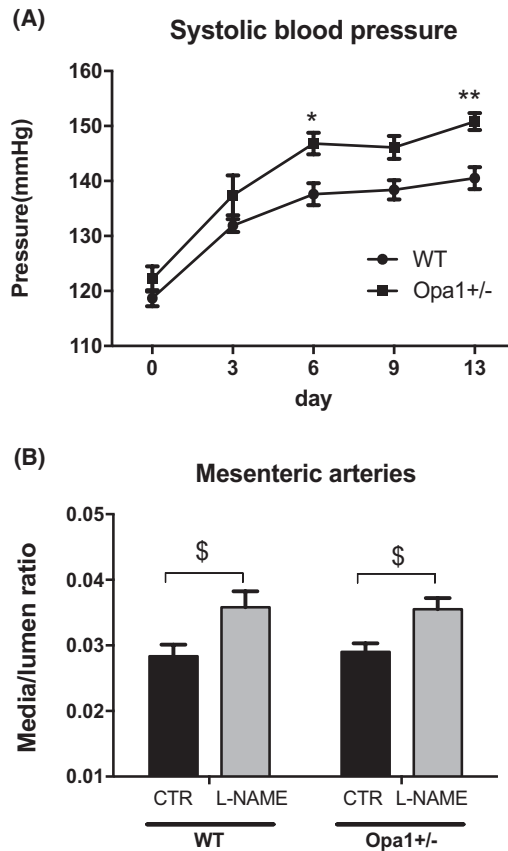
non-treated mice (Figure 3B), suggesting that no further hypertrophy occurred in hypertensive *Opa1*<sup>+/-</sup> mice despite higher hypertension as compared to WT mice.

### 3.4 | Vascular reactivity of mesenteric arteries in *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice

Phenylephrine-mediated contraction of mesenteric arteries was not different between WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice without or with L-NAME treatment (Figure 4A,B). In addition, no significant difference in endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine was observed between WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice (Figure 4C). But, acetylcholine-mediated endothelium-dependent relaxation of mesenteric arteries was lower in L-NAME-treated WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice than in non-treated mice; thus L-NAME treatment induced endothelial dysfunction. The reduction in acetylcholine-mediated relaxation was significantly higher in L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> mice than in L-NAME-treated WT mice (Figure 4D). Finally, no significant difference was observed between the two groups of mice in endothelium-independent relaxation to the SNP in mesenteric arteries (Figure 4E) and in L-NAME-treated WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice (Figure 4F).

### 3.5 | Impact of OPA1 on oxidative stress in whole mesenteric arteries

ROS level was higher in mesenteric arteries of hypertensive mice compared to normotensive mice in both



**FIGURE 3** L-NAME-mediated hypertension in WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice (A). (\**P* < .05, \*\**P* < .01, *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice versus WT hypertensive mice) (n = 10 mice per group). Media/lumen ratio of mesenteric arteries (B) in WT and *Opa1*<sup>+/-</sup>, WT hypertensive (WT L-NAME) and *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice (*Opa1*<sup>+/-</sup> L-NAME), (n = 5-7 mice per group), (§*P* < .05, hypertensive versus normotensive mice)

*Opa1*<sup>+/-</sup> and WT mice (Figure 5A). The mesenteric arteries of *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice displayed a significantly higher ROS level than in WT hypertensive mice (Figure 5A).

We then evaluated gene expression level of antioxidant enzymes including *Sod1*, *Sod2* and *Gpx1* in the different groups of mice. Expression of *Sod1* in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice and L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> mice were significantly lower than in WT mice and L-NAME-treated WT mice (Figure 5B1). In addition, *Sod2* expression was significantly lower in L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> mice in comparison with *Opa1*<sup>+/-</sup> mice while it was not different between the two groups of WT mice (Figure 5C1). The protein levels of SOD1 and SOD2 were also altered. SOD1 protein levels were significantly lower in *Opa1*<sup>+/-</sup> treated mice than in WT treated mice (Figure 5B2). SOD2 protein level were significantly higher in

*Opa1*<sup>+/-</sup> treated mice than in WT treated mice (Figure 5C2). Besides, the expression level of GPX1 was comparable between these groups of mice (Figure 6A). Similarly, eNOS gene expression level was not different between WT mice and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice (Figure 6B).

### 3.6 | Impacts of *Opa1* silencing on mitochondrial superoxide generation

Impact of *Opa1* silencing on vascular cells was then investigated. *Opa1* deletion has been reported to increase mitochondrial ROS (mROS) generation.<sup>11,13</sup> Therefore, mitochondrial superoxide was evaluated in VSMCs transfected with *Opa1* siRNA. Compared to siCTR, the production of mitochondrial ROS in siOpa1 VSMCs was not different in normal condition, but was significantly increased after treatment by AngII 10<sup>-6</sup> M for 24 hours (Figure S2A). In ECs, siRNA mediated *Opa1* silencing potentiated the mROS generation induced by AngII (Figure S2B).

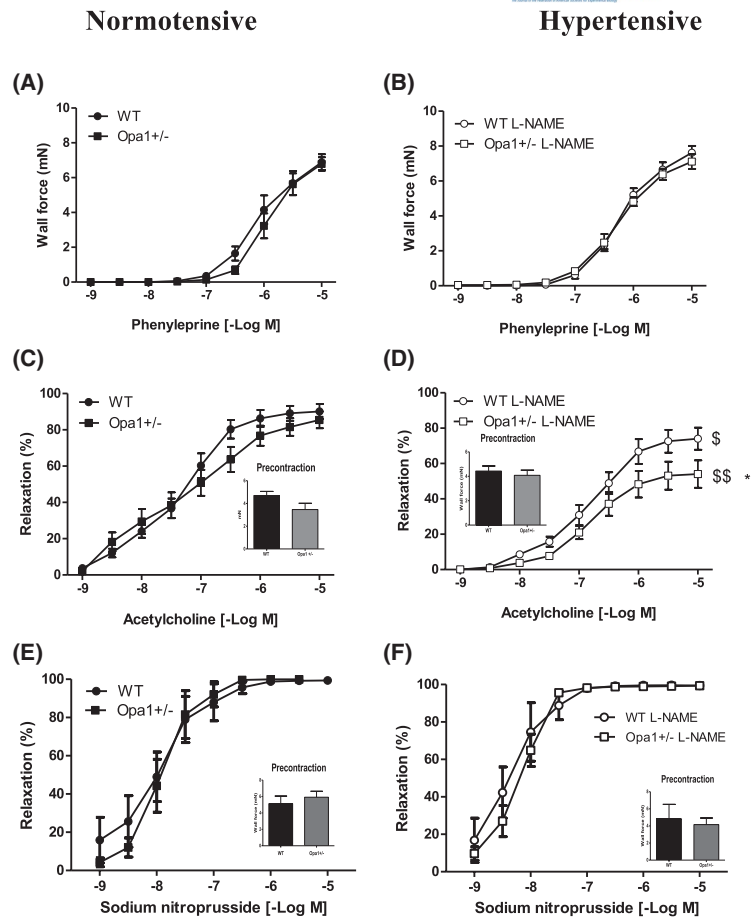
### 3.7 | Impacts of *Opa1* silencing on vascular cells apoptosis and proliferation

The role of OPA1 in apoptosis of vascular cells was then tested. *Opa1* silencing did not increase spontaneous apoptosis in VSMCs. However, AngII increased the cleaved caspase 3 positive cells in siOpa1 VSMCs, but not in those transfected with siCTR cells. In ECs, loss of OPA1 (siOpa1 ECs) induced apoptosis and AngII had no effect (Figure S3A,B). In addition, AngII induced an increased percentage of ki67 positive cells in VSMCs infected with siCTR and CTR cells, whereas this increase was blunted in siOPA1-treated VSMCs (Figure S4).

### 3.8 | Mitochondrial gene expression in whole mesenteric arteries

Finally, we evaluated the expression of mitochondrial transcription factor A (*Tfam*), which is required for mitochondrial DNA (mtDNA) transcription and replication, and nuclear respiratory factor 1 (*Nrf1*) which has been shown to regulate expression of many genes involved in mitochondrial function and mitochondrial biogenesis.<sup>32,33</sup> Gene expression level of *Tfam* was increased in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice compared to WT mice (Figure 6C). *Nrf1* gene expression level in L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> mice was higher than in L-NAME-treated WT mice (Figure 6C). *Mfn1* expression level was higher in L-NAME-treated *Opa1*<sup>+/-</sup> mice and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice in comparison with L-NAME-treated WT mice and WT mice (Figure 6E). However, there was no significant difference in

**FIGURE 4** Vascular reactivity in WT and *Opa1*<sup>+/-</sup> mice. Concentration-response curves to phenylephrine, acetylcholine, SNP were performed in mesenteric arteries of normotensive mice (A, C, E) and hypertensive mice (B, D, F). Mean  $\pm$  SEM is presented (n = 5-9 mice per group). <sup>S</sup>*P* < .05, WT versus WT+L-NAME, <sup>SS</sup>*P* < .05 *Opa1*<sup>+/-</sup> versus *Opa1*<sup>+/-</sup> + L-NAME, \**P* < .05, WT+L-NAME versus *Opa1*<sup>+/-</sup> + L-NAME



the gene expression level of *Mfn2* between these groups of mice (Figure 6F).

### 3.9 | Mitochondrial Oxidative Phosphorylation (OxPhos) in primary VSMCs and whole mesenteric arteries

No significant difference was found in the expression of OxPhos proteins in primary VSMCs from mesenteric arteries (Figure 7).

Also, we evaluated the expression of mitochondrial oxidative phosphorylation system in whole mesenteric arteries (Figure 8). We measured the NADPH-ubiquinone oxidoreductase (NDUFS1), Succinate dehydrogenase (CII-SDH8), Cytochrome b-c1 complex subunit 2 (CIII-UQCRC2), Cytochrome c oxidase subunit 1 (CIV-MTCO1), and the ATP Synthase (CV-ATP5A) levels.

Finally, Oxphos western blot complex analysis showed no significant difference in the expression of OxPhos proteins in whole vessel.

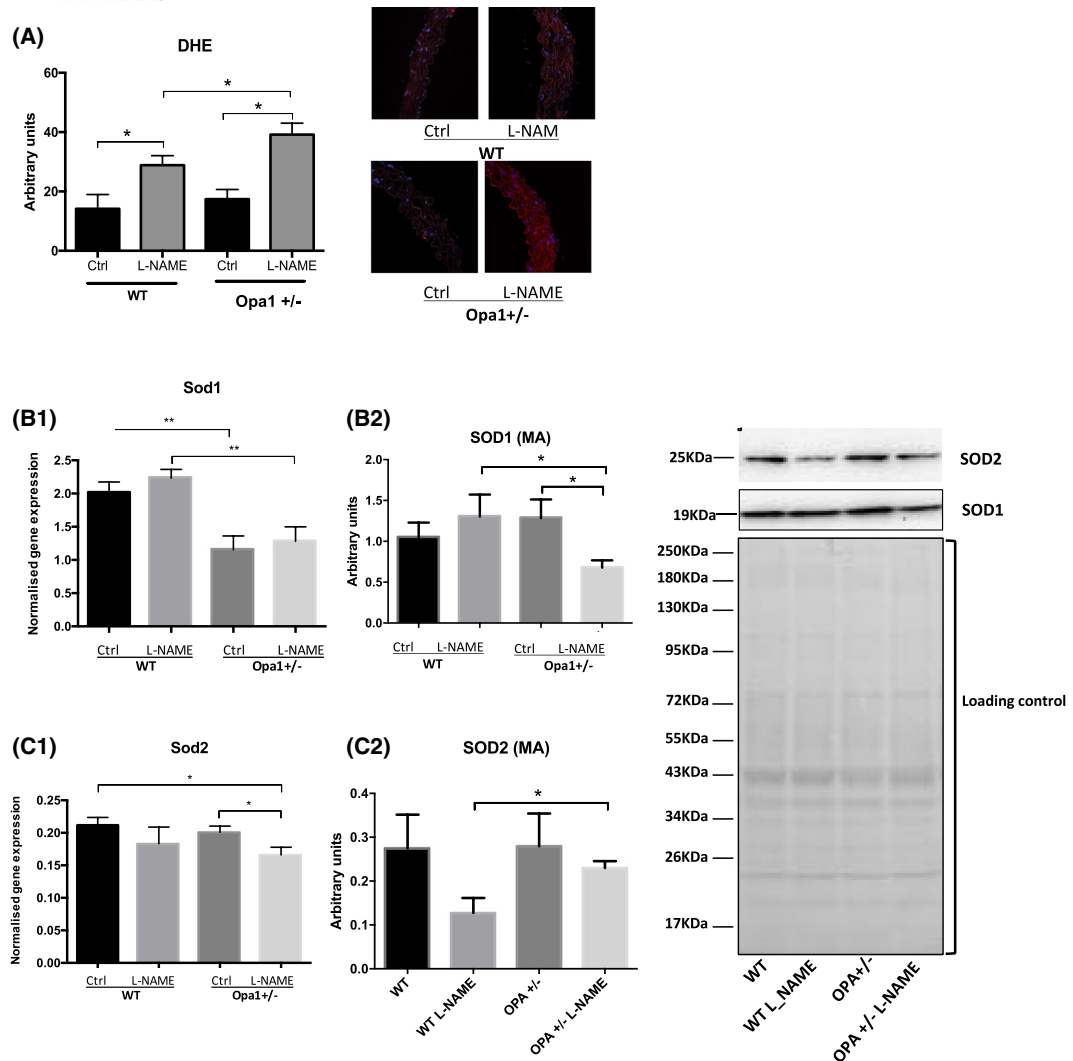
### 3.10 | Mitochondrial OPA1 long (OPA1L) and short (OPA1s) forms in primary VSMCs and whole mesenteric arteries

No significant difference, with or without hypertension, was found in the expression of total OPA1 protein in primary VSMCs from mesenteric arteries (Figure 9) or in whole mesenteric arteries (Figure 10), but as expected, total OPA1 protein is halved in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice.

Finally, we found similar results for OPA1L or OPA1s form in *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice compared to *Opa1*<sup>+/-</sup> mice in primary VSMCs from mesenteric arteries (Figure 9) or in whole mesenteric arteries (Figure 10).

## 4 | DISCUSSION

Studies highlighted the importance of mitochondrial dynamics, in particular the pro-fusion protein OPA1, in cells with high-energy demand such as neurons, skeletal muscle, and



**FIGURE 5** Measurement of ROS level by DHE staining in mesenteric arteries (A) ( $n = 5$  per group); Gene expression level of Sod1 (B) and Sod2 (C) measured using qPCR analysis in mesenteric arteries ( $n = 5-8$  mice per group) ( $*P < .05$ , *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive mice versus WT hypertensive mice,  $^{\$}P < .05$ , hypertensive versus normotensive mice). Western blot examining SOD1 (B2) and SOD2 (C2) protein level in whole mesenteric arteries from normotensive and hypertensive mice, ( $n = 6$  per group),  $*P < .05$ ,  $***P < .001$ . The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line

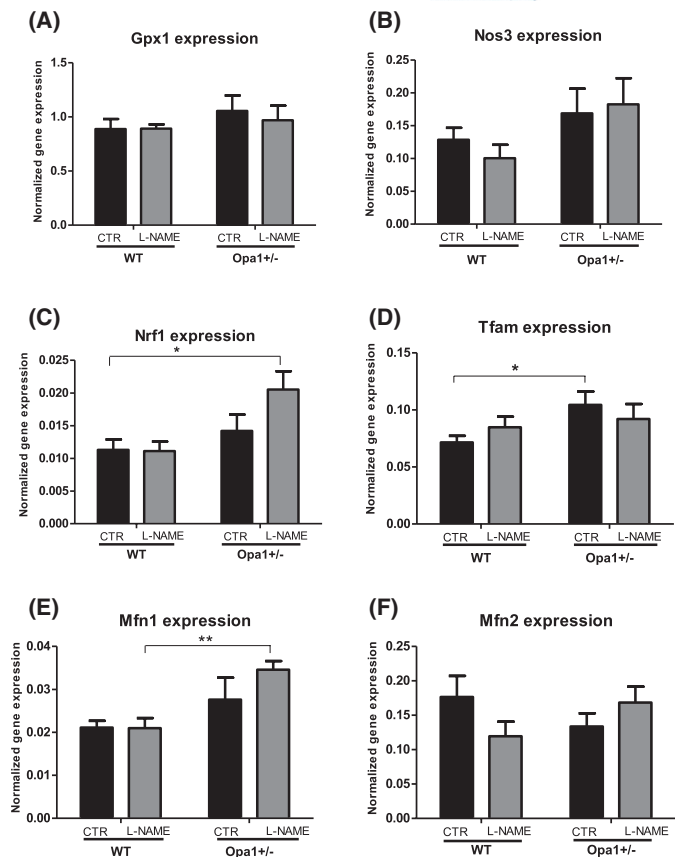
cardiomyocytes.<sup>34-36</sup> In accordance, our study suggests that mitochondrial fusion has a protective role against hypertension in *Opa1* haploinsufficiency mice model, a total *Opa1* silencing being lethal. Indeed, our results showed, for the first time, impact of decreased mitochondrial fusion on the vasculature during hypertension despite a maintained activity of half of the OPA1 proteins. Although *Opa1*<sup>+/-</sup> mice displayed no obvious change in mice body weight, normal blood pressure, and vascular function, they developed a more severe hypertension than *Opa1*<sup>+/+</sup> mice in association with an altered endothelium-dependent relaxation and excessive oxidative

stress of mitochondrial origin. These results were not associated with a difference in iNOS expression after 2 wk of L-NAME treatment. In accordance, Sun et al. described in a model of iNOS knockout mice, that iNOS leads to better preservation of cardiac function induced by a reduced oxidative stress and an increased eNOS without a significant role in preventing hypertension and hypertrophy.<sup>37</sup>

Previous clinical studies showing that, besides abnormalities due to OPA1 protein deficiency get worse visual failure, deafness, peripheral neuropathy, ataxia, and cardiomyopathy but had normal feeding and body weight.<sup>24</sup> Similarly,



**FIGURE 6** Gene expression level of *Gpx1* (A), *eNOS* (B), *Nrf1* (C), *Tfam* (D), *Mfn1* (E) and *Mfn2* (F) measured using qPCR analysis in mesenteric arteries (n = 5-8 per group); (\* $P < .05$ , \*\* $P < .01$ , *Opa1*<sup>+/-</sup> hypertensive versus WT hypertensive mice)



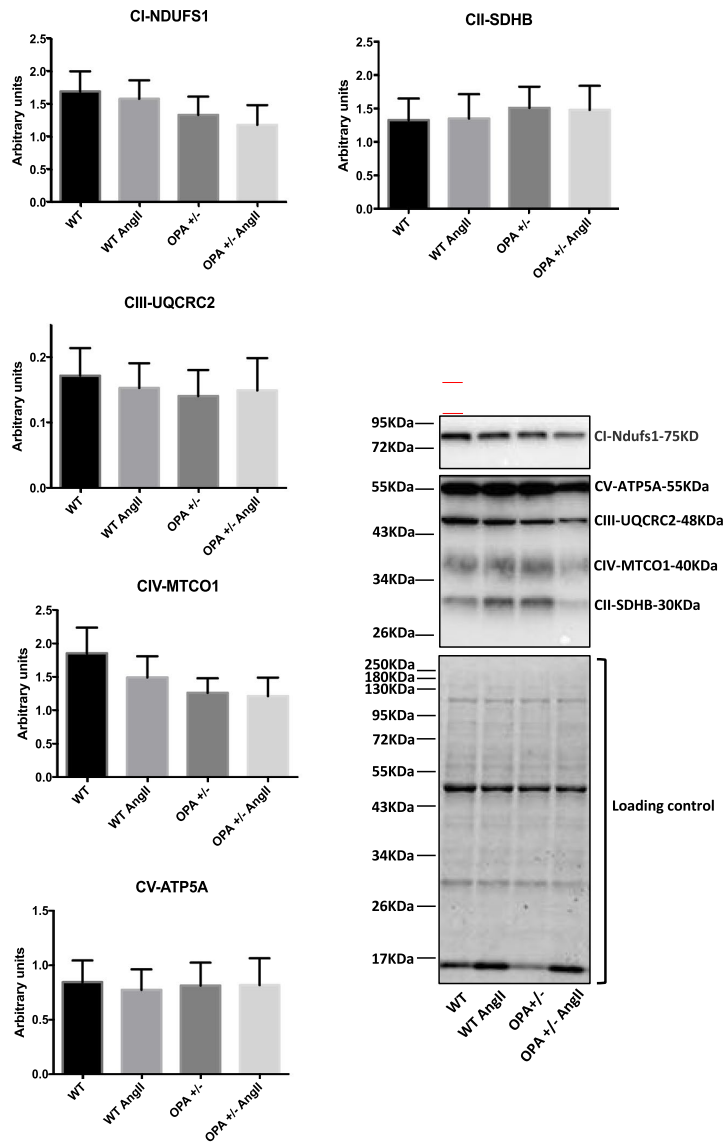
*Opa1*<sup>+/-</sup> mice body weight was not different from that of *Opa1*<sup>+/+</sup> mice.<sup>23,38</sup> Studies have shown that loss of *Opa1* resulted in disruption of cristae structure and increased cell sensitivity to spontaneous and induced apoptosis (supplemental data).<sup>7,9</sup> Anti-apoptotic function of OPA1 was attributed to the formation of OPA1 oligomers that maintained the structure of the cristae junctions and sequester cytochrome c within the cristae.<sup>7,9,39</sup>

L-Name treatment induced a lower hypertension compared to angiotensin II infusion with osmotic pump in mice. Because L-NAME-induced hypertension is associated with renin-angiotensin system activation,<sup>40</sup> we stimulated our cells with Ang II. We observed that *Opa1* haploinsufficiency resulted in altered mitochondria morphology and cristae structure in both primary mouse VSMCs and whole mouse resistance arteries and in *Opa1* silencing MOVAS cells. *Opa1* haploinsufficiency induced mitochondria hyperfragmentation as observed in arteries from hypertensive WT mice. Furthermore, we found that AngII-dependent production of ROS was further increased in *Opa1*-silenced VSMCs compared to control cells, demonstrating that the loss of *Opa1* increased ROS production as it has also been described in diabetes.<sup>41,42</sup>

We found that *Opa1* deficiency in MOVAS VMSCs led to cristae disorganization causing increased cell apoptosis in MS1 ECs and in MOVAS VSMCs after treatment with AngII. This result is in agreement with previous studies performed in invertebrate models bearing *Opa1* mutations and in lymphoblastoid cells of autosomal dominant optic atrophy (*ADOA*) patients which both present an excessive mROS production associated to mitochondrial dysfunction.<sup>11,13,14</sup> In mouse embryonic fibroblasts bearing *Opa1* mutations and in fibroblasts from *ADOA* patients, recent studies have shown an increased percentage of apoptotic cells compared to controls in oxidative stress conditions.<sup>7,43</sup>

Chronic inhibition of NO with L-NAME induced hypertension in both *Opa1*<sup>+/-</sup> and WT mice. However, *Opa1* haploinsufficiency in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice displayed higher hypertension than WT mice, showing that haplo-insufficiency of *Opa1* had a deleterious impact in a stress condition such as hypertension. This finding suggests a vascular protective effect for *Opa1* under conditions of chronic stress. Our results are consistent with a study showing no evidence of cardiac dysfunction in *Opa1*<sup>+/-</sup> mice, whereas these mice were more vulnerable to chronic pressure overload.<sup>44</sup> In agreement with previous studies,<sup>45,46</sup> we found that L-NAME-induced hypertension

## Oxphos (VSMCs, MA Primary culture)

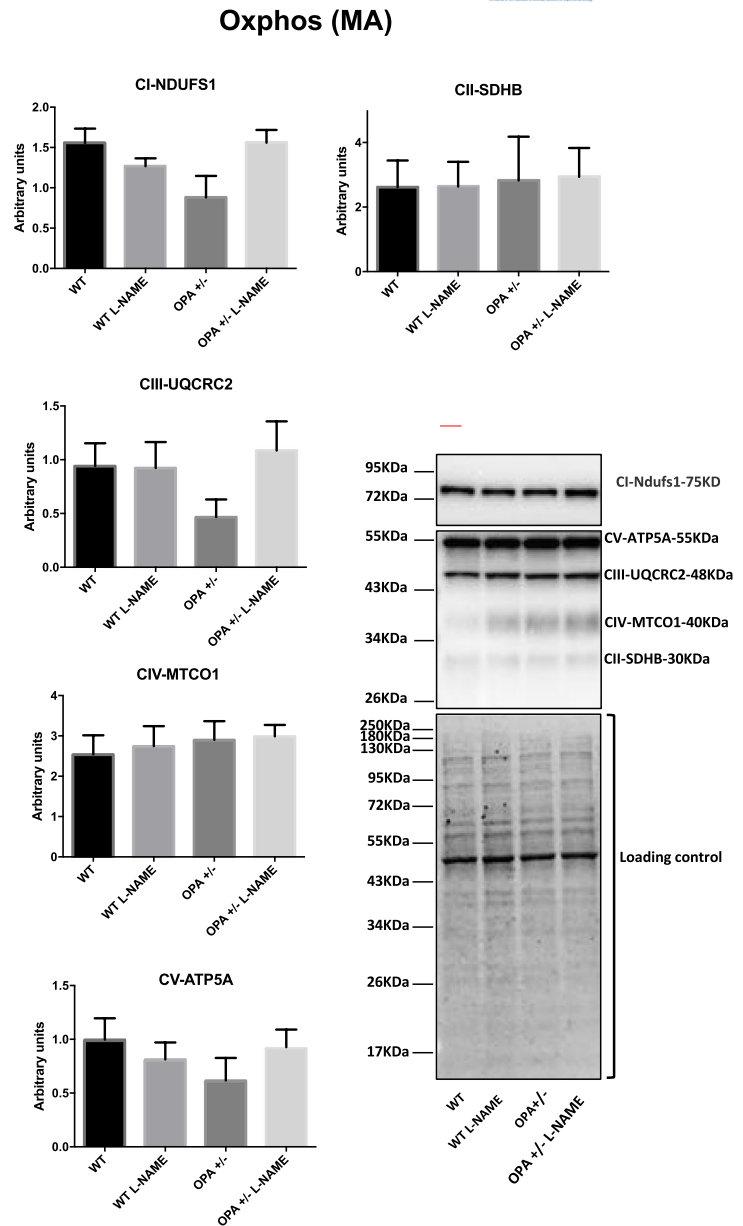


**FIGURE 7** Western blot examining Oxphos proteins level in primary VSMCs isolated from mesenteric arteries after 24 h of AngII treatment. (n = 6), \* $P < .05$ , \*\*\* $P < .001$ . The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line

was associated with impaired endothelium-dependent relaxation in resistance arteries.<sup>47</sup> However, the alteration was more pronounced in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice than in L-NAME-treated WT mice, consistent with the higher blood pressure observed in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice. This higher hypertension was not associated with further hypertrophy in *Opal*<sup>+/-</sup> mice compared to WT mice, this result may be due to a slower hypertension dependent remodeling in the *Opal*<sup>+/-</sup> mice which would be evidenced by a longer

L-NAME treatment. In our experiments, although the increase of collagen I is not significant, this variation is associated with an increase of collagen III in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice as demonstrated in supplemental data. Our results did not show that hypertension is the consequence of a deficiency of mitochondrial fusion but that alteration of mitochondrial fusion was an aggravating factor in hypertension. As described by Sarzy et al, the authors found that *Opal*<sup>+/-</sup> mouse displays a multi-systemic poly-degenerative phenotype, and a pre-mature

**FIGURE 8** Western blot examining Oxphos protein level in whole mesenteric arteries from normotensive and hypertensive mice. (n = 6), \* $P < .05$ , \*\*\* $P < .001$ . The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line

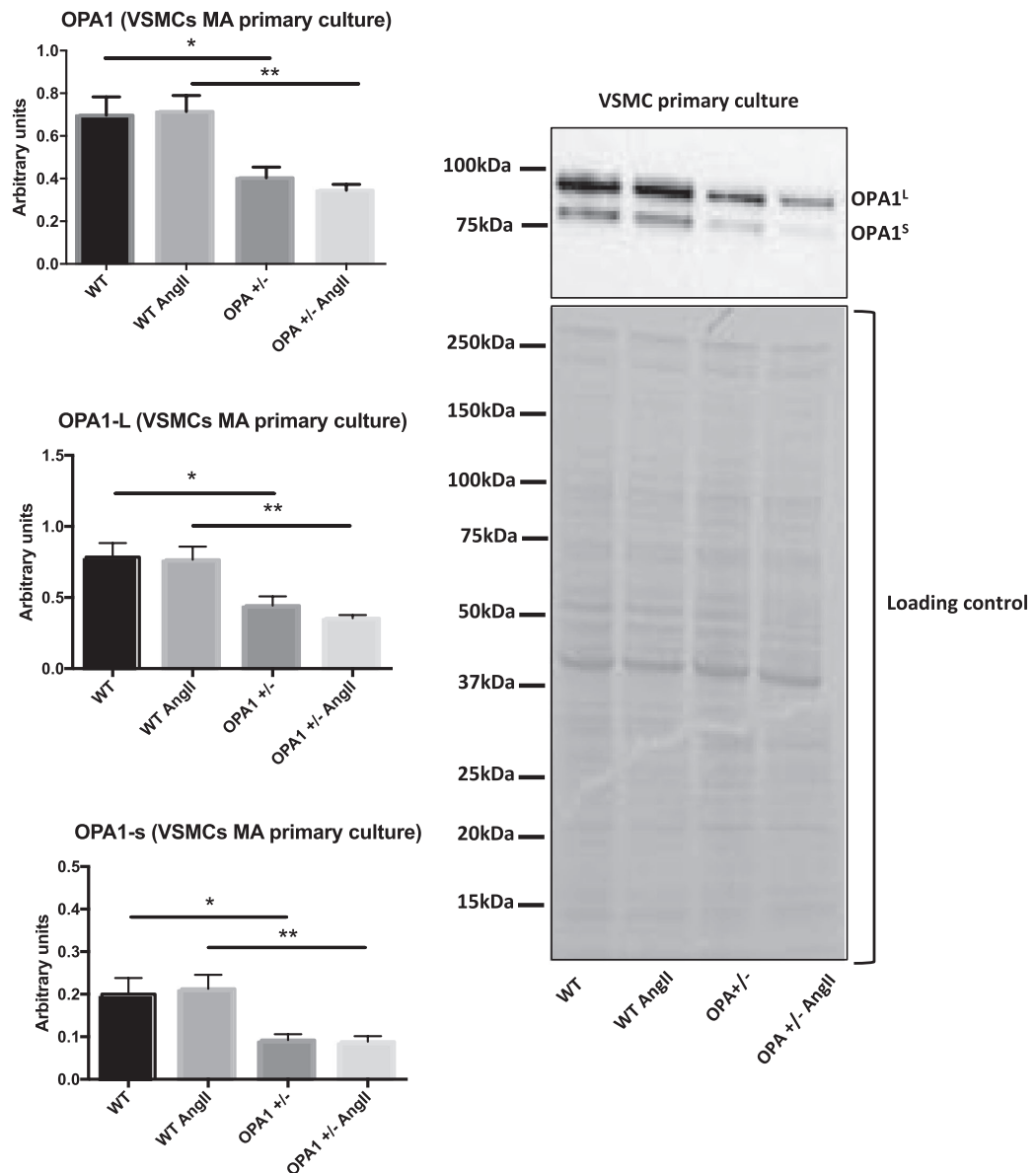


age-related mitochondrial supercomplex instability preceding degeneration and cell death.<sup>24</sup> Indeed, it is well known that, in aging, vascular wall stiffness is increased.<sup>48</sup> All these arguments could explain the excessive increase in blood pressure in *Opal*<sup>+/-</sup> hypertensive mice.

Previous studies have shown that endothelium dysfunction occurs before organ damage in hypertension.<sup>49</sup> Chronic impairment in NO-mediated endothelium-dependent dilation and low-grade inflammation facilitate the maintenance

of elevated peripheral resistance and promote hypertension development.<sup>50,51</sup> Nevertheless, a recent study has compared plethysmography analysis using the tail cuff method to telemetry. It has demonstrated that the amplitude of the rise in pressure in mice is the same whether it is measured using plethysmography or telemetry, even though basal blood pressure is better measured with telemetry.<sup>52</sup>

Endothelial dysfunction in cardiovascular pathologies is usually associated with increased ROS production



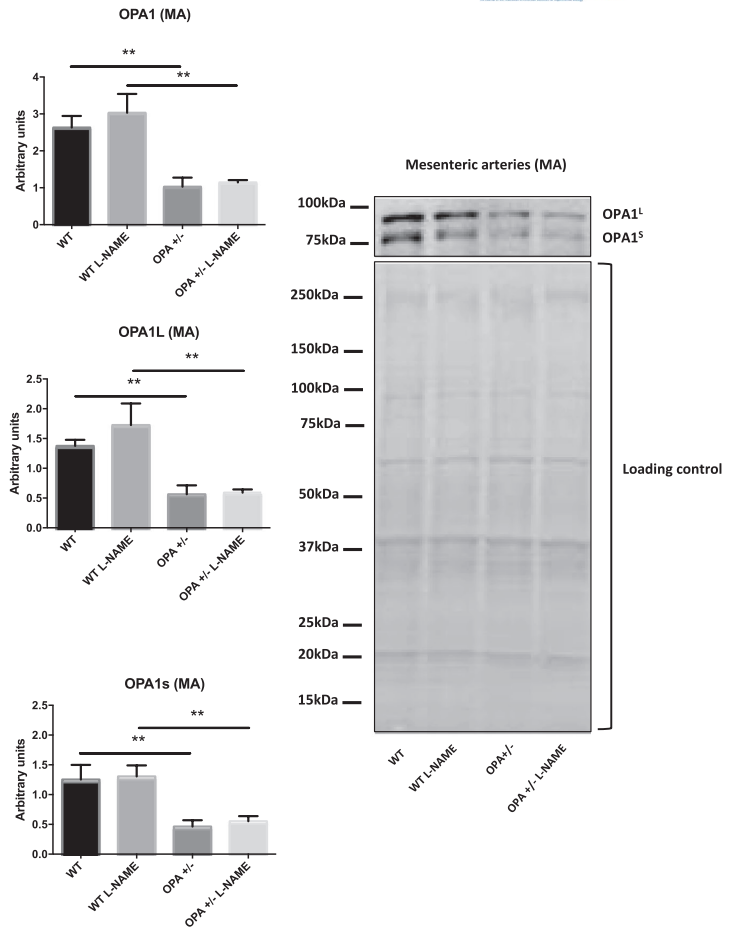
**FIGURE 9** Western blot examining OPA1 protein and OPA1s and OPA1L level in primary VSMCs isolated from mesenteric arteries after 24 h of AngII. (n = 6), \* $P < .05$ , \*\*\* $P < .001$ . The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line

which inactivates NO released from endothelial cells.<sup>53</sup> In agreement, DHE staining showed a significantly increased ROS level in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice compared to L-NAME-treated WT mice, suggesting that ROS reduced endothelium (NO)-mediated relaxation in both groups and this effect was significantly more pronounced in

L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice than in L-NAME-treated WT mice.

We also observed that SOD1 level was significantly lower in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice than in WT mice and SOD2 higher in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice than in WT mice, showing an imbalance of the oxidative stress. Despite

**FIGURE 10** Western blot examining OPA1 protein and OPA1s and OPA1L level in mesenteric arteries from normotensive and hypertensive mice. (n = 6), \* $P < .05$ , \*\*\* $P < .001$ . The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each line



this higher SOD2 protein level trying a compensatory effect, oxidative stress (DHE and mitoxox) stayed significantly higher in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice vs WT mice and subsequently leads to a more severe endothelium dysfunction in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice. Otherwise, there was no significant difference in expression level of eNOS between L-NAME-treated WT mice and L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice. Thus, the more pronounced impairment in endothelium-dependent relaxation in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice was not related to a reduced NO synthesis but to NO scavenging by ROS.

*Nrf1* is critical for mitochondrial biogenesis and for the regulation of respiratory genes. *Tfam* is an essential activator of mtDNA transcription and replication. Changes in *Nrf1* and *Tfam* expression could generally affect mitochondrial functionality and encoded in mtDNA.<sup>33</sup> In the present study, we observed an up-regulation of *Nrf1* in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice and up-regulation of *Tfam* in *Opal*<sup>+/-</sup> mice compared to WT mice. These results show that *Opal*

influence *Tfam* expression in normal condition and *Nrf1* expression during hypertension. Besides, up-regulation of *Mfn1* but not of *Mfn2* in L-NAME-treated *Opal*<sup>+/-</sup> mice suggests a compensatory process in the control of mitochondrial fusion due to *Opal* deficiency in these mice.

Finally, Oxphos complex western blot analysis showed that no significant difference was found in primary VSMCs and in mouse mesenteric arteries. These results could demonstrate a potential difference of complex expression but not activity, in agreement with Le Page et al who characterized mitochondrial respiration in *Opal*<sup>+/-</sup> and WT mice by measuring the respirations of complex I, II and IV without significant difference.<sup>23</sup> Although the oxphos components showed no difference in protein levels, this did not mean that the mitochondrial membrane potential, and hence ATP or ROS production were not altered by these enzymes. Furthermore, no significant difference, with or without hypertension, was found in the expression of OPA1 long and short forms, suggesting a possible change of

location of the OPA1 short form to be more active. Vascular cells (ECs and VSMCs) are exposed to blood pressure and shear stress. Hypertension induces mechanical fluctuations of pressure, applied to VSMCs, which could influence ATP and ROS production.<sup>54</sup> On the other hand, the myocardium is also subjected to a variety of forces during each contraction, such as stretch, afterload, and shear stress, and adapts to those mechanical stimuli. The interaction between mitochondria and sarcomere directly affects cardiomyocyte excitation-contraction and is also involved in mechano-transduction through the cytoskeletal proteins and the sarcoplasmic reticulum. Mitochondria adapt their structure and activity by sensing mechanical forces in the environment and, within a dynamic organ such as the heart, it contributes to calcium homeostasis.<sup>55</sup> Taken together, these results suggest that *Opal* deficiency affects in vivo response to high blood pressure via the induction of an excessive oxidative stress probably due to an altered mitochondrial function demonstrated by a hyper-fragmentation of the mitochondria.

In conclusion, down-regulation of *Opal* has no obvious impact on baseline vascular tone and structure, but in our *Opal* haploinsufficiency model, it aggravates endothelial dysfunction during hypertension and decrease the possibility to normalize tensile stress due to high blood pressure by hypertrophy of the vessel wall; an effect which might explain the increase in blood pressure in *Opal*<sup>+/-</sup> mice. Taken together, these data suggest for the first time that *OPAI*, a regulator of mitochondrial fusion and function, plays a protective role in blood vessels in stress conditions.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the SCIAM (Service commun d'Imageries et d'Analyses Microscopiques) for Electronic microscopy analysis and the SCAHU (Service Commun d'Animalerie Hospitalo-Universitaire) of the University of Angers.

#### CONFLICT OF INTEREST

None declared.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

L. Loufrani designed the protocol, obtained grants, researched data, wrote the manuscript, contributed to discussion, and edited the manuscript. P. Robert, P.M.C. Nguyen, C. Grenier, A. Chevrollier, M. Munier, T. Champin, E. Lelièvre, E. Sarzi, L. Grimaud, E. Vessières, C. Proux, and A. Richard performed the experiments; S. Henni, D. Prunier, P. Reynier, G. Lenaers, C. Fassot, and D. Henrion contributed to discussion and reviewed the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript.

#### ORCID

Laurent Loufrani  <https://orcid.org/0000-0003-3397-2335>

#### REFERENCES

1. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol*. 2004;122:339-352.
2. Kluge MA, Fetterman JL, Vita JA. Mitochondria and endothelial function. *Circ Res*. 2013;112:1171-1188.
3. Liu Y, Li H, Bubolz AH, Zhang DX, Gutterman DD. Endothelial cytoskeletal elements are critical for flow-mediated dilation in human coronary arterioles. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46:469-478.
4. Mironov SL, Ivannikov MV, Johansson M. [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. From mitochondrial permeability transition pore to Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release. *J Biol Chem*. 2005;280:715-721.
5. Katakam PV, Wappler EA, Katz PS, et al. Depolarization of mitochondria in endothelial cells promotes cerebral artery vasodilation by activation of nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:752-759.
6. MacVicar T, Langer T. OPA1 processing in cell death and disease - the long and short of it. *J Cell Sci*. 2016;129:2297-2306.
7. Frezza C, Cipolat S, Martins de Brito O, et al. OPA1 controls apoptotic cristae remodeling independently from mitochondrial fusion. *Cell*. 2006;126:177-189.
8. Patten DA, Wong J, Khacho M, et al. OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand. *EMBO J*. 2014;33:2676-2691.
9. Olichon A, Baricault L, Gas N, et al. Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem*. 2003;278:7743-7746.
10. Fulop L, Szanda G, Enyedi B, Varnai P, Spat A. The effect of OPA1 on mitochondrial Ca<sup>2+</sup> signaling. *PLoS One*. 2011;6:e25199.
11. Tang S, Le PK, Tse S, Wallace DC, Huang T. Heterozygous mutation of *Opal* in *Drosophila* shortens lifespan mediated through increased reactive oxygen species production. *PLoS One*. 2009;4:e4492.
12. Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem*. 2005;280:26185-26192.
13. Kao SH, Yen MY, Wang AG, Yeh YL, Lin AL. Changes in mitochondrial morphology and bioenergetics in human lymphoblastoid cells with four novel OPA1 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2269-2278.
14. Yarosh W, Monserrate J, Tong JJ, et al. The molecular mechanisms of OPA1-mediated optic atrophy in *Drosophila* model and prospects for antioxidant treatment. *PLoS Genet*. 2008;4:e6.
15. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Pascalis S, Muscari A. The putative role of mitochondrial dysfunction in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2007;29:427-434.
16. Vishnyakova PA, Volodina MA, Tarasova NV, et al. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia. *Sci Rep*. 2016;6:32410.
17. Jin HS, Sober S, Hong KW, et al. Age-dependent association of the polymorphisms in the mitochondria-shaping gene, OPA1, with blood pressure and hypertension in Korean population. *Am J Hypertens*. 2011;24:1127-1135.
18. Dai Y, Weinreb RN, Kim KY, et al. Inducible nitric oxide synthase-mediated alteration of mitochondrial OPA1 expression in ocular hypertensive rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2468-2476.
19. Lin YY, Hong Y, Yu SH, et al. Antiapoptotic and mitochondrial biogenetic effects of exercise training on ovariectomized hypertensive rat hearts. *J Appl Physiol*. 126, 1661-1672.

20. Tang Y, Mi C, Liu J, Gao F, Long J. Compromised mitochondrial remodeling in compensatory hypertrophied myocardium of spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23:101-106.
21. Lahera V, de Las Heras N, Lopez-Farre A, Manucha W, Ferder L. Role of mitochondrial dysfunction in hypertension and obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:11.
22. Ong SB, Subrayan S, Lim SY, Yellon DM, Davidson SM, Hausenloy DJ. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2010;121:2012-2022.
23. Le Page S, Niro M, Fauconnier J, et al. Increase in cardiac ischemia-reperfusion injuries in Opa1 +/- mouse model. *PLoS One*. 2016;11:e0164066.
24. Sarzi E, Angebault C, Seveno M, et al. The human OPA1delTTAG mutation induces premature age-related systemic neurodegeneration in mouse. *Brain*. 2012;135:3599-3613.
25. Berger JM, Vaillant N, Le May C, et al. PCSK9-deficiency does not alter blood pressure and sodium balance in mouse models of hypertension. *Atherosclerosis*. 2015;239:252-259.
26. Codron P, Cassereau J, Vourc'h P, et al. Primary fibroblasts derived from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients do not show ALS cytological lesions. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19:446-456.
27. Chevrollier A, Cassereau J, Ferré M, et al. Standardized mitochondrial analysis gives new insights into mitochondrial dynamics and OPA1 function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44:980-988.
28. Cousin M, Custaud MA, Baron-Menguy C, et al. Role of angiotensin II in the remodeling induced by a chronic increase in flow in rat mesenteric resistance arteries. *Hypertension*. 2010;55:109-115.
29. Loufrani L, Matrougui K, Li Z, et al. Selective microvascular dysfunction in mice lacking the gene encoding for desmin. *FASEB J*. 2002;16:117-119.
30. Bouvet C, Belin de Chantemele E, Guihot AL, et al. Flow-induced remodeling in resistance arteries from obese Zucker rats is associated with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007;50:248-254.
31. Retailleau K, Belin de Chantemele EJ, Chanoine S, et al. Reactive oxygen species and cyclooxygenase 2-derived thromboxane A2 reduce angiotensin II type 2 receptor vasorelaxation in diabetic rat resistance arteries. *Hypertension*. 2010;55:339-344.
32. Piantadosi CA, Suliman HB. Mitochondrial transcription factor A induction by redox activation of nuclear respiratory factor 1. *J Biol Chem*. 2006;281:324-333.
33. Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev*. 2004;18:357-368.
34. Bertholet AM, Millet AM, Guillermin O, et al. OPA1 loss of function affects in vitro neuronal maturation. *Brain*. 2013;136:1518-1533.
35. Caffin F, Prola A, Piquereau J, et al. Altered skeletal muscle mitochondrial biogenesis but improved endurance capacity in trained OPA1-deficient mice. *J Physiol*. 2013;591:6017-6037.
36. Chen L, Liu T, Tran A, et al. OPA1 mutation and late-onset cardiomyopathy: mitochondrial dysfunction and mtDNA instability. *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e003012.
37. Sun Y, Carretero OA, Xu J, et al. Lack of inducible NO synthase reduces oxidative stress and enhances cardiac response to isoproterenol in mice with deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Hypertension*. 2005;46:1355-1361.
38. Chao de la Barca JM, Simard G, Sarzi E, et al. Targeted metabolomics reveals early dominant optic atrophy signature in optic nerves of Opa1delTTAG/+ mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:812-820.
39. Olichon A, Landes T, Arnauné-Pelloquin L, et al. Effects of OPA1 mutations on mitochondrial morphology and apoptosis relevance to ADOA pathogenesis. *J Cell Physiol*. 2007;211:423-430.
40. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992;20:298-303.
41. Liu N, Wu J, Zhang L, et al. Hydrogen Sulphide modulating mitochondrial morphology to promote mitophagy in endothelial cells under high-glucose and high-palmitate. *J Cell Mol Med*. 2017;21:3190-3203.
42. Makino A, Scott BT, Dillmann WH. Mitochondrial fragmentation and superoxide anion production in coronary endothelial cells from a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:1783-1794.
43. Formichi P, Radi E, Giorgi E, et al. Analysis of opa1 isoforms expression and apoptosis regulation in autosomal dominant optic atrophy (ADOA) patients with mutations in the opa1 gene. *J Neurol Sci*. 2015;351:99-108.
44. Piquereau J, Caffin F, Novotova M, et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload. *Cardiovasc Res*. 2012;94:408-417.
45. Preti SC, Cunha V, Vassallo DV, Stefanon I. The superoxide dismutase mimetic, tempol, reduces the bioavailability of nitric oxide and does not alter L-NAME-induced hypertension in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;29-34.
46. Kalliovalkama J, Jolma P, Tolvanen JP, et al. Arterial function in nitric oxide-deficient hypertension. *Cardiovasc Res*. 1999;42:773-782.
47. Dowell FJ, Henrion D, Duriez M, Michel JB. Vascular reactivity in mesenteric resistance arteries following chronic nitric oxide synthase inhibition in Wistar rats. *Br J Pharmacol*. 1996;117:341-346.
48. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part I : aging arteries : a « set up » for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139-146.
49. Nendemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1983-1992.
50. Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens*. 2003;17:223-230.
51. Wei BR, Stauffer BL, Greiner J, DeSouza CA. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. *Am J Hypertens*. 2011;24:976-981.
52. Wilde E, Aubdool AA, Thakore P, et al. Tail-cuff technique and its influence on central blood pressure in the mouse. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005204.
53. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-844.
54. Bartolák-Suki E, Suki B. Tuning mitochondrial structure and function to criticality by fluctuation-driven mechanotransduction. *Sci Rep*. 2020;10:407.
55. Caffarra Malvezzi C, Cabassi A, Miragoli M. Mitochondrial mechanosensor in cardiovascular diseases. *Vasc Biol*. 2020;2:R85-R92.

## SUPPORTING INFORMATION

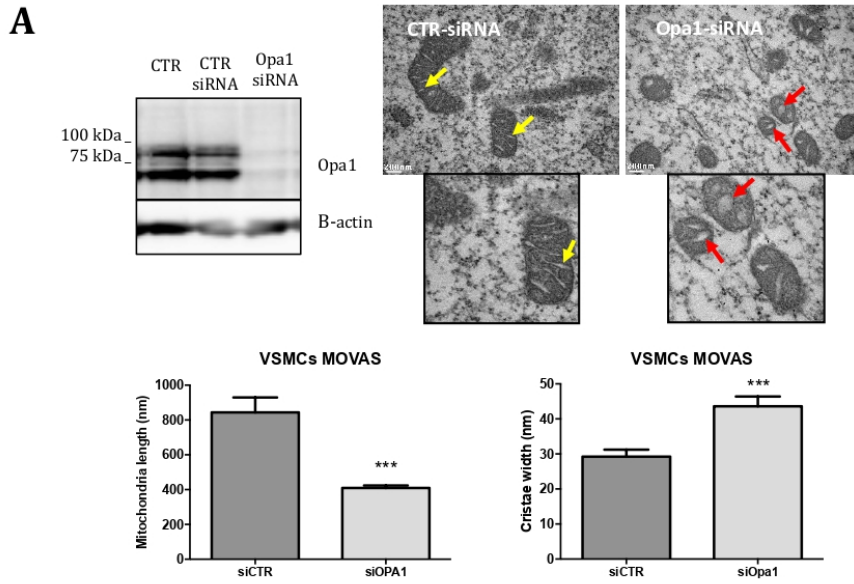
Additional Supporting Information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Robert P, Nguyen PMC, Richard A, et al. Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension. *The FASEB Journal*. 2021;35:e21678. <https://doi.org/10.1096/fj.202000238RRR>



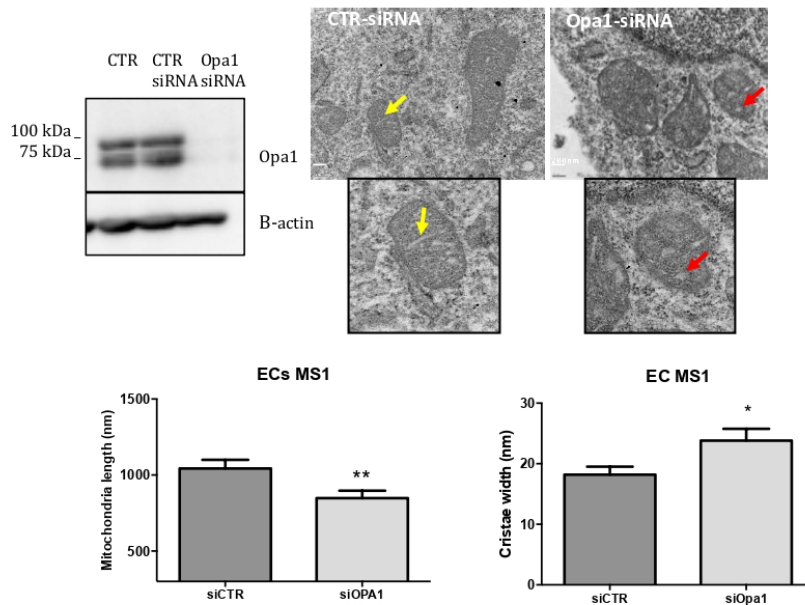
# SUP 1

## Vascular Smooth Muscle Cells

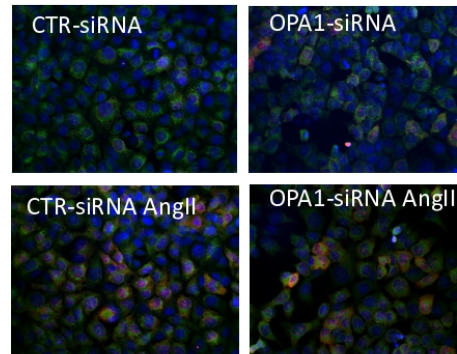
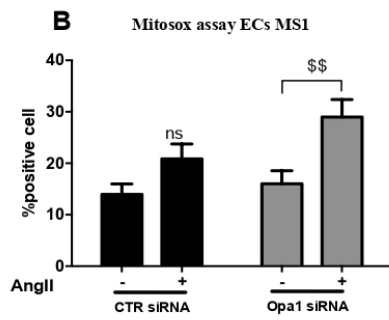
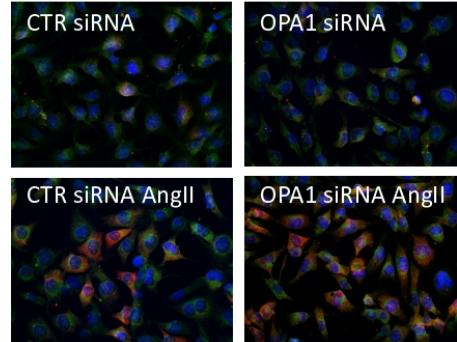
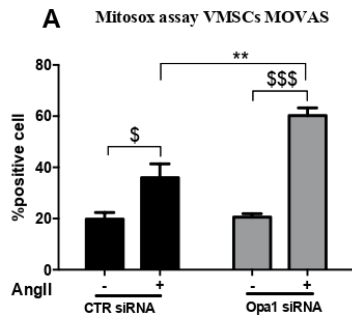


## B

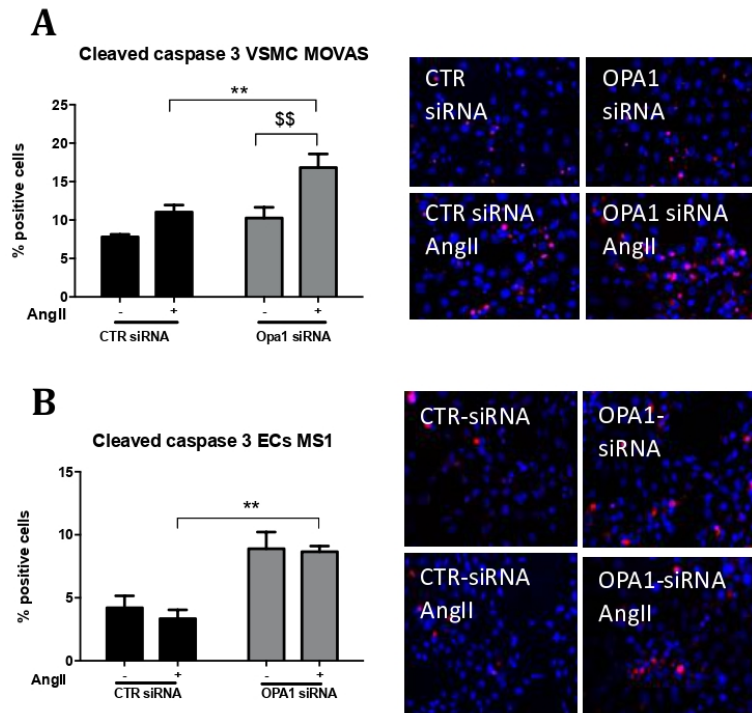
## Endothelial Cells



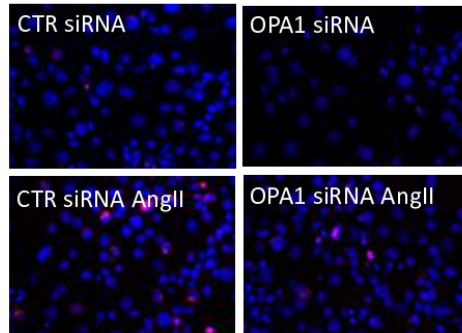
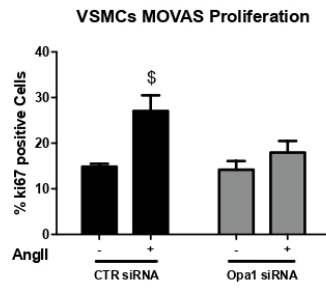
## SUP 2



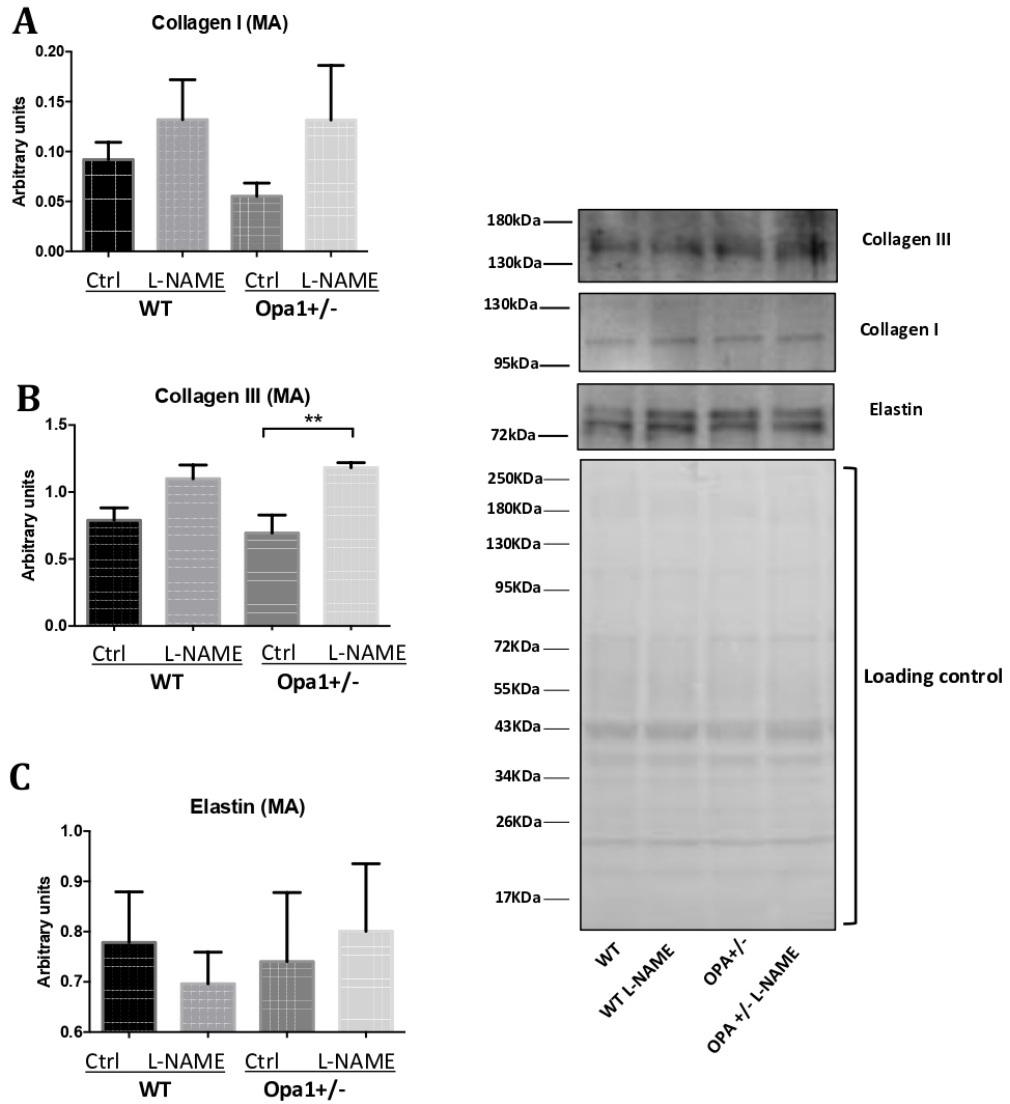
## SUP 3



## SUP 4



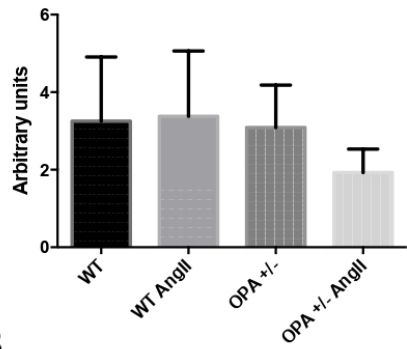
## SUP 5



## SUP 6

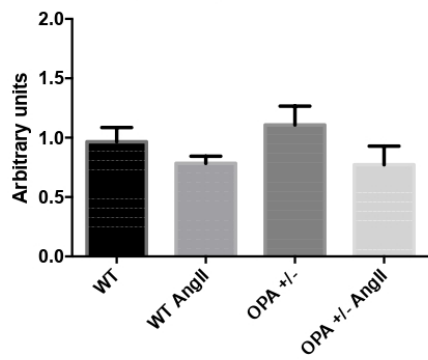
**A**

iNOS (VSMCs, MA Primary culture)



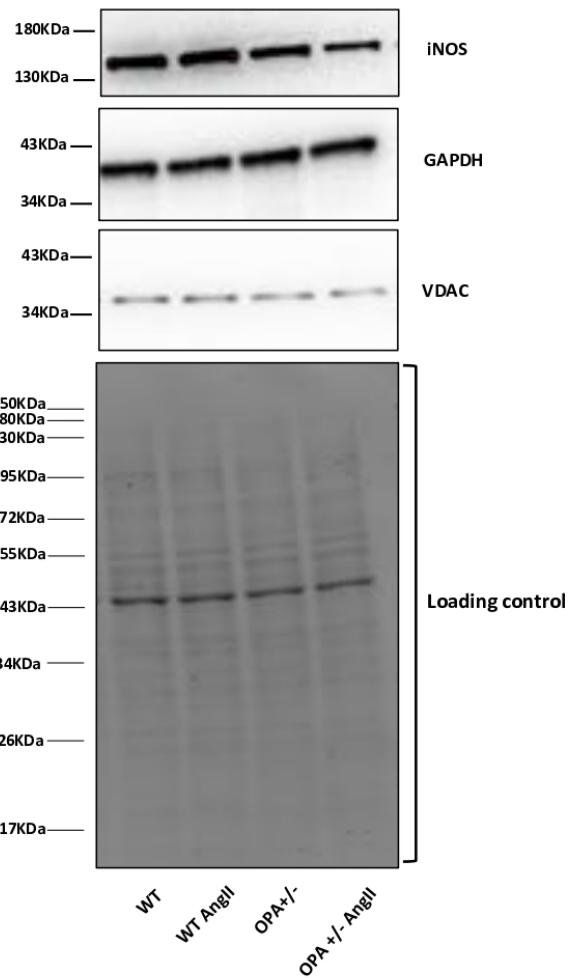
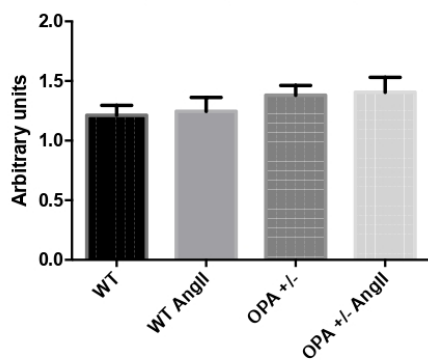
**B**

VDAC (VSMCs, MA Primary culture)

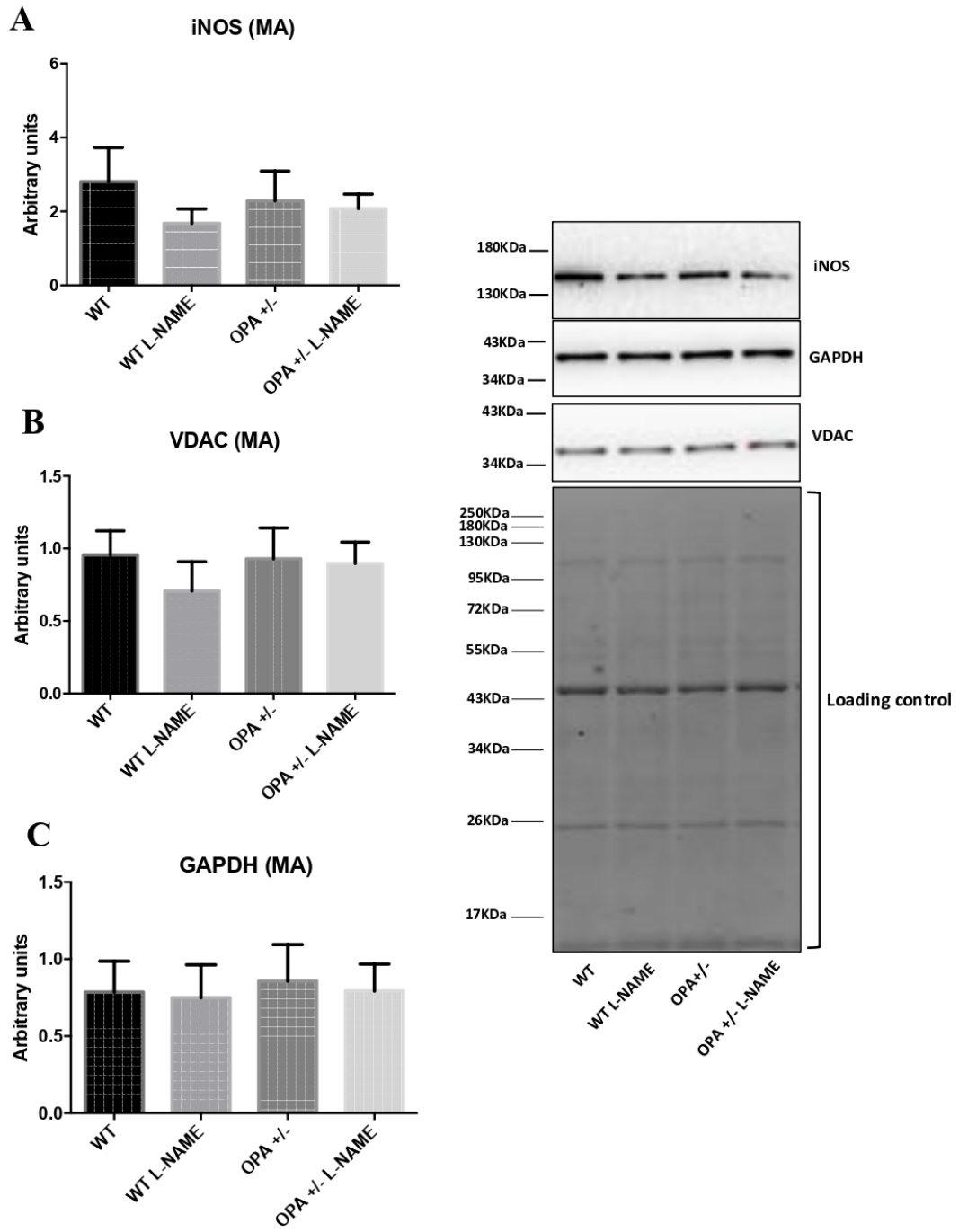


**C**

GAPDH (VSMCs, MA Primary culture)



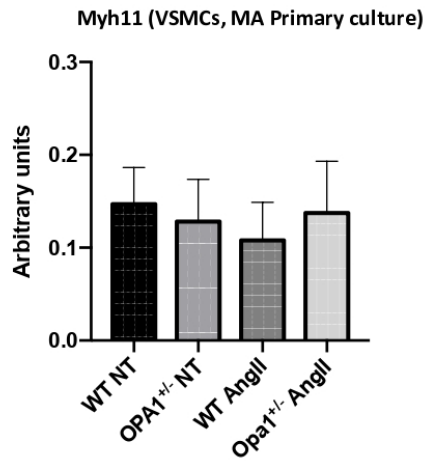
## SUP 7



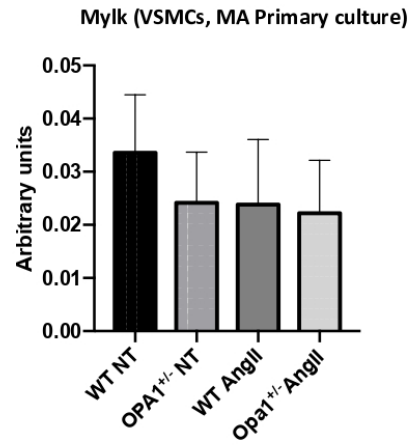


## SUP 8

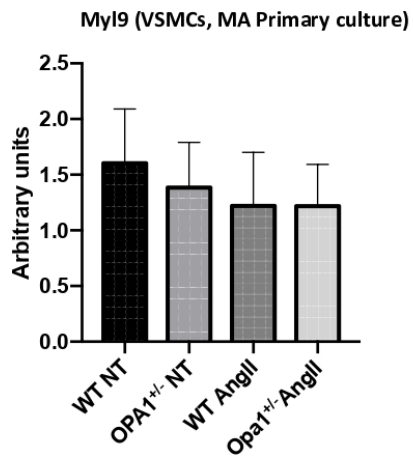
**A**



**B**



**C**



### **Supplemental legends**

SUP1: Western blot examining Opa1 protein level in VSMCs MOVAS (n=3 per group) and in ECs MS1 (B) (n=5 per group); after siRNA transfection, and mitochondrial length, cristae morphology in VSMCs (A) and ECs (B). Red Arrows correspond to disorganized cristae; Yellow Arrows correspond to normal cristae. (n=30-50), \* p< 0.05, \*\*\* p< 0.001, OPA1-siRNA versus CTR-siRNA).

SUP2: Impact of OPA1 silencing on VSMCs MOVAS and ECs MS1 function in vitro after siRNA transfection : Measurement of mitochondrial superoxide production in VSMCs (A) (n=3 per group), in ECs (B) (n=5 per group);  
(\$ p<0.05, \$\$ p<0.01, \$\$\$ p<0.001, AngII-treated cells versus untreated cells; \* p<0.05, \*\* p<0.01, AngII-treated siOPA1 cells versus AngII-treated siCTR cells.

SUP3: Apoptosis assay in VSMCs MOVAS (C) and in ECs MS1 (D) (n=3 per group) after siRNA transfection (\$ p<0.05, \$\$ p<0.01, \$\$\$ p<0.001, AngII-treated cells versus untreated cells; \* p<0.05, \*\* p<0.01, AngII-treated siOPA1 cells versus AngII-treated siCTR cells.

SUP4: Impact of OPA1 silencing on VSMCs MOVAS proliferation in vitro after siRNA transfection (n=3 per group), (\$ p<0.05, \$\$ p<0.01, \$\$\$ p<0.001, AngII-treated cells versus untreated cells; \* p<0.05, \*\* p<0.01, AngII-treated siOPA1 cells versus AngII-treated siCTR cells.

SUP5: Impact of a half *Opa1* expression on collagen I, III and elastin level in mesenteric arteries from normotensive and hypertensive mice. (n=6), \* p< 0.05, \*\*\* p< 0.001  
The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each lane

SUP6: Impact of a half *Opa1* expression on iNOS, VDAC and GAPDH level in primary VSMCs treated with AngII (10-6M or DMEM, 24h, A, B, C, n=6), \* p< 0.05, \*\*\* p< 0.001  
The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each lane.

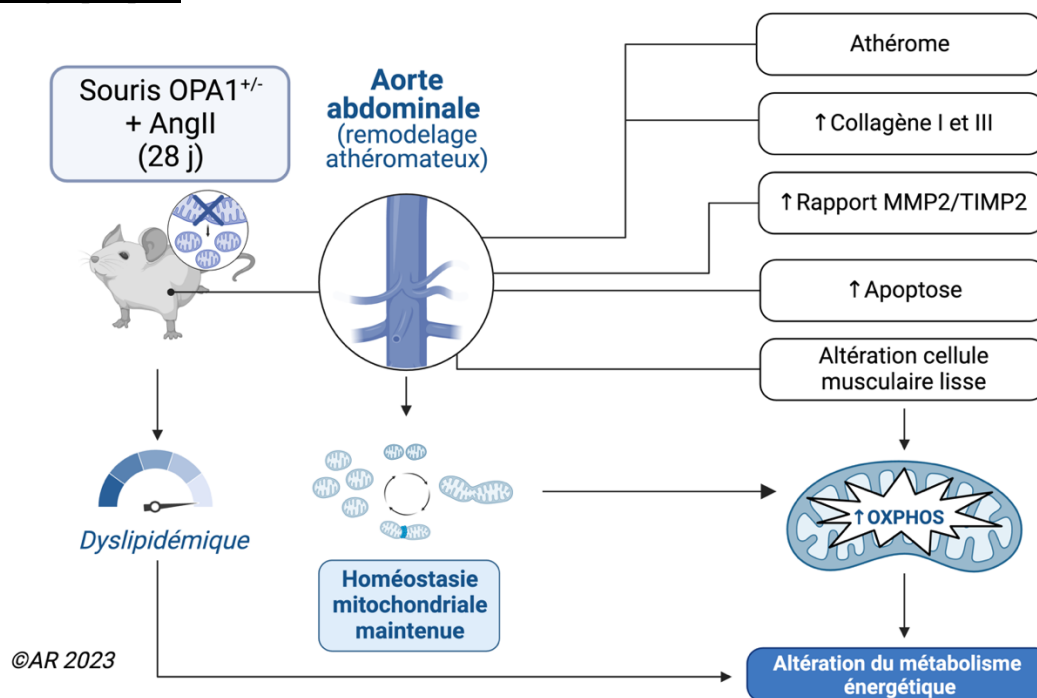
SUP7: Impact of a half *Opa1* expression on iNOS, VDAC and GAPDH level in in whole mesenteric arteries from normotensive or hypertensive mice treated with L-NAME in the drinking water (5mg/10mL, 14 days, A, B, C, n=6) \* p< 0.05, \*\*\* p< 0.001  
The amount of targeted proteins was normalized to the total protein amount (Ponceau staining) present in each lane.

SUP8: Gene expression level of *Myh11* (A), *Mylk* (B), *MyI9* (C), measured using qPCR analysis level in primary VSMCs isolated from mesenteric arteries after 24h of AngII treatment. (n=5), \* p< 0.05, \*\*\* p< 0.001

## Étude n°2 : OPA1 protège contre le remodelage pathologique de l'aorte abdominale lors de l'hypertension artérielle

Étant donné la relation étroite existante entre le remodelage des vaisseaux de compliance et de résistance lors de l'hypertension artérielle (Figure 7), nous avons poursuivi notre première étude en s'intéressant au remodelage aortique chez des souris présentant une dysfonction de la fusion mitochondriale (souris OPA1<sup>+/-</sup>).

### Résumé graphique :



L'hypertension artérielle (HTA) induit non seulement le dysfonctionnement vasculaire dans les artères de résistance, mais affecte également les artères de conductance, telles que l'aorte. Comme l'aorte présente une hétérogénéité structurelle et fonctionnelle entre les régions thoracique et abdominale, l'HTA entraîne des troubles différentiels, tels que le remodelage pathologique, l'anévrisme ou la dissection. De plus, comme les cellules musculaires lisses (CML) ont diverses origines et propriétés embryologiques, elles peuvent être dysfonctionnelles en raison d'une altération de l'homéostasie mitochondriale dans la biogenèse, la dynamique mitochondriale et la mitophagie.

Nous avons émis l'hypothèse que la perturbation de l'homéostasie mitochondriale avec haplodéficiencia du gène de fusion mitochondriale Opa1 (souris Opa1<sup>+/-</sup>) pourrait perturber le remodelage pathologique de l'aorte dans l'hypertension, avec une différence entre les régions thoracique et abdominale. Nous avons également évalué les facteurs artériels, qui sont impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire et l'homéostasie mitochondriale, par coloration histologique et expression transcriptionnelle et protéique.

Dans l'hypertension, nous avons démontré que les souris Opa1<sup>+/-</sup> étaient dyslipidémiques et présentaient des dépôts lipidiques exclusivement dans l'aorte abdominale surrénale. Ce remodelage hypertensif a induit une augmentation de la fibrose avec le collagène I et III, une augmentation transcriptionnelle du rapport Mmp2/Timp2 et une altération des propriétés contractiles de VSMC. La délétion partielle de la protéine mitochondriale OPA1 n'a pas modifié la biogenèse, la dynamique et la masse mitochondriale, ainsi que la mitophagie, mais a considérablement augmenté l'expression protéique des complexes de la chaîne respiratoire dans l'aorte thoracique et abdominale, démontrant une altération du métabolisme énergétique chez ces souris.

Nos résultats ont démontré pour la première fois, un rôle protecteur différentiel d'OPA1 dans le remodelage pathologique de l'aorte thoracique et abdominale dans l'hypertension artérielle.

# Chapitre II

## Rôle du métabolisme dans l'anévrisme de l'aorte abdominale :

- Étude métabolomique ciblée (**Étude 3**)
- Rôle de l'homéostasie mitochondriale (**Étude 4**)

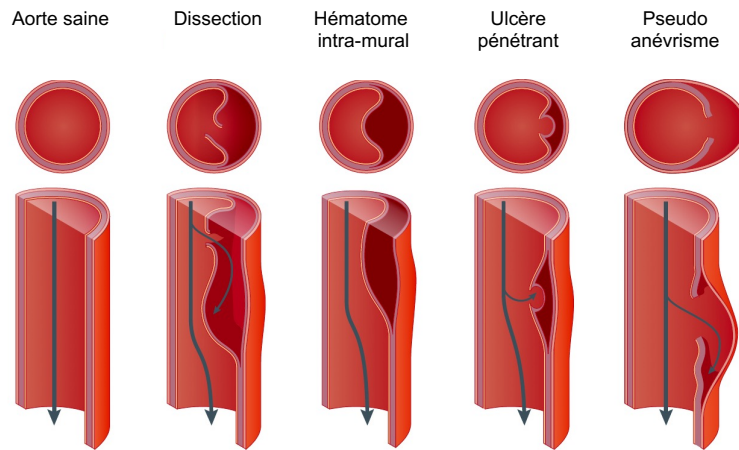
# I. INTRODUCTION

## 1. L'anévrisme aortique

### 1.1. Définitions

L'anévrisme est la seconde maladie la plus répandue dans le monde touchant l'aorte après l'athérosclérose. Elle représente la 15<sup>ème</sup> cause de décès chez des individus de plus de 55 ans et la 19<sup>ème</sup> cause mondiale de décès (Kuzmik, Sang, et Elefteriades 2012). Les anévrismes sont définis anatomiquement comme des dilatations localisées de la paroi artérielle (>50% du diamètre physiologique) et fonctionnellement comme une perte progressive de la capacité de la paroi artérielle à supporter sa charge hémodynamique. De plus, ils sont caractérisés par un amincissement de la média dû à une dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire et une apoptose des CMLs, conduisant à la rupture quelle que soit leur localisation (Michel 2020). L'anévrisme peut être fusiforme, lorsque la dilatation apparaît sur toute la circonférence de l'artère, ou sacculaire, lorsque la dilation est localisée sur une partie seulement. Contrairement aux anévrismes cérébraux, la majorité des anévrismes aortiques sont fusiformes, avec une incidence plus élevée pour les anévrismes de l'aorte abdominale (AAA) (75%) par rapport à l'aorte thoracique (AAT) (25%). De plus, il existe des sous catégories d'anévrisme, comprenant les « vrais » anévrismes, caractérisés par une dilation pariétale impliquant les trois tuniques (intima, media, adventice), et les « faux » ou pseudo-anévrismes, se définissant par la présence d'un hématome entre la média et l'adventice communicant toujours avec la lumière. Bien que la pathologie anévrismale de l'aorte soit communément divisée en anévrisme thoracique ou abdominal par rapport aux atteintes, il peut survenir des lésions impliquant à la fois l'aorte thoracique et abdominale, ainsi que des anévrismes thoraco-abdominaux.

D'autre part, l'aorte peut être sujette à d'autres troubles, comme les syndromes aortiques aigus (SAA), qui englobent la dissection aortique classique, l'hématome intra-mural (HIM), l'ulcère aortique pénétrant, les faux-anévrismes aortique et le traumatisme aortique, affectant la paroi aortique (principalement l'intima et la média). Les SAA se caractérisent par des manifestations cliniques similaires et ont des voies de diagnostic et de gestion communes (Erbel et al. 2014). Cependant, avec l'anévrisme aortique, nous n'évoquerons que la dissection aortique classique, car c'est l'événement catastrophique le plus courant affectant l'aorte, avec une incidence dépassant celle de la rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale dans les populations occidentales (Clouse et al. 2004).



**Figure 32 : Représentation des différents syndromes aortiques**  
(D'après Bossone and Eagle, 2021)

### 1.1.1. L'anévrisme de l'aorte thoracique

Environ 60 % des AAT touchent la racine aortique et/ou l'aorte ascendante, 10 % la crosse aortique, 40 % l'aorte thoracique descendante et 10 % l'aorte thoraco-abdominale (certains anévrismes impliquent plusieurs segments aortiques) (Isselbacher 2005). L'athérosclérose est le facteur de risque le plus répandu pour les AAT de l'aorte thoracique descendante (à l'instar des AAA), tandis que les AAT de l'aorte ascendante sont le plus souvent associés à une maladie du tissu conjonctif (le plus souvent syndrome de Marfan) ou à une bicuspidie (Erbel et al. 2014; Isselbacher 2005). Les TAA familiaux non syndromiques représentent 21% de tous les cas d'AAT (77% ont un mode de transmission autosomique dominant avec une expressivité et une pénétrance variables tels que les gènes *Acta2*, *Tgfb2*, *Myh11*, *Mylk*, *Prkg1*) et surviennent généralement à un âge plus jeune que les TAA sporadiques (57 ans contre 64 ans) (Kuzmik, Sang, et Elefteriades 2012; Isselbacher 2005). Les autres causes d'AAT comprennent le sexe masculin (rapport hommes-femmes de 2:1), les lésions mécaniques (traumatiques), les affections inflammatoires (comme l'artérite à cellules géantes, l'artérite de Takayasu et l'artérite de Behçet) (Hiratzka et al. 2010; Erbel et al. 2014; Isselbacher 2005).

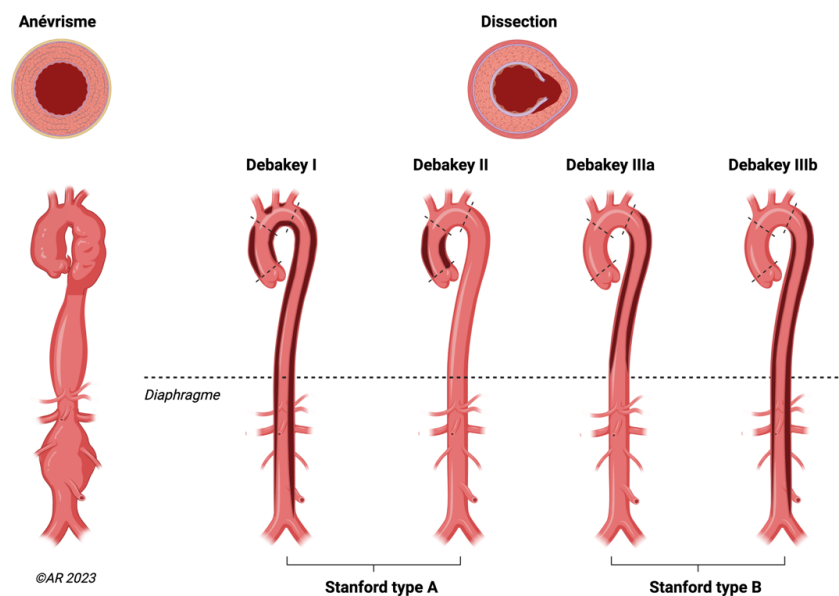
### 1.1.2. L'anévrisme de l'aorte abdominale

L'AAA est une maladie complexe et multifactorielle avec des facteurs de risque génétiques et environnementaux qui se manifestent généralement à un âge avancé (Erbel et al. 2014; Hiratzka et al. 2010). L'aorte abdominale sous-rénale est un site privilégié pour la maladie occlusive athérosclérotique non anévrismale, et l'AAA est souvent associé à l'athérosclérose. Les AAA et la maladie athérotrombotique occlusive partagent plusieurs facteurs de risque, dont le principal, le tabagisme (Kent et al. 2010), puis l'âge avancé (hommes âgés de >55 ans et chez les femmes âgées de >70 ans) (Erbel et al. 2014; Hiratzka et al. 2010; Isselbacher 2005), des antécédents familiaux et le sexe masculin (le rapport hommes-femmes varie de 4:1 à 5:1). L'hypertension artérielle systémique, la dyslipidémie, et l'obésité sont aussi des facteurs de risques (Golledge 2019).

## 2. La dissection aortique

### 2.1. Définitions

Par définition, la dissection aortique (DA) est caractérisée par une déchirure de la couche interne de la paroi aortique, qui permet au sang de pénétrer dans la paroi de l'aorte, créant un nouveau passage, connu sous le nom de « fausse lumière ». La dissection peut être une évolution de l'anévrisme aortique (on parle d'anévrisme disséquant) ou peut-être entièrement indépendante et survenir de manière aiguë (dissection aortique aiguë). La dissection de l'aorte ascendante est généralement plus fréquente que les dissections des autres régions et est observée dans 66% des cas (Hagan et al. 2000). Ceci pourrait s'expliquer par une exposition au jet systolique du ventricule gauche. Afin de différencier les atteintes aortiques, des systèmes de classification prenant en compte l'emplacement de la dissection et/ou l'origine de la déchirure intima ainsi que l'étendue de la dissection ont été mis en place. Les dissections aortiques de type A de Stanford (ou de type I et II de DeBakey) impliquent l'aorte ascendante et nécessitent généralement une chirurgie ouverte rapide, tandis que les dissections de type B de Stanford (ou de type IIIa et IIIb de DeBakey) impliquent l'aorte descendante et abdominale et non l'aorte ascendante, et sont traitées de manière conventionnelle par chirurgie endovasculaire (**Figure 33**) (LeMaire et Russell 2011).



**Figure 33 : Classification de l'anévrisme et de la dissection aortique**

### 2.2. Facteurs de risques

Les facteurs de risque pour la dissection aortique se confondent avec ceux de l'anévrisme. On retrouve les facteurs augmentant le stress pariétal tels que l'hypertension artérielle systémique, l'utilisation de drogues (cocaïne), la coarctation de l'aorte, des blessures traumatiques (accident de la circulation) ; les conditions associées à une média dysfonctionnelle telles que les pathologies syndromiques (Marfan, Loeys-Diez, Ehlers-Danlos de type IV, Turner) et non syndromiques (mutations d'ACTA2, FBN1, MYH11, MYLK, PRKG1, SMAD3, TGFBR1/2) ; la bicuspidie aortique et l'athérosclérose (Bossone et Eagle 2021; LeMaire et Russell 2011).



## A retenir :

La dissection partage les mêmes mécanismes physiopathologiques et protéolytiques que l'anévrisme de l'aorte ascendante ainsi que les mêmes facteurs de risques. Cependant, la dissection est définie comme une **déchirure aigüe** de la structure pariétale, alors que l'anévrisme correspond plutôt à une **dégénérescence chronique de la paroi**.

## 3. Mécanismes physiopathologiques de l'anévrisme et de la dissection aortique

Les anévrismes et dissections de l'aorte thoracique sont principalement reliés à trois étiologies principales : les maladies génétiques héréditaires rares, la bicuspidie de la valve aortique et des formes dégénératives retrouvées chez des patients âgés de plus de 65 ans (Michel, Jondeau, et Milewicz 2018). Cependant, et sans tenir compte de l'étiologie, la biologie de la CML ainsi que la mécanotransduction jouent un rôle déterminant dans le développement de ces pathologies. En effet, on retrouve de manière constante, trois principales mutations, touchant : les composants de la matrice extracellulaire, la voie du TGF $\beta$ , les protéines contractiles de la CML. Ces 3 voies de signalisation impactent directement la physiologie de la CML en contrôlant l'adhésion de cette dernière à la MEC, sur la synthèse des métalloprotéases et de leurs inhibiteurs, sur sa capacité de clairance, sur sa fonction contractile et la mécanotransduction, tenant compte des contraintes imposées à son cyto et nucléosquelette (Milewicz et al. 2017).

Contrairement à l'anévrisme et à la dissection de l'aorte thoracique qui sont causés par des défauts des composants de la MEC ou des CMLs, l'anévrisme de l'aorte abdominale est principalement dû à des lésions causées par la convection des solutés plasmatiques provoquant la formation d'un thrombus intraluminal (ILT) ou caillot pariétal, impliqués dans la dégradation de la MEC et l'apoptose des CMLs, mais est aussi causé par une forte réponse immunitaire adventitielle via le *vasa vasorum*.

### 3.1. Dysfonction endothéliale

Dans l'anévrisme thoracique et abdominal, l'endothélium de la paroi aortique est altéré via une destruction morphologique et fonctionnelle des cellules endothéliales par de multiples mécanismes : lyse de l'élastine et du collagène, apoptose des cellules musculaires lisses, infiltration excessive de cellules inflammatoires avec implication des métalloprotéinases matricielles (MMP), activation des collagénases et stress oxydatif accru, médié par une altération de la biodisponibilité du NO ainsi que par une surexpression de la NADPH oxydase (voir chapitre I) (Siasos et al. 2015). Cette altération de l'endothélium est majoritairement reliée à une dysfonction de la eNOS et à son découplage, diminuant la synthèse de NO et donc sa biodisponibilité. Le découplage de la eNOS est déterminé par son cofacteur, la tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>), dont sa production est médiée par deux enzymes clés, la GTP cyclohydroxylase (GCH1), et la dihydrofolate reductase (DHFR). Il a été démontré que le modèle murin *hph1*, comportant une déficience en BH<sub>4</sub> via une mutation de la CGH1, était caractérisé par un découplage de la eNOS et une dysfonction endothéliale, augmentant le risque de développer un anévrisme de l'aorte abdominale lors d'une infusion prolongée d'angiotensine II (L. Gao et al. 2012).

Sur 30 patients présentant un anévrisme thoracique (dont 13 présentant une valve bicuspide) Malashicheva et son équipe ont démontré qu'il existait une relation entre la dysfonction endothéliale et l'altération des CML (Malashicheva et al. 2016). Les CMLs des anévrismes thoraciques présentaient une diminution d'expression des protéines clés comme la SMA et SM22 $\alpha$ , au niveau transcriptionnel et protéique. Les cellules endothéliales provenant de ces anévrismes ont aussi présenté une diminution de leurs marqueurs spécifiques (CD31, vWF et cadhérine endothéliale vasculaire). Ils en ont conclu que ces cellules étaient dans

un état moins différencié comparé aux CMLs d'une artère saine. Ces observations sont en accord avec d'autres résultats démontrant que la cellule endothéliale influence la différenciation et la fonction des CMLs (Lin et Lilly 2014). De plus, les changements dans la cellule endothéliale pourraient contribuer au défaut structural de la paroi aortique, physiologiquement médié par les CMLs. Cependant à l'heure actuelle, peu d'études ont été réalisées sur le rôle des cellules endothéliales et plus particulièrement des cils primaires dans la mécanotransduction physiopathologique de l'anévrisme aortique.

### 3.2. Dysfonction des cellules musculaires lisses

La média de l'aorte est principalement composée de cellules musculaires lisses, alignées de manière circonférentielle et espacées par de fines couches de fibres élastiques (**Figure 4**). Les cellules musculaires lisses ne sont pas des cellules entièrement différenciées. Elles possèdent à la fois des phénotypes sécrétoires et contractiles et peuvent alterner entre des états quiescent, contractile et prolifératif (Raines et Ross 1993; Karnik et al. 2003; Lagna et al. 2007; G. K. Owens, Kumar, et Wamhoff 2004). Les contractions des CML dépendent de l'interaction entre les chaînes d' $\alpha$ -actine et de  $\beta$ -myosine. Les complexes actine-myosine dans le cytoplasme sont ancrés dans la membrane plasmique grâce à des protéines comme la taline, vinculine, alpha actinine et la filamine A. La contraction cellulaire est le résultat d'un changement dans la structure de la cellule, dans la migration et l'alignement des différents éléments, dont tout ceci module l'homéostasie du vaisseau. Les CMLs possèdent aussi des propriétés sécrétoires qui permettent de synthétiser et de réparer la matrice extra-cellulaire, assurant le maintien de l'architecture pariétale (collagène, élastine, fibrilline, fibuline). Ces fonctions sécrétoires répondent à différents stimuli intracellulaires biochimiques comme le TGF $\beta$ 1 (*transforming growth factor beta 1*), mais aussi à des stimulations mécaniques comme l'étirement du cytosquelette et du nucléosquelette (Milewicz et al. 2017). Brièvement, le cytosquelette est un réseau dynamique de filaments protéiques et de tubules qui maintient la forme cellulaire, favorise le mouvement et facilite le transport intracellulaire. Il se compose de microfilaments, de filaments intermédiaires et de microtubules. En revanche, le nucléosquelette est une structure au sein du noyau cellulaire, comprenant des protéines telles que les lamines qui assurent un soutien structural à l'enveloppe nucléaire et régulent l'organisation de la chromatine ainsi que l'expression génique. Cette structure interne maintient la stabilité nucléaire, tandis que les protéines du complexe de pores nucléaires et les protéines associées à la chromatine jouent des rôles dans l'intégrité nucléaire et l'organisation de l'ADN. Le cytosquelette et le nucléosquelette sont tous deux essentiels à la structure et à la fonction des cellules eucaryotes, avec des composants protéiques distincts assurant leurs rôles respectifs dans différentes parties de la cellule. Les CMLs peuvent interagir directement avec les composants de la matrice extracellulaire grâce aux intégrines, à des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et des familles de récepteurs de domaine discoïdine (Berrier et Yamada 2007; N. Wang, Butler, et Ingber 1993; Luo, Carman, et Springer 2007). Ce complexe cytosquelette-récepteur cellulaire-MEC régule la fonction et l'homéostasie de la paroi artérielle. Les CMLs peuvent transformer ces stimuli mécaniques et réponses biochimiques (mécanotransduction), menant à des cascades de réponses intracellulaires (réarrangement du cytosquelette) et à des changements extracellulaires (synthèse, alignement et réparation des composants de la MEC), qui peuvent à leur tour communiquer au sein de la cellule.

#### 3.2.1. Mort cellulaire des CMLs et sénescence

##### a) Apoptose

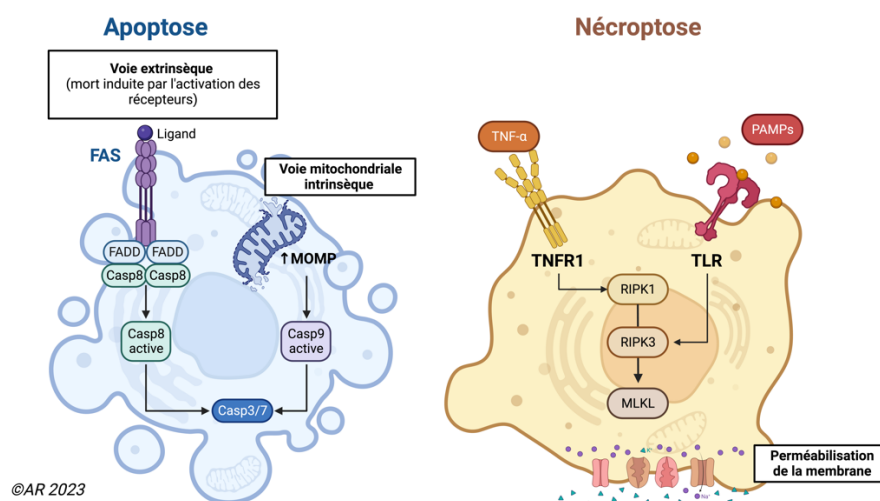
La diminution du nombre des CMLs dans la média due à l'apoptose est une caractéristique précoce du développement de l'anévrisme aortique. Cette diminution affaiblit la paroi et limite la capacité de synthèse des constituants de la matrice par les CMLs, essentielle à la régénération de la matrice extracellulaire (López-

Candales et al. 1997). Une augmentation de l'apoptose des CMLs dans les tissus d'anévrisme de l'aorte abdominale a été décrite dans plusieurs études, tant sur l'homme (Jian Zhang et al. 2003) que sur des modèles murins (Yamanouchi et al. 2012). L'infiltration des cellules immunitaires au sein de la média contribue à l'apoptose des CMLs en sécrétant diverses cytokines pro-inflammatoires. En effet, une cytokine occupant une place importante dans ce processus est MCP1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), provoquant un chimiotactisme des monocytes par effet paracrine, augmentant *in fine* la réponse inflammatoire (Qing Wang et al. 2015). De plus, différentes études ont relevé l'implication du stress oxydatif chez le rat (Sigala et al. 2005) mais aussi du stress du réticulum endoplasmique dans l'apoptose des CMLs chez la souris (Ni et al. 2018). Chez l'Homme, le stress du réticulum endoplasmique et l'infiltration des cellules immunitaires sont impliqués dans le développement de l'anévrisme de l'aorte thoracique et de la dissection. Les CMLs isolées de l'aorte thoracique et exposées au stress oxydatif présentent des traits pro-apoptotiques, tels que la fragmentation de l'ADN, le rétrécissement cellulaire, la formation de « bulles » membranaires et la compaction de la chromatine, indiquant que le stress oxydatif contribue à l'activation de l'apoptose des CMLs dans l'aorte thoracique (Acilan et al. 2012; Adiguzel et al. 2014).

## b) Nécroptose

En plus de l'apoptose et de la nécrose, il a été démontré que la nécroptose des CMLs était impliquée dans l'anévrisme de l'aorte abdominale (Qing Wang et al. 2015). Ce processus, contrairement à l'apoptose qui est un mécanisme passif et rapide faisant intervenir les acteurs de l'immunité, n'implique pas les caspases et induit généralement une inflammation locale et sévère. La nécroptose est une forme spécifique de nécrose, qui contrairement à elle, est programmée.

Le complexe formé par la sérine/thréonine-protéine kinase 3 (RIPK3) interagissant avec les récepteurs et une kinase appelée RIPK1 (ou nécrosome) a été identifié comme étant l'initiateur clé de la nécroptose (Newton 2015). Ce processus est poursuivi par l'activation signalétique de MLKL (*Mixed lineage kinase domain-like pseudokinase*) et de CaMKII (*Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*) en aval (T. Zhou et al. 2021) favorisant ainsi le relargage de DAMPs (ATP, ADNmt) et agrémentant l'inflammation (Leng et al. 2021). Le KO de RIPK3 a diminué l'infiltration des cytokines pro-inflammatoires et diminué la tendance des macrophages à se transformer en cellules spumeuses dans le cadre de l'athérosclérose (Leng et al. 2021). Ces études révèlent l'application potentielle des inhibiteurs de la nécroptose (RIPK1/3 et MLKL) dans le traitement de l'anévrisme aortique (Qing Wang et al. 2015).



**Figure 34 : Représentation des différents acteurs de l'apoptose et de la nécroptose (Adapté de Ketelut-Carneiro 1 and Fitzgerald, 2022)**

*FADD*: Fas-Associated protein with Death Domain ; *MOMP* : perméabilisation de la membrane mitochondriale externe ; *PAMP* : Pathogen Associated Molecular Patterns ; *TNFR1* : récepteur  $TNF\alpha$  ; *TLR* : Récepteur type Toll ; *RIPK1* : Receptor-interacting protein kinase 1 ; *RIPK3* : Receptor-interacting protein kinase 3 ; *MLKL* : Mixed Lineage Kinase Domain Like Pseudokinase

### c) Autophagie

L'autophagie est un processus évolutif conservé par les cellules pour éliminer les protéines et les organites indésirables. Une altération de l'autophagie intracellulaire peut entraîner un stress du réticulum endoplasmique, une inflammation et potentiellement la mort cellulaire (Osonoi et al. 2018). En réponse à l'augmentation du stress oxydant et de l'inflammation, l'autophagie est activée dans les CMLs dans l'anévrisme aortique. Il a été constaté une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'autophagie dont *Atg7* dans les tissus anévrismaux humains de l'aorte abdominale (Y.-H. Zheng et al. 2012). A partir de ces observations, une étude a été réalisée sur un modèle murin *Atg7*<sup>-/-</sup>. En condition de dyslipidémie et d'hypertension artérielle chronique et sévère avec l'administration d'angiotensine II, la délétion de ce gène préviendrait le développement de l'anévrisme de l'aorte abdominale en inhibant l'autophagie des cellules musculaires lisses (Mochida et al. 2021; J. Guo et al. 2021). Une autre étude a démontré que la délétion d'*Atg7* spécifique des CMLs n'entraînait pas un taux plus élevé de dissection d'AAA chez les souris traitées à l'angiotensine II que chez les souris *ApoE*<sup>-/-</sup> témoins (Ramadan et al. 2018). En revanche, une étude précédente a démontré que la suppression d'*Atg5* spécifique des CMLs favorisait la formation d'AAA chez les souris traitées à l'angiotensine II avec une inhibition de l'expression du TGF- $\beta$  en augmentant la mort des CMLs (Clément et al. 2019).

### d) Sénescence

Le risque de développer un anévrisme aortique augmente significativement avec l'âge, indiquant que cette pathologie serait liée au vieillissement (Bossone et Eagle 2021). Parmi toutes les atteintes physiologiques qu'engendrent le vieillissement, on retrouve le processus de sénescence, qui se traduit par un arrêt des fonctions cellulaires. En l'occurrence, au niveau vasculaire, la sénescence des CMLs inclut des dommages à l'ADN, un raccourcissement des télomères, des changements épigénétiques, une perte de protéostase (synthèse, repliement et dégradation des protéines), une détection anormale des nutriments et une dysfonction mitochondriale (Uryga et Bennett 2016). Aussi, des études ont démontré que la sénescence des CMLs serait impliquée dans le développement de l'anévrisme aortique.

En effet, il a été observé que l'expression des sirtuines (protéines déacétylases « anti-vieillesse »), en particulier la sirtuine1, était diminuée dans les échantillons d'AAA humains (Grabowska, Sikora, et Bielak-Zmijewska 2017; H.-Z. Chen et al. 2016). De plus, la délétion de *Sirt1* au niveau des cellules musculaires lisses dans un modèle murin d'AAA (avec administration d'angiotensine II et de  $CaCl_2$ ) a diminué significativement le développement de l'anévrisme de l'aorte abdominale via l'inhibition des voies p21 et du NF $\kappa$ B (facteur nucléaire kappa B), démontrant ainsi l'implication de la sirtuine 1 dans la formation d'AAA (H.-Z. Chen et al. 2016).

Une autre étude a démontré que les CMLs présentaient une sénescence accrue dans l'aorte abdominale anévrismale chez l'Homme, par rapport au tissu aortique sain provenant de donneurs témoins. L'expression de miR-199a-5p était augmentée et aggravait la sénescence des CMLs en réprimant la transcription de *Sirt1* (voir ci-dessous pour les régulations épigénétiques) (Tao et al. 2021). Ces études indiquent que les CMLs issues de patients âgés sont plus sensibles aux stimuli pathologiques, entraînant un risque accru de développer un anévrisme aortique.

### 3.2.2. Switch phénotypique et reprogrammation des CMLs

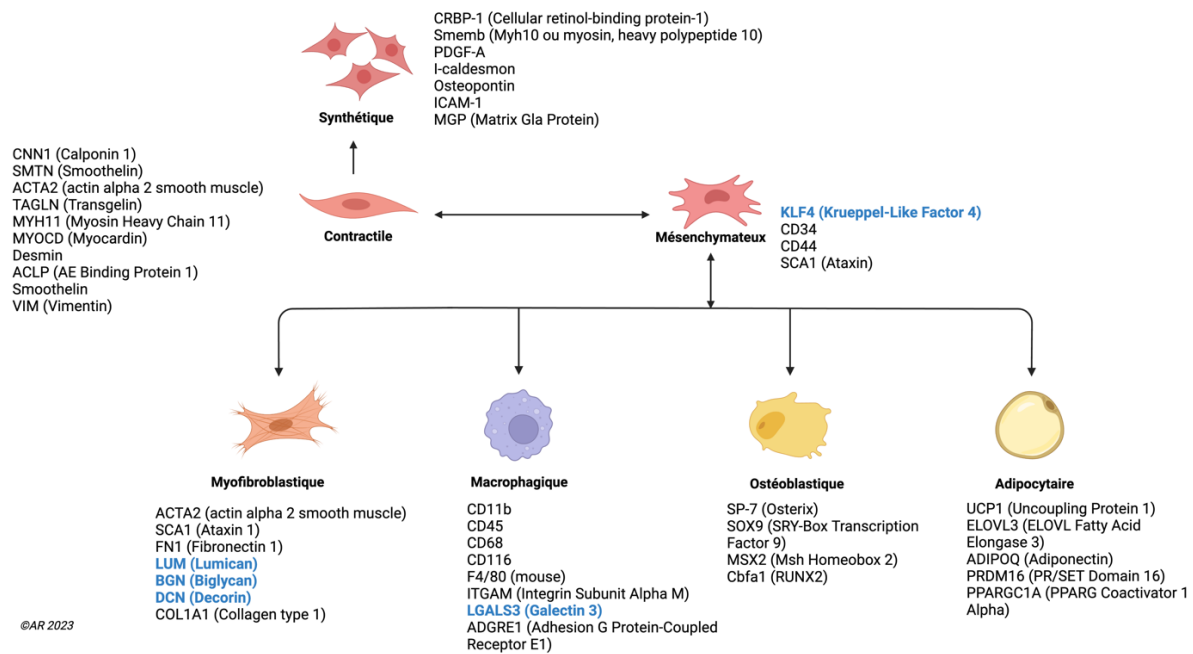
#### a) Les phénotypes contractile et prolifératif

Dans une paroi artérielle saine, les CMLs sont considérées comme contractiles car elles maintiennent le tonus vasculaire et restent plutôt au repos. Comme mentionné ci-dessus, les CMLs peuvent s'adapter aux stimuli environnementaux et aux stress mécaniques en raison de leur plasticité, pouvant basculer entre un phénotype contractile et un phénotype synthétique, sécrétoire et prolifératif (Gurung et al. 2020) : c'est le switch phénotypique.

Le maintien du phénotype contractile est assuré par la transcription des gènes de la contraction des CMLs (transgéline (TAGLN), calponine 1 (CNN1) et actine alpha 2 du muscle lisse (ACTA2)), principalement contrôlée par la myocardine avec le facteur de réponse sérique (SRF) (Kansakar et al. 2021). A l'inverse, le facteur de type Krüppel 4 (KLF4) est un facteur de transcription critique favorisant le switch phénotypique des CMLs du phénotype contractile vers un phénotype mésenchymateux via plusieurs mécanismes, notamment en se liant directement aux éléments transcriptionnels répresseurs et en inhibant la liaison du SRF (Serum response factor) aux boîtes CArG au niveau du promoteur du gène cible (Shankman et al. 2015; Alencar et al. 2020; P.-Y. Chen et al. 2020). En effet, les séquences CArG, de consensus CC(A/T)6GG, sont présentes dans les régions régulatrices des gènes répondant aux facteurs de croissance, telle que la protéine SRF.

Associée à KLF4, la régulation épigénétique et le remodelage de la chromatine participent au switch phénotypique des CMLs (**Figure 35**) (Spin, Maegdefessel, et Tsao 2012; Petsophonsakul et al. 2019). En effet, le traitement des CMLs avec des stimuli dédifférenciant (facteur de croissance dérivé des plaquettes, blessure, phospholipides oxydés) supprime les modifications des histones, conduisant à la suppression transcriptionnelle de ces gènes contractiles des CMLs (Spin, Maegdefessel, et Tsao 2012).

Le déséquilibre dans le changement phénotypique des CMLs peut contribuer à plusieurs processus pathologiques provoquant des maladies cardiovasculaires, dont l'anévrisme aortique et la dissection (Frismantene et al. 2018). Lors de ces pathologies, les CMLs passent d'un phénotype contractile vers un phénotype sécrétoire et prolifératif, augmentant la production d'enzymes protéolytiques comme les MMP (voir ci-dessous), dégradant la matrice extracellulaire, ce qui facilite le détachement des CMLs à la MEC et augmente leur migration ainsi que leur apoptose.



**Figure 35 : Représentation des divers phénotypes des cellules musculaires lisses et de leur marqueurs respectifs (D’après Yap et al., 2021 et Rensen et al., 2007)**

Ce switch phénotypique a été relevé sur des tissus humains et murins provenant d’anévrisme de l’aorte thoracique, abdominale ainsi que de dissection (Ailawadi et al. 2009; Farrell et al. 2019; Lai, Chang, Lee, et al. 2020). Le switch phénotypique a lieu au début du développement de l’anévrisme. Ce processus est caractérisé par une réduction des protéines contractiles spécifiques aux CML, telles que SM22 $\alpha$  ou transgelin (TAGLN) et l’alpha actine (ACTA2) dans les tissus aortiques anévrismaux thoraciques et abdominaux. Dans l’anévrisme de l’aorte thoracique, la chaîne lourde 2 de la myosine du muscle lisse (SM-MHC-2), la smootheline, la calponine (CNN1) et la vimentine ont également été réduites (Forte et al. 2013; Malashicheva et al. 2016). En revanche, l’expression de l’ostéopontine (marqueur des CML synthétiques) est augmentée dans les tissus anévrismaux et disséquants de l’aorte thoracique (Meng et al. 2014; J. Zhang et al. 2013; An et al. 2017). La HSP90 (*Heat shock protein*) est régulée à la hausse en réponse au stress cellulaire dans le tissu disséquant chez l’Homme, et l’inhibition de cette protéine dans un modèle murin a un effet protecteur sur la formation de dissection en supprimant le switch phénotypique des CMLs (Z. Zhao et al. 2019).

Diverses analyses du transcriptome à l’échelle cellulaire (Single cell RNAseq ou scRNA-seq) ont confirmé que les CMLs contractiles sont le type cellulaire le plus important dans la paroi du vaisseau sain (Pedroza et al. 2020; Depuydt et al. 2020; H. Pan et al. 2020). Cependant, d’autres populations de CMLs ont été identifiées avec des profils d’expression transcriptionnels distincts du phénotype contractile ou prolifératif (tableau et figure ci-dessous). Les phénotypes des CMLs différents du type contractile sont souvent décrits comme des CMLs dans un état intermédiaire (Wirka et al. 2019; H. Pan et al. 2020), comprenant des marqueurs de type mésenchymateux et de type fibroblaste, mais aussi de type macrophagique ou ostéogénique (Chattopadhyay et al. 2021).



**Tableau 1 : Liste des différents phénotypes des cellules musculaires lisses observés lors d'analyse en Single Cell RNAseq.**

Espèce	Modèle de pathologie	Tissu	Phénotype de la CML	Référence
Souris (ApoE <sup>-/-</sup> ; Myh11CreERT2;mT/mG/f;Tgfr2f/f)	Plaques athérosclérotiques et anévrisme	Aorte ascendante	Contractile, mésenchymateux, fibroblaste, macrophage, ostéogénique, adipocytaire	(P.-Y. Chen et al. 2020)
Mouse (Fbn1-C1041G/+)	Anévrisme de l'aorte du syndrome de Marfan	Racine aortique et aorte ascendante	Contractile, fibroblaste	(Pedroza et al. 2020)
Souris (C57BL/6J)	Anévrisme de l'aorte	Aorte abdominale sous-rénale	Contractile, mésenchymateux, macrophage	(G. Zhao et al. 2021)
	Sain (Myh11-CreERT2/Confetti)	Aorte thoracique ascendante et descendante	Ly6a/Scal+CML, avec expression sous-régulée des gènes contractiles et expression surrégulée des gènes liés à l'inflammation et des facteurs de croissance	(Dobnikar et al. 2018)
	Anévrisme de l'aorte (souris traitées avec de l'élastase pendant 7 ou 14 jours)	Aorte abdominale sous-rénale	Contractile et quiescent, contractile et prolifératif	(G. Zhao et al. 2021)
Humain	Anévrisme de l'aorte	Aorte ascendante	Contractile, mésenchymateux, fibroblaste	(Yanning Li et al. 2020)
Humain (Fbn1c.7988G>A)	Anévrisme de l'aorte du syndrome de Marfan		Contractile, fibroblaste	(Pedroza et al. 2020)

## b) Les CMLs mésenchymateuses

Une CML mésenchymateuse se caractérise par sa capacité à proliférer, à s'auto-renouveler et est marquée par une expression réduite des protéines contractiles. Ce phénotype est similaire à celui des cellules souches mésenchymateuses, qui sont définies comme des cellules stromales qui ont la capacité de se différencier en plusieurs lignées (Shankman et al. 2015; Uccelli, Moretta, et Pistoia 2008). La dédifférenciation des CMLs d'un phénotype contractile vers le phénotype mésenchymateux est entraînée par des stimuli externes qui induisent une réparation et/ou une prolifération. Un facteur clé d'initiation de ce changement phénotypique est le facteur de transcription KLF4 (Shankman et al. 2015; C. Wang et al. 2008), qui régule la prolifération et la dédifférenciation cellulaire.

Pour prévenir ou inverser la transition phénotypique vers des CMLs mésenchymateuses, l'expression de KLF4 peut être supprimée par le TGF- $\beta$  ou miR-143/145 pour maintenir le phénotype contractile (Vacante et al. 2019; Davis-Dusenbery et al. 2011; N. Xu et al. 2009). En effet, le traitement des CMLs mésenchymateuses avec du TGF- $\beta$  pendant 3 jours augmente l'expression d'ACTA2, indiquant l'adoption d'un phénotype plus contractile (H. Pan et al. 2020).

## c) Les CMLs myofibroblastiques

Les fibroblastes sont des cellules qui sont responsables de la production et de la modification des protéines de la matrice extracellulaire, telles que les collagènes et la fibronectine (D'Urso et Kurniawan 2020). En réponse à une blessure, les fibroblastes peuvent se transformer en myofibroblastes, qui génèrent du tissu cicatriciel riche en collagène (D'Urso et Kurniawan 2020). La plupart des études en scRNAseq ont rapporté que les CMLs pouvaient avoir un phénotype de type fibroblaste (**Tableau 3**). Généralement, ce



phénotype est observé à la suite d'une lésion vasculaire, comme lors de l'athérosclérose ou lors de la formation d'un anévrisme aortique. Ce phénotype est également appelé CML de type myofibroblaste ou fibromyocytes (Baum et Duffy 2011).

Les CMLs de type fibroblaste expriment l'actine alpha 2 (ACTA2), un marqueur lymphocytaire (LY6A) et les marqueurs fibroblastiques lumican (LUM), biglycan (BGN) et décorine (DCN). Les cellules présentent des niveaux considérablement réduits de marqueurs contractiles (TAGLN, CNN1) par rapport aux CMLs contractiles (Wirka et al. 2019; Medley et al. 2020). Les CMLs passant d'un phénotype contractile à un phénotype de type fibroblaste a été observé dans l'anévrisme de l'aorte thoracique chez un modèle murin du syndrome de Marfan (Pedroza et al. 2020). Chez ces souris, il a été relevé une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans l'adhésion, l'organisation de la MEC ainsi que la prolifération cellulaire et le dépôt de collagène, caractéristiques de la pathologie anévrismale.

De nombreuses CMLs de type fibroblaste proviennent du pool mésenchymateux des CMLs, bien qu'il soit difficile de distinguer ces phénotypes (Bruijn et al. 2020). Il n'est pas clair non plus si tous les CMLs de type fibroblaste passent par le phénotype de type mésenchymateux. Par conséquent, il ne peut être conclu que les CMLs de type fibroblaste font partie des CMLs de type mésenchymateux ou d'un type cellulaire entièrement distinct sans recherches supplémentaires.

#### d) Les CMLs macrophagiques

Les macrophages jouent un rôle central à tous les stades de l'inflammation et de la guérison et recrutent d'autres cellules immunitaires pour initier une réponse immunitaire appropriée afin d'éliminer les débris et les agents pathogènes (Oishi et Manabe 2018). Les CMLs de type macrophage sont généralement indiquées par l'expression de Galectin 3 (LGALS3) et de marqueurs macrophages classiques tels que CD11b, CD45, CD68, CD116 et F4/80 (pour les macrophages murins) (Wolf et Hunziker 2020). Le switch phénotypique vers des CMLs de type macrophage implique également la signalisation KLF4 (Shankman et al. 2015). Les CMLs de type macrophage jouent un rôle important dans l'homéostasie et l'efférocytose des tissus vasculaires (Vengrenyuk et al. 2015). Elles présentent non seulement une phagocytose, mais participent également activement à l'interaction avec les cellules immunitaires et les initient à migrer dans la paroi aortique par chimiotactisme.

#### e) Les CMLs ostéoblastiques

Les anévrismes de l'aorte provoquent et présentent une calcification artérielle caractérisée par le dépôt de phosphate de calcium, qui est apparente au niveau de la média et de l'intima (Petsophonsakul et al. 2019; Durham et al. 2018). Des facteurs tels que des taux élevés de calcium et de phosphore dans le sang pourraient stimuler la conversion du phénotype contractile des CMLs en phénotype ostéoblastique, où ces cellules possèdent une capacité de liaison au calcium et la capacité de produire une MEC de type ostéoblastique (Schurgers et al. 2018).

Le phénotype des CMLs de type ostéoblastique est caractérisé par une perte de marqueurs contractiles (SM22 $\alpha$  et ACTA2) et une augmentation des marqueurs de calcification, tels que les facteurs de transcription ostéogéniques MSX2 (Msh Homeobox2), Cbfa1 (facteur de liaison au noyau  $\alpha$ -1, également connu sous le nom de RUNX2) et Sp7 (Osterix), ainsi que le facteur de transcription chondrogène SOX9 (Dobnikar et al. 2018; Durham et al. 2018; Voelkl et al. 2019; Yoshida et al. 2012). D'autres marqueurs tels que l'ostéopontine, l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline, le collagène II et le collagène X ont également été signalés comme marqueurs de ce phénotype (Durham et al. 2018; Tyson et al. 2003).

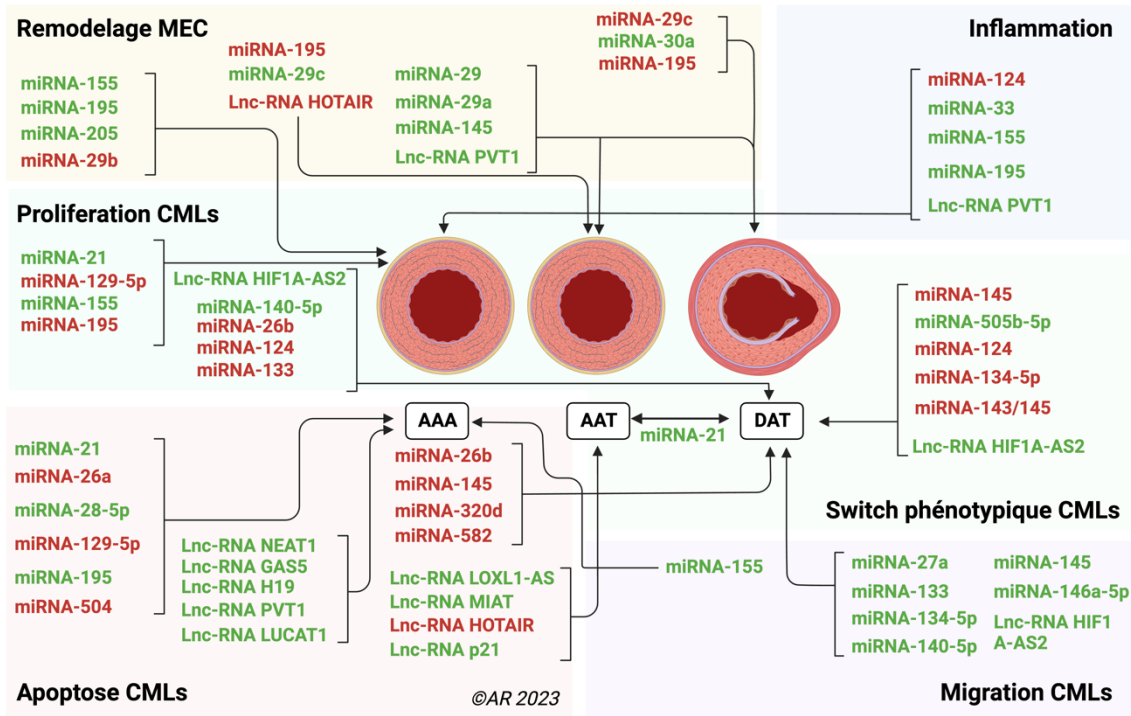
## f) Les CMLs adipocytaires

Un phénotype de CML de type adipocytaire n'a été décrit que dans une seule étude de scRNAseq (P.-Y. Chen et al. 2020). Cela peut indiquer qu'il existe une barrière plus élevée pour la différenciation vers une CML de type adipocytaire (Rauch et al. 2019) ou que les indices pour induire ce phénotype ne sont pas répandus dans les tissus athérosclérotiques et anévrismaux. Les CMLs de type adipocytaire expriment le marqueur adipocytaire beige UCP1, ainsi que le coactivateur PPARGC1A de PPAR  $\gamma$ , de TMEM26 (Transmembrane Protein 26), de PRDM16 (PR domain containing 16)(Long et al. 2014), et de TRPV1(transient receptor potential vanilloid type 1) (Shamsi et al. 2021). Après une exposition au froid de 7 jours, ces cellules sont capables de mûrir davantage pour devenir une CML de type adipocyte brun exprimant UCP1, l'adiponectine (ADIPOQ), CIDEA (Cell Death Inducing DFFA Like Effector A) et la iodothyronine déiodinase 2 (DIO2) (Shamsi et al. 2021). La conversion des CMLs contractiles en CMLs de type adipocytaire à l'intérieur de la paroi du vaisseau n'est probablement pas sans conséquences, mais ce phénotype reste peu étudié.

### 3.2.3. Régulation épigénétique des CMLs

En plus du génome nucléaire et mitochondrial, des médiateurs endogènes sont capables de réguler l'expression des gènes sans changer la séquence d'ADN, on parle d'épigénome. L'épigénétique fait référence aux mécanismes de régulation de l'expression des gènes par des mécanismes de méthylation de l'ADN, par la modification des histones et des ARN non codant (ARNnc). En effet, ces ARNnc sont de puissants régulateurs de divers aspects de la fonction cellulaire et seraient impliqués dans la progression de la pathologie anévrismale, notamment dans la modulation du switch phénotypique des CMLs mais aussi dans leur prolifération, leur apoptose, leur capacité de prolifération, ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire (Vidigal et Ventura 2015). En général, ils sont classés sur la base d'une taille de coupure arbitraire de 200 nucléotides (nt), en groupes séparés de petits ARNnc (<200 nt) (miRNA) et de longs ARN non codants (>200nt) (LncARN).

Les microARN (miARN) sont des petits ARNnc mesurant ~22 nt et constituent le groupe le plus étudié, principalement au niveau de la cellule musculaire lisse (Rombouts et al. 2022). En effet, ils seraient impliqués dans la pathogenèse de l'anévrisme aortique et de la dissection, en modulant différentes fonctions des CMLs, à l'instar des LncARN, où cependant leur fonction est moins bien comprise. Les différentes implications de ces miARN ainsi que des LncARN sont résumées figure ci-dessous (Maegdefessel, Azuma, Toh, Deng, et al. 2012; Peng et al. 2018; Yue et al. 2020; Y. Zhang et al. 2016; Liang et al. 2017; Cao et al. 2017; Z. Zhang et al. 2018; X. Ma et al. 2018; C. Y. T. Chan et al. 2017; Maegdefessel et al. 2014; Nakao et al. 2017; Pei et al. 2015; P. Yang et al. 2020; W. Huang et al. 2020; T. Li et al. 2019; Y. Tang et al. 2017; Ying Wang et al. 2019; M. Zhang et Wang 2019; Y. Sun et al. 2019; R. Ma et al., s. d.; Xue et al. 2019; Y. Yu et al. 2017; X. Huang et al. 2018; Cai et al. 2020; X. He et al. 2019; Daniel Y. Li et al. 2018; Z. Zhang et al. 2019; Q. Xia et al. 2020, 1; Tian et al. 2020; Ben Huang et al. 2019; Shiyuan Chen et al. 2019; X. Guo et al. 2017; Hu et al. 2019; Cech et Steitz 2014; Tollefsbol 2018; J. A. Jones et al. 2011; Liao et al. 2011; Boon et al. 2011; Maegdefessel, Azuma, Toh, Merk, et al. 2012; Licholai et al. 2016; Goliopoulou et al. 2022; K. Zhang et al. 2022; Qiu et al. 2021; W. Wang et al. 2021; Q. Ma et al. 2021) (**Figure 36**).



**Figure 36 : Régulation épigénétique des cellules musculaires lisses observée lors des anévrismes de l'aorte thoracique (AAT), abdominale (AAA) et lors de la dissection aortique thoracique (DAT).** En vert et en rouge sont représentées l'augmentation et la diminution des acteurs épigénétiques, de manière respective. MEC : matrice extracellulaire

### 3.3. Remodelage de la matrice extracellulaire

Quelle que soit sa localisation, la pathologie anévrismale de l'aorte est définie par une altération d'un ou de plusieurs des constituants de la matrice extracellulaire. Ses constituants sont des biopolymères qui définissent les principales caractéristiques structurales et fonctionnelles de la paroi artérielle, tant au niveau des artères de conductance que des artères musculaires de résistance. La MEC est composée d'un réseau de différentes protéines macrofibrillaires renforcées par des liaisons covalentes de desmosines/isodesmosines grâce à la lysine-oxydase, impliquant principalement l'élastine et les collagènes, ainsi que des protéoglycanes et d'autres protéines de structure (Duque Lasio et Kozel 2018).

#### 3.3.1. Le collagène

Il existe différents types de collagènes. Les plus abondants au sein de la paroi aortique sont le type I et III, ainsi que le type IV composant la membrane basale de l'intima (van der Rest et Garrone 1991). Les types I et III sont présents dans la média et l'adventice et confèrent une force de tension et une rigidité à l'aorte. Cette force de tension et rigidité est médiée par la réticulation des fibres de collagènes par la famille des lysyl oxydase (LOX1-4), constitués d'amines oxydases liant le cuivre (Al-U'datt, Allen, et Nattel 2019). Ces enzymes, recrutées notamment par la fibuline-4, oxydent les groupes amines de la lysine et de l'hydroxylysine dans l'élastine et le collagène en aldéhydes hautement réactifs, qui réagissent ensuite spontanément pour former une variété de réticulations inter et intra-chaînes (Lee et al. 2019). Des études suggèrent que les mutations faux-sens à la position p.Met292Arg, p.Met298Arg, p.Ser280Arg et p.Ser348Arg

des LOX sont associées à la dilatation aortique, à l'anévrisme et à la dissection de l'aorte thoracique chez l'homme (Lee et al. 2019; D. Guo et al. 2016; Lee et al. 2016), démontrant la nécessité d'une réticulation adéquate du collagène et de l'élastine pour maintenir l'homéostasie pariétale.

En plus de ces rôles mécaniques, le collagène possède divers rôles signalétiques, comme l'activation de cascades intracellulaires régulant l'adhésion et la prolifération cellulaire par des liaisons aux récepteurs à membrane plasmique, comme les intégrines (Pozzi et al. 1998). Le collagène peut avoir aussi une fonction de réservoir pour des facteurs solubles, comme l'interleukine 2 et réguler ainsi leur activité locale (Somasundaram et al. 2000). Des mutations de ces deux types de collagène ont des conséquences tant structurelles que fonctionnelles sur l'homéostasie vasculaire. Des mutations du gène *Col3a1* codant pour le collagène de type III sont associées au syndrome vasculaire de type IV d'Ehlers-Danlos, maladie caractérisée par la présence d'anévrisme de l'aorte thoracique (Pepin et al. 2000; Germain 2007).

Concernant le collagène de type IV (COL4A1/A2), il a été démontré qu'il était abondant dans la paroi artérielle, et plusieurs éléments indiquent un rôle protecteur du COL4A1/A2 dans le développement des anévrismes de l'aorte abdominale. A l'aide de modèles murins hétérozygotes *Col4a1/a2* (*Col4a1/a2*<sup>+/-</sup>, fond 129Svj) et de tissus humains d'AAA, des chercheurs ont démontré qu'une déficience partielle en *Col4a1/a2* augmentait la formation de ces anévrismes via une réduction significative des composants de la membrane basale et des protéines contractiles des CMLs, suggérant un effet central de la membrane basale dans le maintien du phénotype contractile des CMLs. En définitive, COL4A1/A2 agirait comme un régulateur du phénotype des CMLs et serait un facteur protecteur dans la formation d'AAA (Steffensen et al. 2021).

### 3.3.2. L'élastine

L'élastine est la protéine extracellulaire la plus abondante de la paroi aortique. Elle est synthétisée par les cellules musculaires lisses de la média suite à un stress mécanique provoqué par le débit ou la pression artérielle, et sécrétée en tant que précurseur soluble (tropoélastine) et réticulée par les lysyl oxydases (voir ci-dessus) (Al-U' datt, Allen, et Nattel 2019; Lee et al. 2019). Elle est stabilisée par des liaisons croisées sur une matrice microfibrillaire préexistante constituée de fibrillines et de glycoprotéines associées aux microfibrilles, formant un réseau de fibres d'élastine et conférant à l'aorte sa propriété de compliance (Arteaga-Solis, Gayraud, et Ramirez 2000).

En plus de son rôle structurel, l'élastine possède un rôle actif dans la régulation des composants de la paroi artérielle. A l'instar du collagène, elle peut interagir directement avec les cellules musculaires lisses via les intégrines et des *elastin-binding protein* pour réguler l'organisation de l'actine du cytosquelette et limiter la prolifération et la migration cellulaire (Karnik et al. 2003).

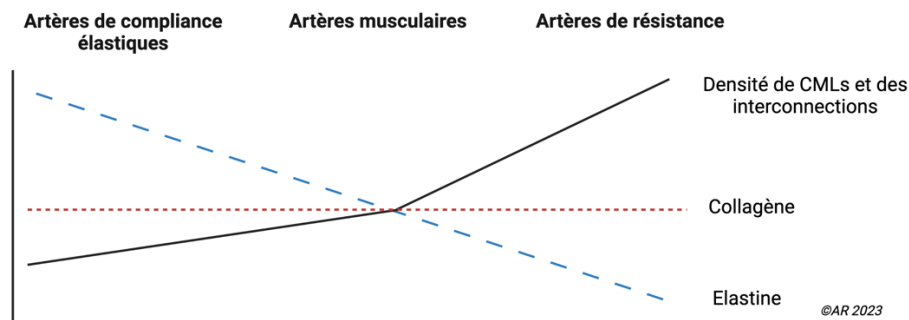
La fragmentation de l'élastine est un phénomène souvent retrouvé dans la pathologie anévrismale. Cependant, contrairement à d'autres protéines de la matrice extracellulaire, la perturbation de la signalisation de l'élastine n'entraîne pas la formation d'anévrisme ou de dissection. Elle entraîne un état prolifératif anarchique incontrôlé des CMLs, ce qui met en évidence le rôle régulateur de cette protéine sur la prolifération de ces cellules (D. Y. Li et al. 1998).

#### **A retenir :**

Dans les artères de conductance, l'élastine est principalement impliquée dans la résistance de la paroi à la dilatation dépendante de la pression, tandis que le collagène est impliqué dans la résistance à la rupture pariétale (Dobrin, Baker, et Gley 1984).

La quantité d'élastine diminue le long de l'arbre aortique. A contrario, la quantité de collagène, qui fournit une rigidité à l'aorte et confère une résistance mécanique à l'étirement, reste constante le long de l'aorte (**Figure 37**). En effet, plus on s'éloigne du cœur, plus le ratio élastine/collagène diminue. Aussi, il existe une corrélation positive entre le nombre d'unités lamellaires et les contraintes mécaniques dans la paroi

aortique, ce pourquoi le nombre d'unités lamellaires diminue de l'aorte thoracique à l'aorte abdominale (**Figure 4**) (WAGENSEIL et MECHAM 2009).



**Figure 37 : Composition de la matrice extracellulaire et densité des cellules musculaires lisses au niveau des artères de compliance et de résistance (Adapté de Michel, 2020)**

### 3.3.3. Intégrines, microfibrilles et glycoprotéines de structure

En plus de l'élastine et du collagène, les microfibrilles regroupent un ensemble de protéines de la matrice extracellulaire dont leurs propriétés assurent l'intégrité structurelle et la résilience élastique des vaisseaux. Les deux réseaux principaux sont la fibrilline et la fibuline. Les fibrillines sont des microfibrilles extracellulaires qui interagissent avec de nombreux composants de la matrice extracellulaire comme l'élastine, le collagène, la fibronectine et la vitronectine. En plus de ces composants, les intégrines exercent une fonction mécanotransductrice, nécessaire à l'homéostasie pariétale.

#### a) Les intégrines

Les récepteurs de la matrice extracellulaire présents sur les cellules musculaires lisses permettent d'ancrer ces cellules pendant la contraction et favorisent la migration cellulaire à la suite d'une lésion vasculaire. C'est le rôle des intégrines. Les intégrines sont un groupe de glycoprotéines de surface cellulaire qui sont définies en tant que récepteurs de surface et mécanosenseurs, médient l'adhésion des CMLs à la MEC et transduisent les signaux mécaniques extracellulaires vers le cytoplasme (Kechagia, Ivaska, et Rocacuschs 2019).

Chaque intégrine est un hétérodimère dans lequel l'une des sous-unités  $\alpha$  homologue s'associe de manière non covalente à une sous-unité  $\beta$ . Plusieurs intégrines peuvent interagir avec une séquence d'acides aminés spécifique, Arg-Gly-Asp (RGD), située dans la région de liaison cellulaire de la fibronectine et de la vitronectine et également présente dans la laminine, le collagène de type I et IV et d'autres protéines d'adhésion. Dans les cellules humaines, il existe huit sous-familles principales d'intégrine, qui sont définies par leurs chaînes  $\beta$ . La première sous-famille comprend au moins six complexes apparentés, chacun étant constitué d'une chaîne  $\beta 1$  associée à une chaîne  $\alpha$  différente. Les membres de la sous-famille  $\beta 1$  comprennent les récepteurs de la fibronectine ( $\alpha 3\beta 1$  et  $\alpha 5\beta 1$ ), de la laminine ( $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 7\beta 1$  et  $\alpha 6\beta 1$ ) et du collagène de types I et IV ( $\alpha 1\beta 1$ ,  $\alpha 2\beta 1$  et  $\alpha 3\beta 1$ ) (Wayner et al. 1988). Les sous-unités d'intégrine  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$ , et  $\beta 1$  sont les intégrines prédominantes exprimées dans les CMLs. L'expression de  $\alpha 1\beta 1$  et  $\alpha 7\beta 1$  est corrélée avec le phénotype différencié des CMLs (Moiseeva 2001). De plus, il a été rapporté que les intégrines  $\alpha$ -IIb (ITGA2B),  $\alpha$ -M (ITGAM),  $\beta$ -2 (ITGB2),  $\beta$ -3 (ITGB3) seraient fortement exprimées chez les patients atteints de dissection de l'aorte thoracique (M. M. Wang et al. 2021). A l'inverse, l'intégrine  $\alpha 9$  (ITGA9) est régulée

à la baisse chez les patients atteints de dissection et est impliquée dans la régulation du switch du phénotype contractile vers le phénotype synthétique des CMLs (Bi Huang et al. 2020).

## b) Les fibulines et la fibronectine

Les sept fibulines, à l'exception de la fibuline-3, ont été retrouvées au cours du développement du système cardiovasculaire et sont principalement induites après une blessure. Comme la plupart des autres protéines de la matrice extracellulaire, les fibulines deviennent fonctionnelles en interagissant avec les intégrines, mais la particularité des fibulines est l'interaction avec d'autres protéines de l'ECM, telles que l'élastine, la fibronectine et les protéoglycanes. Les fibulines-4 et -5 sont des régulateurs métaboliques importants, garants du maintien de l'homéostasie aortique.

La fibuline-5 agit comme une structure de soutien des fibres élastiques dans la matrice et est essentielle dans la formation des unités lamellaires en liant l'élastine aux cellules musculaires lisses. Par exemple, des patients possédant des mutations de cette fibuline présentent la maladie de *cutis laxa* (maladie autosomique récessive) et de l'emphysème pulmonaire (Murtada et al. 2016; Yanagisawa et al. 2002).

La fibuline-4 est une protéine essentielle à l'élastogénèse, responsable du recrutement de la lysyl oxydase (LOX) (voir ci-dessus) (Papke et Yanagisawa 2014) et a été décrite comme régulant l'intégrité structurale de la paroi aortique via la modulation de l'activité du TGF $\beta$ 1. Lorsque la fibuline-4 est absente ou incapable de recruter la lysyl oxydase, la tropoélastine n'est pas correctement réticulée, conduisant à des lames élastiques irrégulières ayant un aspect fragmenté. Les mutations de la fibuline-4 (*Efemp*) chez l'homme entraînent principalement des anévrismes aortiques et artériels, ainsi que certaines caractéristiques squelettiques telles qu'une hyperlaxité (Huchtagowder et al. 2006). Aussi, dans un modèle murin déficient pour la fibuline-4, il a été démontré que la mutation de cette protéine engendrerait une dysfonction mitochondriale et une dérégulation métabolique (niveaux de cétone sanguins réduits, quantité d'acides gras hépatiques diminuée et de glycogène hépatique augmentée), entraînant une augmentation des niveaux de ROS, une production énergétique altérée, et *in fine* un anévrisme aortique (van der Pluijm et al. 2018). Associé à ces observations, la diminution d'expression de cette protéine conduit à une altération structurelle et fonctionnelle des filaments d'actine du cytosquelette et à une augmentation de l'activité du TGF- $\beta$ , favorisant l'activation en aval des protéases de la MEC (Burger et al. 2019).

La fibronectine (FN) est une glycoprotéine présente dans le plasma et dans la MEC tissulaire, associée à la lame basale et incorporée entre les cellules endothéliales et périvasculaires. Elle est produite et sécrétée par de nombreux types cellulaires, notamment les CMLs, les fibroblastes et les myofibroblastes. La fonction de la fibronectine dans le système vasculaire est médiée par l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1, qui est exprimée par les cellules endothéliales, les CMLs et les fibroblastes. La liaison de la fibronectine à l'intégrine  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 (au niveau de la surface cellulaire) est requise pour l'assemblage de la fibronectine à la matrice et la signalisation cellulaire. La fibronectine intervient dans l'adhésion cellulaire, la migration, la croissance et la différenciation. Dans les vaisseaux sanguins, la fibronectine régule l'élasticité de la paroi vasculaire en s'associant étroitement aux CMLs de la média pour détecter et réagir aux forces mécaniques via les intégrines (Martinez-Lemus, Hill, et Meininger 2009). Elle contrôle le dépôt, l'organisation et la stabilité d'autres protéines de la matrice, tels que le collagène I, le collagène III et la thrombospondine-1 (Sottile et Hocking 2002). Elle contrôle aussi le remodelage vasculaire médié par le flux en modulant l'infiltration leucocytaire, l'expression des molécules d'adhésion ainsi que la prolifération et le phénotype des cellules musculaires lisses (Chiang et al. 2009). L'expression de la fibronectine est augmentée dans l'aorte anévrismale des patients avec une valve bicuspidée (BAV) et tricuspide (TAV) par rapport aux aortes témoins (Della Corte et al. 2008). Plusieurs variants de la fibronectine existent en raison de l'épissage alternatif d'un seul gène (Schwarzbauer et al. 1983). Chacun de ces variants possède des effets distincts sur le système vasculaire. La forme soluble de FN présente dans le plasma est dimérique et est dépourvue du domaine supplémentaire A (EDA), épissé alternativement (exon 33) et du domaine supplémentaire B (EDB) (exon 25). Dans les tissus, des formes



multimères contenant l'EDA ou l'EDB sont présentes en plus de la forme soluble. La FN contenant l'EDA (EDA-FN) est associée à une augmentation du nombre de CMLs, à une augmentation de la synthèse de collagène et à une diminution des dépôts lipidiques dans l'athérosclérose dans l'aorte chez l'Homme (van Keulen et al. 2007). Chez la souris, l'EDA-FN s'est avérée jouer un rôle essentiel dans la cicatrisation des plaies cutanées, et semble être important pour la migration et la prolifération cellulaire, mécanismes essentiels pour le maintien de l'homéostasie tissulaire. Il est important de noter que l'EDA et l'EDB semblent jouer un rôle essentiel dans la morphogenèse vasculaire au cours de l'embryogenèse (Astrof et Hynes 2009). Aussi, Paloschi et son équipe ont démontré que les patients avec une bicuspidie aortique associée à la formation d'un anévrisme thoracique présentaient un épissage de l'EDA. Cependant, la fonction exacte du domaine EDA dans le remodelage vasculaire demeure inconnue. De plus, il reste à établir si l'absence d'expression de l'EDA chez les patients BAV contribue ou non à la susceptibilité accrue au développement anévrisimal (Paloschi et al. 2011).

### c) Les fibrillines

Les fibrillines 1 et 2 sont les deux isoformes les plus décrits dans la littérature. La fibrilline 2 est surtout impliquée dans la morphogenèse de l'aorte durant la période fœtale, et devient moins importante dans l'homéostasie aortique passé ce stade (Carta et al. 2006).

La fibrilline 1 est quant à elle le composant structurel majeur qui contribue à la rigidité mécanique de la paroi aortique et forme un treillis entourant les fibres élastiques (Sherratt et al. 2003). Au niveau métabolique, la fibrilline 1 possède un rôle crucial dans la séquestration et la régulation de l'activité des facteurs de croissance et des protéines micro fibrillaires de la matrice extracellulaire comme le TGF $\beta$  et le BMP (*Bone morphogenic protein*) (Chaudhry et al. 2007; Isogai et al. 2003). En effet, le TGF $\beta$  est une cytokine synthétisée et sécrétée par de nombreuses cellules immunitaires sous la forme d'un complexe inactif (latent), qui doit être activé pour être fonctionnel (**Figure 38**). La biodisponibilité du TGF $\beta$  est permise par l'incorporation du LLC (Large Latent Complex) dans la matrice, où la protéine LTBP, protéine de liaison au TGF $\beta$  (LTBP : *Latent TGF $\beta$  protein*,) se lie de manière covalente au propeptide inactif TGF $\beta$  (**Figure 38**) (Neptune et al. 2003).

Il est admis que l'association entre le défaut de la résistance à l'étirement des fibres élastiques et l'altération de la signalisation du TGF $\beta$  (due à une mutation de la fibrilline-1 telle que retrouvée dans le syndrome de Marfan), contribuerait à l'initiation et à la progression de l'anévrisme aortique thoracique et abdominal. Plusieurs modèles murins ont été établis, soit pour inhiber (Carta et al. 2006), soit pour altérer (Judge et al. 2004) l'expression de la fibrilline-1. Les souris dépourvues du gène de la fibrilline-1 (*Fbn1*<sup>-/-</sup>) sont nécessaires pour étudier le rôle de cette glycoprotéine dans l'organogenèse et élucider les interactions entre la fibrilline-1 et les LTBP, mais aussi dans la signalisation du TGF $\beta$  (impliquée dans le syndrome de Loeys–Dietz : mutation des récepteurs TGF $\beta$ R1 et TGF $\beta$ R2 et de SMAD3), dans des formes familiales et dégénératives d'anévrisme thoracique : mutations des gènes *Myh11* et *ACTA2* (Renard et al. 2013), ainsi que dans le syndrome de Marfan (Robinson et Godfrey 2000)).

En plus du rôle des microfibrilles qui facilitent l'assemblage de l'élastine et du collagène (fibuline-4 et -5), d'autres protéines possèdent un rôle majeur afin d'assurer la signalisation des facteurs de croissance (EMILIN, MAGP) et l'assemblage des microfibrilles (ADAMTS).

### d) Les Glycoprotéines de structure : MAGP et EMILIN-1

Les glycoprotéines 1 et -2 associées aux microfibrilles (MAGP1 et MAGP-2) forment une famille de protéines qui s'associent à la fibrilline dans les microfibrilles (Mecham et Gibson 2015). MAGP-1 a d'abord été isolée des tissus élastiques et a été suggéré comme étant une protéine facilitant l'assemblage de l'élastine sur le lit microfibrillaire (Gibson et al. 1986). À partir des études de délétion de gènes sur modèle murin, il est maintenant admis que ni MAGP-1, ni MAGP-2, ne sont nécessaires pour l'assemblage de



l'élastine. Les fibres élastiques se forment physiologiquement de manière indépendante de MAGP-1 et -2 (Combs et al. 2013). Un mécanisme commun sous-jacent à la plupart des traits associés aux phénotypes mutants de MAGP, est la signalisation du TGF $\beta$  altérée, bien que les MAGP puissent également agir sur leur signalisation cellulaire via la voie Notch (Miyamoto et al. 2006).

Concernant les pathologies vasculaires, les mutations du gène MFAP5 induisant une perte de fonction de MAGP-2 chez l'homme ont été reliées au développement d'anévrisme et de dissections au niveau de l'aorte thoracique (Barbier et al. 2014). L'analyse fonctionnelle de deux mutations dans différentes parties du gène *Mfap5* a montré qu'elles entraînaient une haplo-insuffisance de MAGP-2. De plus, une augmentation de l'expression de Smad2/3 phosphorylée au niveau du noyau a été identifiée dans l'aorte des individus atteints, suggérant une mauvaise régulation du TGF $\beta$ . Ces résultats sont en accord avec la capacité de MAGP-2 à se lier et à séquestrer le TGF $\beta$  et avec l'augmentation de la signalisation du TGF $\beta$  lorsque MAGP-2 est supprimée chez la souris (Combs et al. 2013). Cependant, aucune mutation de *Mfap2* (gène de MAGP-1) n'a été retrouvée dans les aortes disséquantes, indiquant que MAGP-1 ne contribuerait pas à la pathologie.

Concernant une autre protéine appartenant à la famille des MAGP, il a été démontré que *Mfap4* (gène de MAGP-4) possédait un rôle structural important en se liant spécifiquement aux fibrilles de la MEC, à la fibrilline, à l'élastine et au collagène (Pilecki et al. 2016). Plus récemment, il a été démontré que cette protéine était abondamment exprimée dans les artères et que le niveau de l'expression de son ARNm était régulé à la hausse après la perfusion d'Ang II sur modèle murin (Pilecki et al. 2021). Aussi, la formation d'AAA induite par l'angiotensine II était atténuée chez les souris *Mfap4*<sup>-/-</sup> en raison de l'infiltration réduite des macrophages, de l'activité enzymatique réduite des métalloprotéinases, de la signalisation des intégrines et du remodelage vasculaire. Il a également été démontré que MAGP-4 induisait directement la migration des monocytes et l'activité de la MMP-9. Ainsi, MAGP-4 contribuerait à l'affaiblissement de la paroi aortique et aggraverait la pathologie vasculaire, dans un modèle murin d'AAA soumis à l'angiotensine II (Pilecki et al. 2021).

Une autre protéine nécessaire à l'élastogénèse est la protéine localisée à l'interface microfibrillaire de l'élastine (EMILIN-1 : *Elastin microfibril interfacier 1*). Cette protéine est fortement exprimée dans les tissus où l'élasticité est prédominante comme l'aorte. Son dépôt précède l'apparition de l'élastine et est simultané à celui de la fibrilline-1 (Zacchigna et al. 2006). EMILIN-1 possède de multiples rôles, comme l'inhibition du dépôt d'élastine par les cellules musculaires lisses ainsi que la régulation de la biodisponibilité du TGF- $\beta$  en inhibant la protéolyse du précurseur proTGF- $\beta$  en LAP/TGF- $\beta$  (**Figure 38**) (Shimodaira et al. 2010). L'absence d'EMILIN-1 provoque une forte augmentation du TGF- $\beta$ , qui via la cascade SMAD, active les gènes impliqués codant pour des protéases de la matrice (MMP-9) et diminue la prolifération des CMLs (C. Shen et al. 2009). L'importance de l'expression d'EMILIN-1 a également été confirmée par l'expérience de Pivetta et son équipe, qui a montré que les souris déficientes en EMILIN-1 avaient une activité du TGF- $\beta$  augmentée ; cependant, ces souris avaient une faible incidence d'anévrisme et aucune dissection (Pivetta et al. 2016). Dans une autre étude, l'équipe de Rabajdová.M a démontré que l'augmentation de diamètre de la paroi aortique dans l'anévrisme thoracique était négativement corrélée avec la diminution de l'expression de l'ARNm d'EMILIN-1 dans l'aorte, ce qui a confirmé l'implication directe de cette protéine dans la régulation des processus de dégradation de la MEC dans la paroi aortique (Rabajdová et al. 2017).

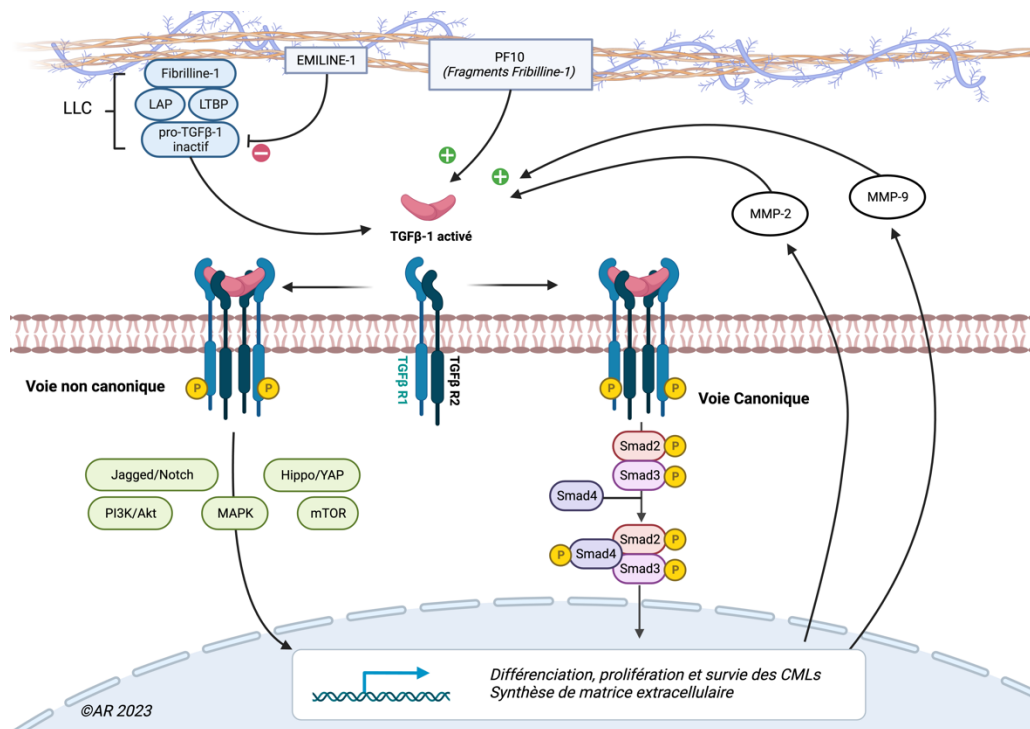
## e) Voie de TGF- $\beta$

Le TGF- $\beta$  fait partie de la grande famille de cytokines incluant les activines et le BMP. Il possède un rôle central dans la morphogénèse cardiaque et vasculaire et dans le maintien de l'homéostasie de la matrice extracellulaire. L'activation et la signalisation de la voie TGF $\beta$  sont complexes. Des mutations des gènes codant pour des composants essentiels de cette voie chez des patients atteints de syndromes héréditaires associés à une susceptibilité à la formation d'anévrismes de l'aorte thoracique, tels que le syndrome de Loeys-Dietz et une forme familiale non syndromique d'anévrisme de l'aorte thoracique et de dissection, ont mis en évidence un rôle important du TGF $\beta$  dans la pathogénèse de l'anévrisme aortique (Schepers et al. 2018; Loeys

et al. 2005; Pannu et al. 2005). Cette prédisposition à l'anévrisme aortique a été initialement proposée comme étant secondaire à une hyperactivité de la voie TGF $\beta$ . Cependant, la plupart des études soutiennent le contraire, c'est-à-dire que la voie TGF $\beta$  protégerait contre la formation d'anévrisme aortique (Alan Daugherty et al. 2017; Yu Wang et al. 2010). Les résultats de différentes études ne sont pas tout à fait cohérents mais, dans l'ensemble, les données suggèrent que l'inactivation spécifique des composants de la voie TGF $\beta$ , tant de manière systémique que locale sur les CMLs, favoriserait le développement et la rupture de l'anévrisme de l'aorte thoracique et abdominale. Les mécanismes impliqués dans le rôle protecteur du TGF $\beta$  comprennent la synthèse de la matrice extracellulaire, l'activation des lymphocytes T régulateurs, l'inhibition de l'inflammation et de la dégradation de la matrice ainsi que du dysfonctionnement des CMLs (Yutang Wang et al. 2013).

La fibrilline-1 agit comme un puissant régulateur de la disponibilité du TGF $\beta$ 1 en se liant à la LTBP (Isogai et al. 2003). L'activation du TGF $\beta$ 1 dépend soit du relargage de la LTBP par les fibrillines, soit de la liaison directe du complexe LLC aux intégrines. Le TGF $\beta$ 1 est présent de manière physiologique dans la paroi aortique, mais seulement une partie est biologiquement active. De ce fait, la disponibilité du TGF $\beta$ 1 actif est surtout dépendant de l'activité des protéases environnantes, plutôt que d'une synthèse *de novo*. De plus, des formes réduites ou tronquées de la fibrilline 1 stimulent le relargage ou la séquestration du TGF $\beta$ 1 dans la matrice et augmentent son activité. Aussi, des fragments de la fibrilline 1 (PF10) peuvent avoir une action protéasique en clivant la liaison du complexe LLC et de la protéine LTBP, relâchant la forme active du TGF $\beta$ 1. Ceci entraîne une activation de la voie non canonique du TGF $\beta$ , activant les MAPKinase dans les CMLs (Carta et al. 2009).

Contrairement à la fibrilline, la protéine matricielle Emilin1, inhibe la signalisation du TGF $\beta$ 1 en se liant au propeptide du TGF $\beta$ 1 (pro-TGF $\beta$ 1), empêchant sa maturation dans l'espace extracellulaire par des furines convertases (Zacchigna et al. 2006). Une fois que la forme active du TGF $\beta$ 1 est libérée de la matrice, elle peut se lier au récepteur de type 2 du TGF $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 2), qui à son tour recrute et active le TGF- $\beta$ 1. Une fois activé et selon la voie canonique, il permet d'engendrer une cascade de signalisation via les récepteurs des Smad 2 et 3, qui formeront un complexe avec Smad 4 et sera transloqué au noyau pour activer la transcription des gènes cibles du TGF $\beta$ .



**Figure 38 : Voie canonique et non canonique de la voie du TGFβ et son implication dans la fonction des CMLs et de l'homéostasie vasculaire.** LLC : Large Latent Complex ; LTPB : Latent TGFβ protein ; LAP : Latency-Associated Peptide

### 3.3.4. Les protéoglycanes

#### a) Définition

Les protéoglycanes (protéines associées à une ou plusieurs chaînes de glycoaminoglycanes ou GAG) composant la MEC sont primordiaux pour le maintien de l'intégrité structurale et de la fonction aortique. Ils peuvent être sécrétés ou membranaires et sont généralement divisés en deux groupes, petits et grands. Physiologiquement, les protéoglycanes tels que le versican forment de gros agrégats avec l'acide hyaluronique (GAG) pour créer des structures compressives et réversibles qui peuvent absorber les ondes de pression et éviter la déformation des vaisseaux. Les agrégats de protéoglycanes normaux pressurisent également les espaces entre les unités lamellaires et favorisent la connexion entre les CMLs et les lames élastiques internes et externes de la paroi artérielle pour faciliter la mécanotransduction (Roccabianca, Bellini, et Humphrey 2014). De plus, les protéoglycanes maintiennent l'homéostasie aortique en régulant l'assemblage des fibres élastiques et la prolifération des CMLs (Merrilees et al. 2002). La quantité de protéoglycanes est faible dans le tissu vasculaire sain mais augmente significativement dans le cadre de l'anévrisme aortique (thoracique et abdominal) et de la dissection aortique thoracique (Wight 2018). Il en existe différents types, dont chacun joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie pariétale.

#### b) SLRP (decorine, biglycan, lumican)

Les SRLP ou petits protéoglycanes riches en leucine, sont constitués de protéines centrales relativement petites (~ 40 kDa) auxquelles sont attachées une à deux chaînes de chondroïtine ou de dermatane sulfate (CS ou DS) ou plusieurs chaînes de kératane sulfate (KS). Les SLRP sont codées par 17 gènes et

peuvent être divisées en 5 classes. Les membres des deux premières classes sont impliqués dans la fibrillogenèse du collagène et les processus associés. La décorine et le biglycan, membres de la classe I, se lient au même site sur le collagène I, tandis que la fibromoduline et le lumican, membres de la classe II, se lient à un site différent sur la molécule de collagène de type I. La décorine possède un rôle essentiel en biologie vasculaire (Neill, Schaefer, et Iozzo 2012). Elle est capable de moduler la fibrillogenèse du collagène et l'élastogénèse, ainsi que les réponses immunitaires et inflammatoires (Reinboth et al. 2002). Elle est exprimée, dans une certaine mesure, dans les tissus aortiques normaux et anévrismaux. Une étude a démontré qu'une expression réduite de la décorine était associée à un risque élevé de rupture aortique dans un modèle murin d'AAA soumis à un traitement à l'angiotensine II (Ang et al. 2011). Cependant, il s'est révélé que la décorine induisait une signalisation pro-inflammatoire, liant ainsi l'immunité innée, l'inflammation et la tumorigénèse (Frey et al. 2013). Une autre étude a démontré que la décorine est exprimée en abondance dans les AAA au niveau de l'adventice chez les souris et l'Homme, et que son expression s'accompagne d'une infiltration de macrophages, de lésions tissulaires et d'une expression élevée de MMP-9. De plus, il a été rapporté qu'elle séquestre le TGF- $\beta$ , stabilisateur de la matrice extracellulaire, et inhiberait son activité, ce qui pourrait accélérer le développement des AAA (Ueda et al. 2015). Ces données démontrent que la décorine adventitielle dans l'aorte normale joue un rôle protecteur contre le développement des AAA, mais son expression dans les parois des AAA peut accélérer la progression de la pathologie.

Concernant le biglycan, il a été démontré qu'il interagissait avec la tropoélastine et MAGP-1 pour former un complexe ternaire *in vitro*, et donc réguler l'élasticité aortique (Reinboth et al. 2002). La surexpression du biglycan déficient en glycosaminoglycanes a conduit à une augmentation de la tropoélastine à la fois *in vitro* et *in vivo* (Hwang et al. 2008), ce qui confirme un rôle possible du biglycan dans la régulation de l'élastine et de ses microfibrilles associées. Dans l'étude menée par Tang T et son équipe, l'examen histologique a révélé une dégradation importante de l'élastine dans les anévrismes thoraciques de souris déficientes en biglycan (T. Tang et al. 2014). En effet, la perte de biglycan dans les aortes humaines et son déficit dans les aortes murines, peut contribuer à la rupture des fibres élastiques et au développement d'anévrismes de l'aorte thoracique. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour définir les mécanismes par lesquels le biglycan et ses chaînes de glycosaminoglycanes affectent l'intégrité pariétale.

Le lumican (ou LUM), également membre de la famille SLRP, est abondant dans les tissus fibreux causés par des pathologies telles que l'athérosclérose et les lésions cardiaques (Hultgårdh-Nilsson, Borén, et Chakravarti 2015). Cependant, peu d'études ont été faites sur son implication dans l'anévrisme de l'aorte contrairement à la dissection aortique. En effet, certaines études ont relevé que les niveaux sérologiques de lumican sont élevés chez les patients atteints de dissection aortique (Gu et al. 2011; Z. Xiao et al. 2016). Dans une autre étude, l'expression de LUM a été détectée dans l'intima et la média de l'aorte thoracique ascendante chez les patients atteints de dissection (S.-W. Chen et al. 2021). Les taux sériques de lumican solubles étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'une dissection aigüe que chez les patients présentant un anévrisme disséquant. Sur modèle murin, la mortalité associée à la dissection et l'incidence de rupture de l'aorte thoracique étaient significativement plus élevées chez les souris Lum<sup>-/-</sup> que chez les souris sauvages présentant une dissection. L'expression de lumican était significativement plus élevée chez les souris WT disséquantes par rapport aux souris WT saines. Malgré ces résultats, de futures études devront être envisagées afin d'élucider les mécanismes impliquant le lumican dans la genèse de la pathologie disséquante de l'aorte.

### 3.3.5. Protéases et antiprotéases de la MEC

#### a) Les MMPs

Les MMPs (matrix metalloproteinases) et leurs inhibiteurs, les TIMPs (Tissue inhibitors of metalloproteinases), sont des enzymes zinc-dépendantes pouvant dégrader les protéines de la matrice extracellulaire et ainsi la remodeler (Raffetto et Khalil 2008). L'origine des MMPs est diverse (**Figure 39**).

Elles peuvent être sécrétées par des cellules résidentes de la paroi vasculaire (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et fibroblastes) ainsi que par des cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages), en réponse à des stimuli inflammatoires, oxydatifs, des produits de dégradation de la MEC ou une augmentation de l'activité du TGF- $\beta$ 1. Les MMPs dégradent la MEC via une protéolyse directe des protéines, contrairement à leurs inhibiteurs les TIMPs, qui agissent en se fixant sur les zymogènes des MMPs (forme inactive, pro-MMP). La balance entre les MMPs et les TIMPs déterminent l'effet global sur la composition de la MEC vasculaire. Au niveau moléculaire, des facteurs comme les acteurs de la voie des MAPKinases ou du NF $\kappa$ B peuvent activer la transcription des MMPs (Barbour, Spinale, et Ikonomidis 2007). L'activité métabolique des MMP est atténuée par leur séquestration par les protéines de la MEC, ainsi que par leur liaison avec les TIMPs, empêchant une dégradation trop importante de la MEC. En effet, la protéolyse de la MEC est un des marqueurs de l'anévrisme aortique tant thoracique qu'abdominal. A ce jour, 23 types de MMPs ont été décrits et sont classés selon leur spécificité de substrat : collagénases, gélatinases, élastases, stromélysines, matrilysines et de type membranaire.

L'augmentation de l'expression de la MMP1 (collagénase-1) a été corrélée à la fois à l'anévrisme aortique thoracique, abdominal, mais aussi à la dissection de l'aorte thoracique (Saracini et al. 2012; Newman et al. 1994; Vianello et al. 2016; Koullias et al. 2004). La MMP-1 est produite de manière constitutive par les fibroblastes, les CMLs et de manière minoritaire par les cellules immunitaires. La MMP-3 ou la plasmine sont nécessaires à son activation (Newman et al. 1994).

L'expression de MMP-13 (collagénase-3), principalement produite par les CMLs, est augmentée dans les AAA chez l'Homme, en particulier dans les AAA symptomatiques et ceux à haut risque de rupture (Mao et al. 1999; Tromp et al. 2004). Dans un modèle murin d'anévrisme abdominal induit par la perfusion locale d'élastase, le monoxyde d'azote semblerait augmenter la production de CD147, entraînant des niveaux plus élevés de MMP-13 et ainsi une aggravation des AAA induits par l'élastase. Le silencing de CD147 par ARN interférent ou par inhibition pharmacologique de la iNOS (NO synthase inductible) conduit à l'inhibition de l'expression de MMP-13 et à une diminution de la dilatation anévrismale.

La MMP-3 (stromélysine-1) est également exprimée à des niveaux élevés dans la paroi des AAA. (Carrell et al. 2002). Cette enzyme, produite par les fibroblastes et les cellules épithéliales, semble aussi être produite par les macrophages dans l'AAA. Un polymorphisme de la région promotrice du gène MMP-3 appelé 5A/6A (5 adénines contre 6 adénines à -1612) augmente la transcription de ce gène et est ainsi considérée comme un facteur de risque indépendant de formation d'AAA (Saracini et al. 2012).

L'expression de MMP-7 est augmentée dans les zones mucoïdes de la paroi aortique disséquée et semble être colocalisée avec la MMP-3. La MMP-7 dégrade l'élastine, la fibronectine, la laminine et certains types de collagène et de protéoglycanes (Borges et al. 2009). Par exemple, elle peut cliver le versican, entraînant l'accumulation de fragments de versican dans le milieu aortique. En plus de pouvoir dégrader directement l'élastine, la MMP-7 peut contribuer à l'élastolyse par l'inactivation des inhibiteurs des sérines protéase.

Deux autres MMP sont constamment retrouvées dans la pathologie anévrismale et disséquante et sont considérées comme des acteurs majeurs de la protéolyse médiale : les MMP-2 et -9.

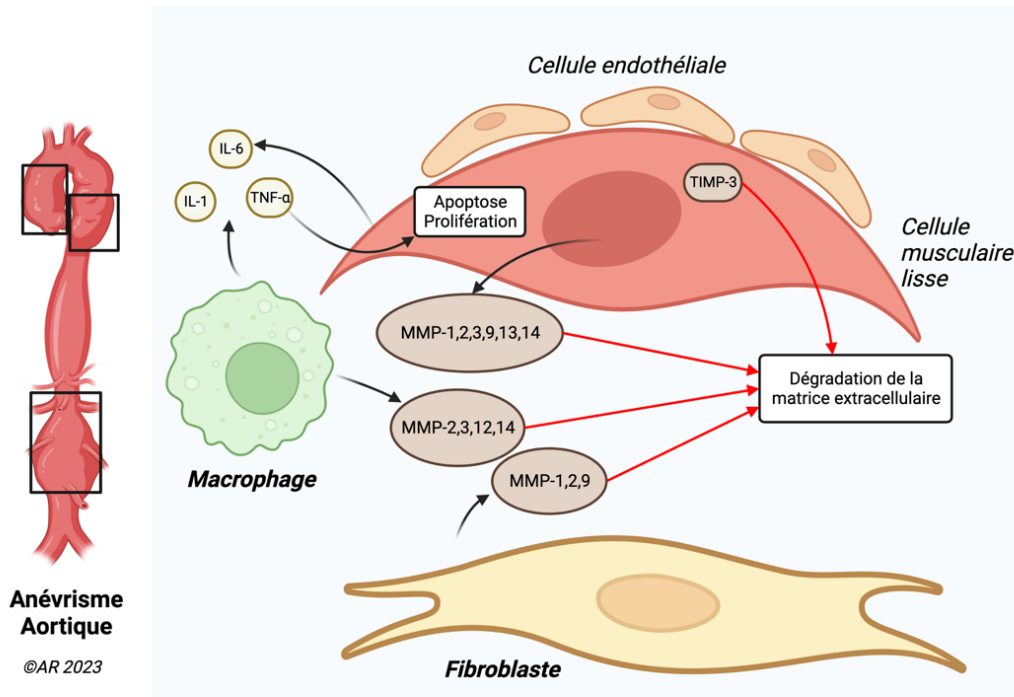
La MMP-2 (gélatinase A) dégrade l'élastine et le collagène fibrillaire, et est exprimée de manière constitutive dans les CML, les fibroblastes et les macrophages (Crowther et al. 2000; Tamarina et al. 1997). Dans un modèle murin expérimental d'anévrisme aortique à partir de CaCl<sub>2</sub>, l'équipe de Shen et al. a constaté que la MMP-2 augmentait la dégradation de la MEC tant au niveau abdominal que thoracique (M. Shen et al. 2015). Ces observations s'expliquent par le fait que le rôle de MMP-2 dans le développement de l'anévrisme est soumis à la fois à des circonstances régionales et temporelles. En effet, dans les anévrismes de l'aorte thoracique ascendante, un rôle pour la MMP-2 a été établi contrairement à l'aorte thoracique descendante où il demeure incompris (Theruvath, Jones, et Ikonomidis 2012). Des niveaux élevés de MMP-2 dans les 72 heures suivant la formation de l'anévrisme, suivis d'un retour rapide aux niveaux basaux, suggèrent un rôle de MMP-2 dans la formation précoce de l'anévrisme thoracique (Barbour et al. 2006).

La MMP-9 (gélatinase B) est produite de manière constitutive par les fibroblastes et les CML, ainsi que par les macrophages infiltrés dans l'adventice lors de la formation des anévrismes de l'aorte thoracique et abdominale (Thompson et al. 1995; Boyum et al. 2004). L'expression transcriptionnelle et protéique de MMP-9 dans la paroi aortique, ainsi que les taux plasmatiques sont significativement plus élevés chez les patients atteints d'AAA et d'un thrombus luminal (Longo et al. 2002; Fontaine et al. 2002). De plus, les souris MMP-9<sup>-/-</sup> se sont avérées être résistantes aux AAA induits par l'élastase (Visse et Nagase 2003). L'infusion de macrophages dans des souris MMP-9<sup>-/-</sup> a conduit au développement d'AAA, suggérant que la MMP-9 dérivée des macrophages est cruciale pour la formation d'AAA (Longo et al. 2002). Aussi, une méta-analyse pangénomique de patients atteints d'AAA a identifié une interaction entre l'expression transcriptionnelle de la MMP-9 et l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et le métabolisme du cholestérol (G. T. Jones et al. 2017). Associé à ces processus, la MMP-9 semblerait agir en synergie avec la MMP-2 et la MMP-12 afin de favoriser la dégénérescence médiale (Longo et al. 2002).

La MMP-12 est une élastase sécrétée exclusivement par les macrophages au sein de la paroi aortique. Dans l'AAA, il a été observé une augmentation de l'expression transcriptionnelle et protéique de la MMP-12 chez l'Homme et la souris (Longo et al. 2005). Son activité est localisée au niveau de la média et l'inactivation transcriptionnelle ou l'inhibition pharmacologique de la PI3-kinase delta semblerait augmenter son expression ainsi que la migration des macrophages (Curci et al. 1998; L. Zheng et al. 2015). De plus, il a été observé qu'une augmentation de l'IL-3 stimulait l'augmentation d'expression de la MMP-12, par une voie AP-1 dépendante de JNK et ERK1/2, contribuant à la formation de dissection de l'aorte thoracique (C. Liu et al. 2018).

La MMP-14 (membranaire de type 1) est produite par les macrophages infiltrés dans l'adventice et par les CML de la média. Dans l'anévrisme de l'aorte abdominale chez l'Homme, il a été observé une augmentation des niveaux d'expression transcriptionnelle et protéique de la MMP-14 (Nollendorfs et al. 2001). Dans les modèles murins d'AAA induits par le CaCl<sub>2</sub>, la MMP-14 produite par les macrophages joue un rôle majeur dans la dégradation directe de la matrice extracellulaire au niveau de la média et de l'adventice. De plus, elle régule directement l'activité élastolytique des macrophages dans le cadre de la délétion de MMP-2 (Xiong et al. 2009).





**Figure 39 : Acteurs de dégradation de la matrice extracellulaire dans l'anévrisme de l'aorte thoracique et abdominale**

### a) TIMPS (Tissue inhibitors of metalloproteinases)

L'homéostasie de la matrice extracellulaire est maintenue par une balance adéquate entre les MMPs et leurs inhibiteurs, les TIMPs. Une expression insuffisante ou diminuée des TIMPs dérégulerait cette balance et favoriserait la destruction de la MEC et des CMLs. Les TIMPs agissent en se fixant directement sur les métalloprotéases, incluant les MMPs et les ADAMTs (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs). Bien qu'il existe un degré élevé d'homologie structurelle entre les quatre membres de la famille des TIMPs, ils présentent des affinités de substrat variables, des efficacités inhibitrices et des réponses différentes aux stimuli pathologiques (Brew et Nagase 2010).

TIMP-1 peut inhiber la plupart des membres de la famille des MMP, à l'exception des MMP de type membranaire et MMP-19, et de quelques ADAM, comme ADAM10. (Brew et Nagase 2010). Cependant, la TIMP-1 inhibe préférentiellement la MMP-1, -9 et -3 (Bumdelger et al. 2013). L'expression de TIMP-1 est réduite dans l'anévrisme aortique, et l'absence de TIMP-1 provoque un anévrisme sévère dans les modèles murins d'AAA perfusés à l'élastase intraluminaire (Eskandari et al. 2005) et TAA induits par le CaCl<sub>2</sub> (Ikonomidis et al. 2004). De plus, la surexpression locale de TIMP-1 empêche la dégénérescence et la rupture de l'anévrisme aortique dans un modèle de rat (Allaire et al. 1998).

Concernant TIMP-2, il agit comme un inhibiteur pour de nombreuses MMP (Murphy 2011) ainsi que pour ADAM-12 (Jacobsen et al. 2008). Cependant, il joue un rôle dans l'activation de MMP-2 en coordination avec la MMP-14 (Bernardo et Fridman 2003). Le déficit en TIMP-2 entraîne une protection contre les AAA induits par le CaCl<sub>2</sub> chez la souris, potentiellement en inhibant l'activation de la MMP-2 (Xiong et al. 2006).

TIMP-3 possède la plus large gamme de substrats, comprenant la plupart des MMP, de nombreux ADAM (ADAM -10, -12, -17, -19 et -33) et ADAMTS (ADAMTS-1, -2, -4 et -5) (Moore et al. 2012). De



plus, contrairement aux autres TIMP, TIMP-3 est lié à l'ECM (Pavloff et al. 1992). L'expression accrue de TIMP-3 dans l'anévrisme aortique démontre son rôle protecteur contre la maladie, car l'absence de TIMP-3 favorise la dilatation aortique et la formation d'anévrisme de l'aorte abdominale dans des modèles murins induits par un traitement à l'angiotensine II (Basu et al. 2012).

Concernant TIMP-4, son rôle dans l'anévrisme aortique est encore incompris. Une expression accrue de TIMP-4 a été rapportée dans l'anévrisme de l'aorte associé à l'hyperhomocystéinémie chez l'homme et la souris (N. Narayanan et al. 2013).

D'autres protéases sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, telles que les ADAMTS.

**Tableau 2 : Liste des MMPs impliquées dans l'anévrisme et la dissection aortique**

	Production	Groupe	Substrat	Stimulus	Références
<b>MMP-1</b>	CMLs, fibroblastes, leucocytes	Collagénase-1	Collagènes (I, II, III, VII, VIII, X), MMP-1, MMP-9, gélatine, protéoglycans	TNF $\alpha$ , IL-1 Besoin de la présence de plasmine ou de MMP-3	(Saracini et al. 2012; Newman et al. 1994; Vianello et al. 2016; Koullias et al. 2004)
<b>MMP-13</b>	CMLs	Collagénase-3	Collagènes (I, II, III, IV, IX, X, XIV), gélatine, MMP-9	TNF $\alpha$ , IL-1	(Mao et al. 1999; Tromp et al. 2004; Xiaoming Zhang et al. 2014)
<b>MMP-3</b>	Fibroblastes, cellules épithéliales, macrophages	Stromelysine-1	Collagènes (III, IV, V, IX, X), MMP-(1, 7, 8, 9, 13), fibronectine, gélatine, laminine, élastine	Netrine-1	(Carrell et al. 2002; Hadi et al. 2018)
<b>MMP-7</b>	Cellules épithéliales	Matrilysine	Collagènes (III, IV, V, IX, X, XI), protéoglycans, fibronectine, élastine, caséine	Plasmine	(Borges et al. 2009)
<b>MMP-2</b>	CMLs, fibroblastes, macrophages	Gélatinase A	Gélatine, collagènes (I, IV, V, VII, X, XI, XIV), MMP-1, MMP-9, MMP-13, élastine, fibronectine, laminine	Homocystéine, TNF $\alpha$	(M. Shen et al. 2015; Theruvath, Jones, et Ikonomidis 2012; Barbour et al. 2006)
<b>MMP-9</b>	CMLs, fibroblastes, macrophages	Gélatinase B	Gélatine, collagènes (I, IV, V, VII, X, XI, XIV), élastine, fibronectine, plasminogène	Homocystéine, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$	(Longo et al. 2002; Fontaine et al. 2002; Visse et Nagase 2003; G. T. Jones et al. 2017; Boyum et al. 2004)
<b>MMP-12</b>	Macrophages	Élastase	Collagène IV, MMP-2, gélatine, élastine, fibronectine, caséine, plasminogène, fibrinogène	IL-3	(Curci et al. 1998; L. Zheng et al. 2015; C. Liu et al. 2018)
<b>MMP-14</b>	CMLs, Macrophages	Membrane type 1	Collagènes (I, II, III), MMP-2, gélatine, caséine, élastine, vitronectine, fibronectine, laminine		(Nollendorfs et al. 2001; Xiong et al. 2009; Jackson et al. 2012)

## b) ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs)

La famille ADAMTS constitue un groupe de protéines composé de 19 enzymes et de 7 protéines ADAMTS-like. Les ADAMTS partagent une organisation de domaine spécifique avec un peptide signal, un prodomaine, un domaine catalytique et un domaine auxiliaire. Les protéases de la famille ADAMTS peuvent être regroupées selon leurs domaines auxiliaires puis leur substrat. Les protéoglycanases ADAMTS-1, -4, -5, -8 et -15, ainsi que ADAMTS-9 et -20, forment un groupe capable de cliver les protéoglycanes, et sont ainsi impliquées dans le turnover de la MEC (Kuno et al. 1997).

Plusieurs études ont relevé un rôle important de l'ADAMTS-5 dans le catabolisme des protéoglycanes et le maintien de l'homéostasie aortique. Les souris déficientes en ADAMTS-5 (*Adamts5*<sup>-/-</sup>) présentaient des anomalies de l'aorte ascendante associées à l'accumulation d'aggrécane, indiquant l'importance du clivage de l'aggrécane médié par ADAMTS-5 pour le développement aortique physiologique (Dupuis et al. 2019). Les souris dépourvues du domaine catalytique d'ADAMTS-5 (*Adamts5*<sup>Δcat</sup>) ont montré une dilatation aortique thoracique et une hypertrophie aortique ascendante exacerbée lorsqu'elles ont été testées infusées avec de l'Ang II (Suna et al. 2018; Fava et al. 2018). De plus, elles ont montré une diminution des niveaux des produits de clivage de versican spécifiques médiés par ADAMTS-5, une augmentation du taux de versican, ainsi qu'une accumulation d'aggrécans (Suna et al. 2018; Fava et al. 2018). Ces résultats suggèrent que le clivage et le renouvellement de l'aggrécane et du versican médiés par ADAMTS-5 sont essentiels pour la morphogénèse aortique au cours du développement et pour le maintien de l'intégrité aortique tout au long de l'âge adulte.

Dans un modèle murin d'anévrisme de l'aorte thoracique et de dissection aortique induit par un régime riche en graisse (HFD) associé à la perfusion d'Ang II, la déficience en ADAMTS-4 a réduit la dilatation aortique, la formation d'anévrisme, ainsi que la dissection et la rupture aortique (P. Ren et al. 2017).

Concernant ADAMTS-1, les souris ApoE<sup>-/-</sup> surexprimant cette protéase et soumises à une perfusion d'Ang II et à un régime HFD, n'ont pas démontré d'augmentation d'incidence d'anévrisme de l'aorte abdominale par rapport aux souris ApoE<sup>-/-</sup> témoins (Vorkapic et al. 2017). En revanche, l'expression accrue de cette protéase était corrélée à la survenue d'une dissection aortique tant chez l'homme que chez la souris sous administration d'angiotensine II (Y. Gao et al. 2016). Ces résultats ont été confirmés par une étude chez la souris *Adamts1*<sup>-/-</sup>, où cette dernière a démontré une sensibilité réduite à la formation et à la rupture de dissection aortique induites par le β-aminopropionitrile (BAPN), inhibiteur des lysines oxydases (LOX). De plus, les souris déficientes en *Adamts1* n'avaient aucune infiltration de cellules inflammatoires résultant de l'inhibition des niveaux de cytokines inflammatoires et de la migration des macrophages.

## c) Autres acteurs de dégradation : Cathepsine, ostéoprotégérine et kallikréine

Des études ont rapporté l'implication de régulateurs des protéases et des MMPs induisant l'apoptose des CMLs ainsi que la dégradation de la média dans l'AAA. Par exemple, les cystéines protéases appelées cathepsines, sont des protéases tenant une place importante dans la dégradation des protéines de la MEC par le lysosome et jouent un rôle essentiel dans son remodelage.

Les cathepsine K (CatK), G (CatG) et S (CatS) sont fortement exprimées dans les AAA et peuvent activer les MMPs, la collagénase et l'élastase. La CatK est exprimée par les cellules endothéliales et les ostéoclastes, la CatG est exprimée par les CMLs, les neutrophiles et les mastocytes et la CatS est exprimée par les CMLs et les macrophages résidents. Le déficit en CatK et en CatG dans les modèles murins AAA a montré une réduction de l'apoptose des CMLs, de la dégradation de l'élastine et de la formation de lésions tissulaires (J. Sun et al. 2012; J. Wang et al. 2015), et l'inhibition pharmacologique de la CatS a diminué la taille de l'AAA chez la souris (Lai, Chang, Wang, et al. 2020).

L'ostéoprotégérine est un autre acteur stimulant l'activité des protéases et des MMPs (notamment MMP-2 et -9), et est positivement corrélée à la croissance de l'AAA chez l'Homme (Moran et al. 2005).

En plus d'être impliquée dans l'AAA chez l'Homme et la souris (Bumdelger et al. 2020), cette protéine est aussi impliquée dans les complications aortiques telles que la rupture et la dissection (Tsuruda et al. 2022).

D'autres protéases produites dans le tissu vasculaire comprennent les kallikréines. Ils aident à la libération de kinines (bradykinine et lysyl-bradykinine), qui à leur tour provoquent la libération d'eicosanoïdes, de monoxyde d'azote et de facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF). Ces processus induisent des effets vasodilatateurs, natriurétiques et diurétiques (Carretero 2005). Il a été démontré que l'inhibition de la kallikréine-1 pourrait diminuer la taille de l'anévrisme de l'aorte abdominale, via la réduction de la synthèse de bradykinine et via les actions de la cyclooxygénase-2, dans un modèle murin induit par infusion d'AngII (Moran et al. 2021).

### 3.4. Conduction radiale des solutés plasmatiques

L'interaction la plus importante entre l'hémodynamique et les parois artérielles chez les mammifères est le transport transpariétal des composants plasmatiques solubles et en suspension du sang. Ce phénomène dépend d'une part du gradient de pression entre le plasma circulant (120–80 mmHg) et la pression interstitielle au niveau de l'adventice (10–30 mmHg), et d'autre part de la perméabilité de l'endothélium. Ces phénomènes de conduction radiale (transfert d'énergie entre composants) et de convection radiale (mouvement de molécules par d'autres molécules en réponse à la pression) sont les principaux déterminants du transport de masse à l'intérieur des parois. Tous les composants solubles du plasma traversent la paroi artérielle, mais de manière hétérogène. Cela dépend des propriétés de la molécule (masse, charge, hydrophilie/hydrophobicité) et des interactions biochimiques qu'elle établit avec les composants cellulaires et matriciels. Il peut en résulter une rétention ou une modification biochimique (activation, complexation, dégradation) de la molécule. Les forces de cisaillement agissant sur l'endothélium affectent la convection moléculaire à travers la paroi. En effet, des vitesses d'écoulement élevées ont tendance à inhiber la convection de ces molécules par des effets de lavage, alors qu'un écoulement lent ou écoulement non laminaire favorise la convection de ces molécules.

La force convective est basée sur la porosité pariétale et, plus important encore, sur l'intégrité et l'imperméabilité endothéliale. Ce transport est unidirectionnel, de l'intérieur (sang) vers l'extérieur (adventice). En flux laminaire, le contenu en particules est concentré au centre du flux et le liquide s'étale vers la périphérie. Pour le sang, cela facilite l'interaction de la phase liquide (plasma) avec la paroi du vaisseau. Cependant, les changements de géométrie (angle, bifurcation, constriction, dilatation) conduisent à une perte de laminarité de l'écoulement et donc à une dispersion des vecteurs de vitesse. Pour le sang, cela favorise les collisions entre les cellules circulantes et les parois des vaisseaux. Ces conflits pariétaux dépendent également de diverses cellules circulantes comme les érythrocytes, les plaquettes et les leucocytes.

#### 3.4.1. Anévrisme de l'aorte thoracique

Dans le cas de l'anévrisme de l'aorte thoracique, la dysfonction des éléments de la matrice extracellulaire et des cellules musculaires lisses sensibilisent ces derniers aux chocs protéolytiques induits par les éléments convectés du sang, notamment les zymogènes plasmatiques de protéases à sérine tels que le plasminogène ou la prothrombine ainsi que leur activation au contact des CMLs (**Figure 40**). En particulier, la convection des protéines plasmatiques est permise par l'augmentation de la perméabilité endothéliale, par la dégradation du réseau élastique et aussi potentiellement par une diminution de la tenségrité (équilibre des forces de tension) de la paroi via une diminution du tonus des CMLs (Michel et al. 2007). La convection des zymogènes plasmatiques avec les composants fibrillaires hydrophobes de la MEC représente le plus grand dénominateur commun de toutes les formes de dissection/anévrisme de l'aorte thoracique, en faisant abstraction de leur étiologie. En effet, il a été relevé de fortes concentrations de prothrombine (Touat et al.

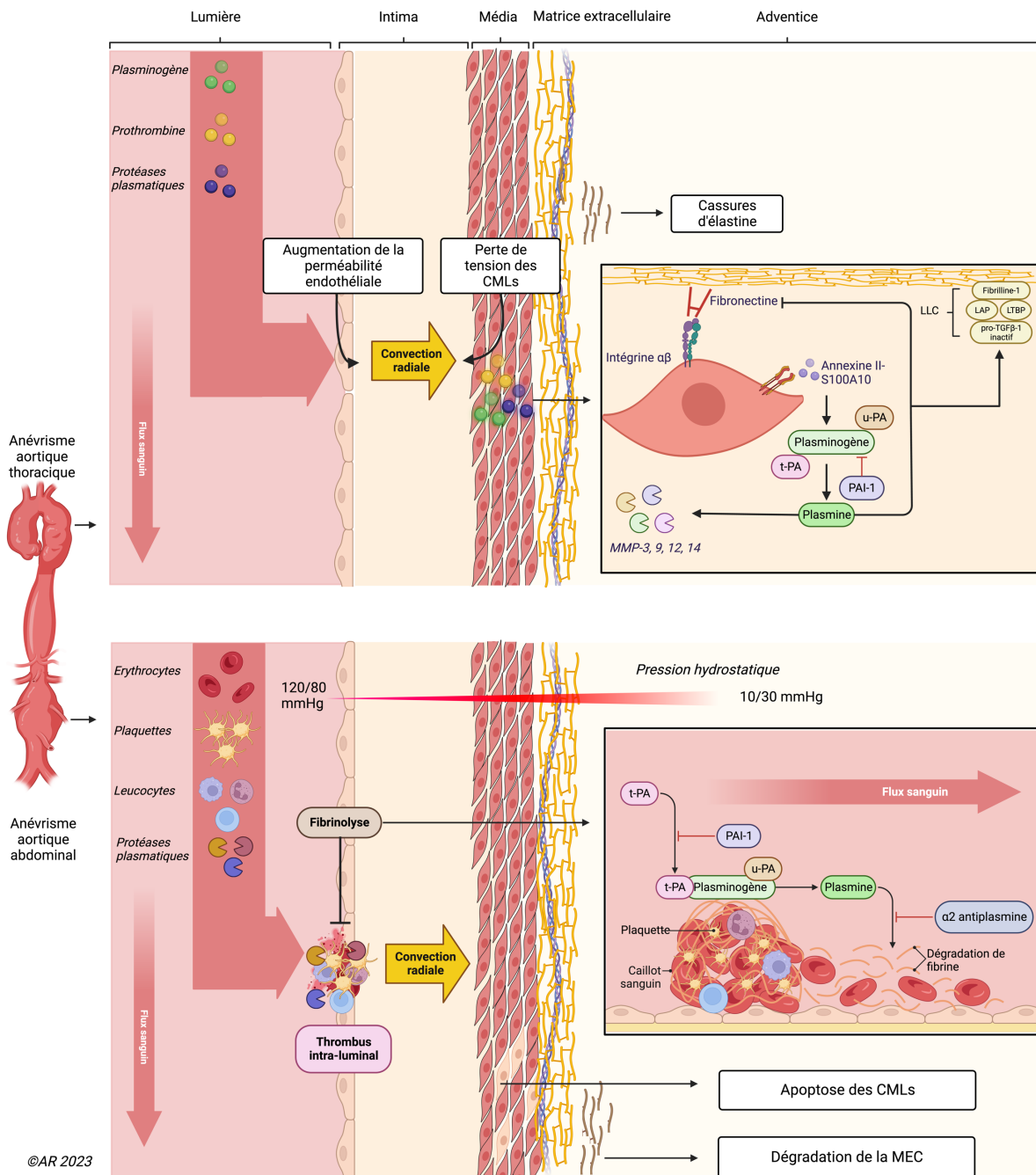
2008) et de plasminogène (Borges et al. 2010) au niveau de tissus anévrismaux chez l'Homme. La plasmine est générée à partir du zymogène plasminogène par un activateur de plasminogène de type tissulaire (t-PA) et un activateur de plasminogène de type urokinase (u-PA). Le plasminogène peut être activé par les membranes des CMLs, via un hétérotétramère S100A4/annexine A2, exposant les sites terminaux de liaison à la lysine et formant des complexes ternaires avec le t-PA pour former la plasmine. La plasmine est capable d'induire le détachement des CMLs à la matrice (anoïkis) en dégradant la fibronectine (Meilhac et al. 2003), l'une des principales protéines d'adhésion aux intégrines des CMLs. De plus, la plasmine est la principale enzyme capable de mobiliser le TGF $\beta$  à partir de son site de stockage associé aux protéines de liaison LTBP dans la MEC (paragraphe sur le TGF $\beta$ ), et est capable de convertir les pro-MMP inactives en MMP actives, notamment les MMP-3, -9, -12 et -13 (Carmeliet et al. 1997). A l'inverse, la sécrétion et la rétention péricellulaire d'anti-protéases tissulaires, dont la protéase Nexine-1 (PN-1) (Rossignol et al. 2004) ou l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)(Schneider, Chen, et Sobel 2008), protègent contre l'apoptose/anoïkis des cellules musculaires lisses.

Concernant les plaquettes et la prothrombine, elles sont généralement activées chez des patients avec un anévrisme thoracique bien développé (>45mm), où les marqueurs circulants de l'activation plaquettaire (sGPV, sCD40L) sont significativement plus élevés (Touat et al. 2008). La prothrombine/thrombine (II/IIa) est présente dans la paroi de l'aorte thoracique anévrismale, contrairement à l'aorte saine (Touat et al. 2008). La thrombine peut endommager l'endothélium, entraînant une augmentation de la perméabilité endothéliale et favorisant l'entrée des facteurs plasmatiques (Birukova et al. 2004).

#### 3.4.1. Anévrisme de l'aorte abdominale : Rôle du thrombus intraluminal

L'aorte abdominale est sujette à de nombreux dépôts athéromateux, principalement au niveau des bifurcations via un écoulement sanguin perturbé (turbulent), et non laminaire. L'anévrisme de l'aorte abdominale peut être caractérisé comme une pathologie athérothrombotique. A l'instar de l'aorte thoracique, elle est sujette à la convection radiale des éléments plasmatiques du sang, tels que les plaquettes, les globules rouges et leucocytes. L'impact de ces éléments sur la paroi aortique la fragilisent et sont à l'origine de la formation d'un néo-tissu dénommé ILT pour thrombus intra-luminal. Cet ILT est défini comme étant un caillot pariétal, non obstruant, et le site de piégeage de tous les différents types de cellules sanguines à l'interface entre le sang circulant et l'ILT habituellement observé dans les AAA humains (Folkesson et al. 2015). Dans ce thrombus, la coagulation est sans cesse contrebalancée par une fibrinolyse active impliquant plusieurs protéases. Renouvelé en permanence par le sang circulant, l'ILT est un milieu hautement protéolytique et oxydatif, et aucune cellule (cellules endothéliales, CMLs ou progéniteurs mésenchymateux) ne peut se propager et proliférer en contact étroit avec l'ILT. Ainsi, en raison de sa présence, il n'y a ni endothélium ni intima dans les AAA.

Ces phénomènes entraînent l'accumulation des globules rouges et leur lyse, libérant leur contenu en hémoglobine ainsi qu'en cholestérol membranaire (Houard et al. 2007). Les solutés sanguins convectés vers l'adventice en raison du gradient de pression agrémentent l'ILT et endommagent progressivement la paroi artérielle. Ces phénomènes induisent une dégradation de la MEC, une apoptose des CMLs et de fortes réponses immunitaires innées et adaptatives au niveau de l'adventice, conduisant *in fine* à la rupture pariétale (Michel et al. 2007). Il est important de noter que l'activité biologique de l'ILT ne dépend pas de son volume mais de son âge : plus il est jeune, plus il est actif.



**Figure 40 : Différences entre l'anévrisme de l'aorte thoracique et abdominale dans les mécanismes de convection radiale des éléments plasmatiques sur la paroi aortique (D'après Michel 2020)**

### 3.5. Immunité innée et adaptative et rôle du stress oxydant dans l'AAA

Le développement et la progression de l'AAA implique à la fois l'immunité innée et adaptative. La média de l'aorte abdominale sous-rénale est un tissu avasculaire et un site immunoprivilégié dépourvu de capillaires dont la diapédèse (le passage des cellules sanguines à travers les parois intactes des capillaires) des leucocytes circulants s'effectue via la néoangiogenèse de l'adventice (couche interne) (Michel et al. 2007). En revanche, la couche externe de l'adventice est entièrement vascularisée via les *vaso-vasorum*,

permettant la diapédèse leucocytaire, l'immunité innée et adaptative et la néoangiogenèse vers l'intérieur en réponse aux facteurs de croissance. Dans le cadre de l'AAA, l'hypoxie et le métabolisme des phospholipides produisant des eicosanoïdes pourraient déclencher la néoangiogenèse par induction d'une surexpression du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) dans les macrophages et les CMLs. Cette néoangiogenèse comprend des artérioles denses, des capillaires, des veinules et des vaisseaux lymphatiques (Ho-Tin-Noé et Michel 2011).

### 3.5.1. Immunité innée

Au niveau de l'ILT, les activités immunitaires innées impliquent la diapédèse des leucocytes polymorphonucléaires (PMN : éosinophiles, neutrophiles) et des monocytes dans ce thrombus, principalement par interaction avec les plaquettes activées, exposant la P-sélectine, qui se lie à PSGL1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) exprimée sur les neutrophiles et les macrophages. L'activation et la mort des PMN entraînent la libération de leur contenu composé de granules azurophiles (dont les NET : Neutrophil Extracellular Trap), de protéases, de peptides oxydants, de myéloperoxydase et de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'IL-8. La convection radiale vers l'extérieur des produits de dégradation et des médiateurs entraîne une endocytose, tandis que la phagocytose a principalement lieu dans la couche interne de l'adventice, où les macrophages prédominent. La principale activité endocytaire et/ou phagocytaire détectée est le stockage du fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) (le stockage et le recyclage du fer ferreux  $Fe^{2+}$  de l'hème) des globules rouges dans les cellules  $CD68^+$  ( $CD68$  est un marqueur des fonctions phagocytaires mais pas d'une lignée cellulaire spécifique), principalement représentées par les macrophages et les fibroblastes. Des dépôts de fer ferrique peuvent également être observés dans les ganglions lymphatiques périaortiques (Michel et al. 2011).

### 3.5.2. Immunité adaptative

Des réponses immunitaires adaptatives aux lésions protéolytiques et/ou oxydatives de la paroi ont également lieu dans l'adventice (Michel et al. 2007). Cette réponse immunitaire est caractérisée par le développement d'organes lymphoïdes tertiaires adventitiels (OLT), qui sont des néo-granulomes lymphocytaires organisés avec un centre germinale composé de lymphocytes B pouvant produire des anticorps. Ces centres germinaux sont entourés de veinules endothéliales, de cellules dendritiques folliculaires et de lymphocytes T auxiliaires, qui stimulent la commutation des immunoglobulines à travers un réseau spécifique et complexe de cytokines (Clement et al. 2015). Cette réponse immunitaire adaptative dépend de deux prérequis : 1) un réseau spécifique inter-lymphocytes T et d'interleukines pour organiser la structure des OLT et 2) des néo-antigènes convectés vers l'extérieur de l'adventice pour conduire à la maturation des lymphocytes B. Les néo-antigènes sont des molécules avec des modifications oxydatives ou protéolytiques qui révèlent de nouveaux épitopes modifiés stimulant le système immunitaire, dont notamment les lymphocytes B naïfs. Les OLT produisent des anticorps polyclonaux contre ces néo-antigènes. A noter qu'il n'y a pas de rétrodiffusion d'anticorps dirigés vers la média ou l'ILT, ces derniers sont libérés dans la circulation générale et atteignent leurs cibles moléculaires à partir de la circulation artérielle.

Concernant les voies du complément, il existe des preuves qu'elles seraient activées dans l'AAA (Roxana Martinez-Pinna et al. 2013). Chez l'homme, les éléments moléculaires de la cascade du complément prédominent dans l'ILT (Roxana Martinez-Pinna et al. 2013). Néanmoins, la physiopathologie exacte de l'activation du complément dans l'AAA reste à définir. En définitive, les données actuelles appuient l'hypothèse selon laquelle la réponse immunitaire adaptative adventitielle dans les AAA pourrait être un acteur majeur plutôt qu'une réponse impliquée dans le risque de croissance et de rupture des AAA.



### 3.5.3. Stress oxydant

Le stress oxydant entraîne la mort cellulaire par le biais de protéines oxydées, la génération de peroxydes d'hydrogène et des dommages à l'ADN. Plusieurs stimuli augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives de l'azote (RNS), entraînant des dommages cellulaires et tissulaires. Fait intéressant, le tabagisme peut augmenter le stress oxydatif. Les cellules immunitaires infiltrées sont la principale source de production de ROS telles que l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène par l'activité régulée à la hausse de la NADPH oxydase. En outre, les cytokines pro-inflammatoires, l'étirement mécanique, les facteurs de croissance et les médiateurs lipidiques pourraient réguler à la hausse la NADPH oxydase dans les cellules vasculaires résidentes, entraînant une augmentation de la production de ROS et de produits de peroxydation lipidique (McCormick, Gavrilu, et Weintraub 2007). En effet, les deux principales sources de stress oxydatif chez l'AAA humain sont la NADPH oxydase et la myéloperoxydase des leucocytes PMN et l'activité oxydoréductrice en tant que catalyseur de l'activité oxydase (réaction de Fenton) libérée par les globules rouges piégés dans l'ILT. Dans ce cas, leur séquestration est si importante qu'elle peut entraîner une altération du métabolisme du fer et une anémie (R. Martinez-Pinna et al. 2014). Les marqueurs de la myéloperoxydase et du métabolisme du fer peuvent être détectés au niveau plasmatique chez les patients en tant que marqueurs du stress oxydatif causé par les neutrophiles et les bactéries. Le stress oxydant active également la pro-MMP2 et la pro-MMP9, qui dégradent les fibres de collagène dans les parois artérielles (Galis et Khatri 2002). En modifiant l'antigénicité des protéines, le stress oxydant provoque la mort cellulaire. C'est un déterminant majeur des réponses immunitaires adaptatives dans les AAA. De plus, les HDL (lipoprotéines de basse densité) circulants sont dysfonctionnels chez les patients atteints d'AAA (Delbosc et al. 2013), et le développement de l'AAA est associé à une diminution de l'APOA1 circulant (Apolipoprotéine A1, composant 60% du HDL) et du HDL (Burillo et al. 2015). La diminution des taux de HDL circulant est directement liée à leur convection radiale à travers l'environnement hautement oxydatif de l'ILT, entraînant leur peroxydation et l'oxydation de l'APOA1 ainsi que la libération de son contenu lipidique (DiDonato et al. 2013).

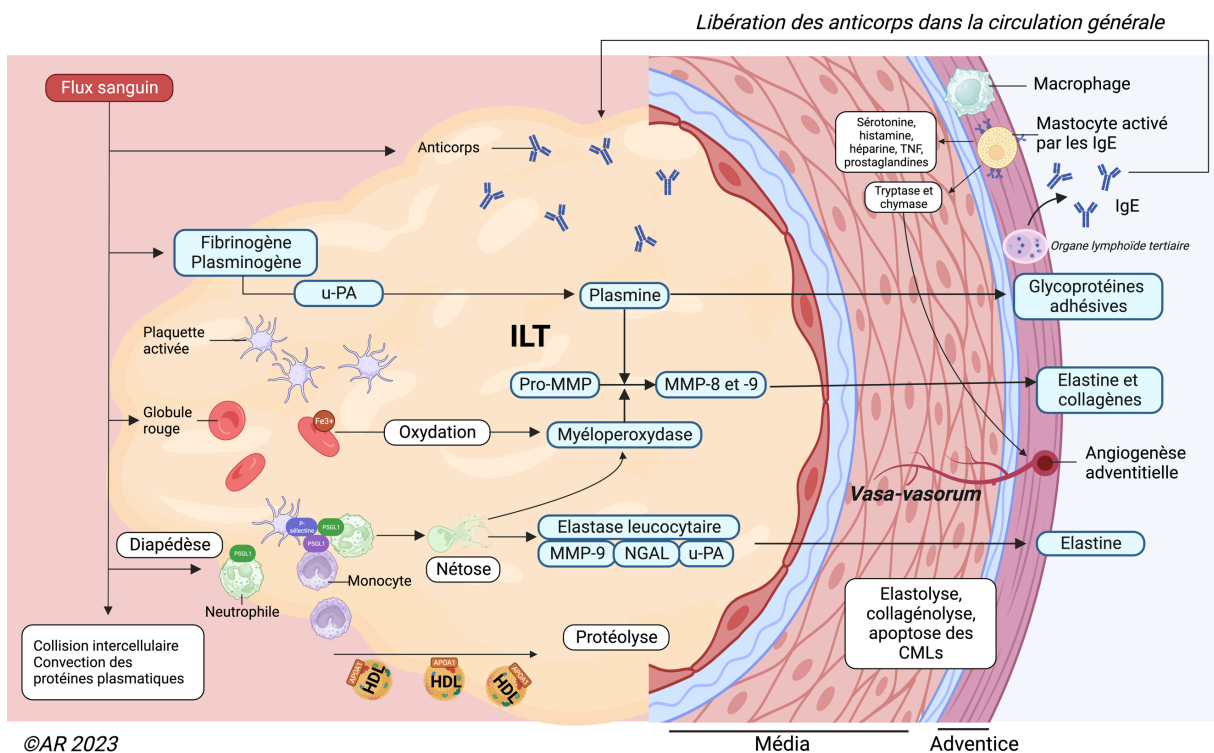


Figure 41 : Rôle du système immunitaire et stress oxydant dans le développement de l'AAA



(D'après Sakalihasan et al., 2018 (Sakalihasan et al. 2018))

L'élastase leucocytaire peut dégrader la MEC fibrillaire. La plasmine peut dégrader les protéines adhésives intermédiaires, provoquant le détachement des CMLs de la MEC et leur apoptose, et activer les pro-MMP. Le plasminogène est activé en plasmine sur la fibrine du thrombus intra-luminal (ILT) par un activateur du plasminogène de type tissulaire ou urokinase (t-PA ou u-PA, respectivement). U-PA et l'élastase leucocytaire sont libérés par les neutrophiles lors de la nétose. L'élastase est également capable de dégrader la fibrine, générant des fibrinopeptides (différents des D-dimères). La MMP-9 est libérée en association avec la lipocaline associée à la gélatinase neutrophilaire (NGAL) par activation et mort des neutrophiles (Folkesson et al. 2007), et agit directement sur l'élastine. Les MMP sont synthétisées en tant que précurseurs inactifs et doivent être activées localement par une protéolyse partielle et/ou par des espèces réactives de l'oxygène. L'adventice des AAA est également enrichie par des mastocytes contenant de la tryptase et de la chymase, intervenant dans la néoangiogenèse adventitielle (Mi et al. 2009). Les mastocytes sont activés par la liaison aux IgE, ce qui déclenche leur dégranulation, libérant différents facteurs vasoactifs (sérotonine, histamine, héparine, facteur de nécrose tumorale et prostaglandines). La convection des HDL et de leur APOA1 agrémentent l'inflammation à travers leur oxydation, libérant leur contenu dans l'ILT. *ILT* : thrombus intra-luminal ; *NGAL* : lipocaline associée à la gélatinase neutrophilaire ; *HDL* : lipoprotéine de basse densité ; *APOA1* : Apolipoprotéine A1

## 4. Le dimorphisme sexuel

De nos jours, il est de plus en plus important de prendre en compte les différences majeures entre les sexes dans le développement, la prise en charge et les résultats des pathologies cardiovasculaires. Il nous faut identifier et comprendre ce dimorphisme sexuel afin d'ériger une première étape vers la réduction des disparités dans les résultats cliniques entre les hommes et les femmes.

### 4.1. Dans l'anévrisme de l'aorte thoracique

Dans une étude rapportant l'association du sexe avec les caractéristiques phénotypiques du syndrome de Marfan, les hommes étaient plus susceptibles d'avoir une dilatation de la racine aortique, une régurgitation aortique et d'avoir subi une intervention chirurgicale que les femmes, indiquant des manifestations plus graves et plus précoces de la maladie aortique chez l'homme (Détaint et al. 2010; Roman et al. 2017). Malgré leur faible prédisposition à développer une aortopathie, les femmes atteintes d'un anévrisme de l'aorte thoracique sont 3 fois plus susceptibles de subir une dissection ou une rupture (R. R. Davies et al. 2002), en particulier avec des anévrismes de plus petit diamètre (Pape et al. 2007), et sont 40 % plus susceptibles que les hommes de décéder de rupture de cet anévrisme (Pape et al. 2007; Cheung et al. 2017).

De plus, au cours du vieillissement, l'aorte saine se remodèle de manière différente chez les hommes et les femmes. Dans le cadre de l'anévrisme, l'augmentation du diamètre aortique est 3 fois plus rapide chez les femmes que chez les hommes (Cheung et al. 2017). Ces différences entre les sexes dans la croissance de ces anévrismes n'ont été observées que chez les personnes atteintes de TAA dégénératifs (généralement plus âgées et avec une forte prévalence d'hypertension artérielle), suggérant toutefois un effet du vieillissement artériel sur le développement des AAT chez les femmes.

Dans l'étude de Boczar et al., ils ont observé que la rigidité aortique était indépendamment associée à la croissance de l'anévrisme chez les femmes, au contraire des hommes (Boczar et al. 2019). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les hormones sexuelles féminines jouent un rôle dans la diminution du dépôt de collagène et dans l'augmentation de la production d'élastine, favorisant une paroi aortique saine dont les propriétés élastiques amortissent la pression systolique et contiennent la pulsativité du cœur (Makrygiannis et al. 2014).

Les travaux de Waddell et al. ont démontré que les changements liés à l'âge dans la rigidité aortique sont plus prononcés chez les femmes que chez les hommes, et ont également constaté que les niveaux circulants d'œstrogènes étaient inversement proportionnels à l'impédance aortique, suggérant un effet hormonal sur la rigidité aortique (Waddell et al. 2001).

Toutefois, ces études sur les effets des œstrogènes sur la pathologie de l'aorte thoracique sont majoritairement observationnelles et n'expliquent pas mécaniquement leur implication dans la pathogenèse, au contraire des données présentes dans la littérature sur l'anévrisme de l'aorte abdominale.

## 4.2. Dans l'anévrisme de l'aorte abdominale

A l'instar de l'anévrisme de l'aorte thoracique, la prévalence des AAA est plus faible chez les femmes mais avec un taux d'expansion et une propension à la rupture plus agressive (Grootenboer et al. 2009; M. J. Sweeting et al. 2012). Elles seraient plus susceptibles de développer des anévrismes au niveau de l'aorte thoracique ascendante et descendante par rapport aux hommes, où ces derniers développeraient plutôt des anévrismes au niveau de l'aorte abdominale (Körfer et al. 2022). En effet, une étude a démontré que les hommes souffrant d'un AAA avaient des faibles concentrations sériques de progestérone et d'œstradiol, concentrations inversement corrélées à la taille de l'anévrisme (Ohlsson et al. 2022).

De nombreuses études effectuées sur modèles murins ont permis d'éclaircir le rôle des hormones sexuelles dans la pathogenèse de l'AAA contrairement à l'anévrisme thoracique. En général, les œstrogènes endogènes et exogènes ont des effets protecteurs sur les AAA expérimentaux, avec des disparités en fonction du modèle.

Par exemple, dans un modèle d'anévrisme induit par l'élastase, l'expression du récepteur  $\alpha$  des œstrogènes est plus élevée dans l'aorte chez les femelles que chez les mâles (Laser et al. 2014) ainsi que la synthèse des œstrogènes grâce à l'aromatase, contribuant à la protection des souris femelles du développement d'AAA (Johnston et al. 2015). Chez les souris femelles ApoE<sup>-/-</sup> avec perfusion d'angiotensine II, l'ovariectomie n'a aucun effet sur les AAA (T. A. Henriques et al. 2004). Cependant, l'ajout de 17 $\beta$ -œstradiol (œstrogène) aux mâles a atténué le développement des AAA (Martin-McNulty et al. 2003). A l'inverse, l'administration de cet œstrogène aux femelles ovariectomisées a provoqué une augmentation progressive de leur diamètre aortique ainsi que de la taille de l'AAA (Thatcher et al. 2015), démontrant un rôle bivalent de cet œstrogène sur la pathologie anévrismale.

La testostérone participe aussi à la formation et à la progression des AAA expérimentaux, tant chez les souris mâles que chez les femelles. Dans le modèle d'AAA ApoE<sup>-/-</sup> avec AngII, la castration des souris mâles a réduit de manière significative la formation d'anévrisme, qui est restaurée par l'administration du précurseur de la testostérone (la dihydrotestostérone) (T. A. Henriques et al. 2004; T. Henriques et al. 2008) mais aussi par son métabolite, la 6 $\beta$ -Hydroxytestostérone, générée par le CYP1B1 (Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1) (Mukherjee et al. 2021). Ces effets sont dus à la testostérone, induisant une augmentation de l'expression d'AT1<sub>a</sub>R au niveau de l'aorte abdominale. Bien que les souris femelles hypercholestérolémiques soient résistantes aux AAA provoqués par l'angiotensine II, les souris femelles adultes Ldlr<sup>-/-</sup> traitées avec de la testostérone durant leur période post-natale sont plus susceptibles de développer des AAA induits par l'AngII malgré leurs faibles taux de testostérone à l'âge adulte (Xuan Zhang et al. 2012). Enfin, une fois la survenue d'un AAA provoqué par l'induction d'angiotensine II, la castration des souris mâles adultes ApoE<sup>-/-</sup> a stoppé la dilatation anévrismale (Xuan Zhang et al. 2012).

L'étude de Fashandi et al. a démontré que les souris femelles présentaient moins de décès par rupture d'AAA que les mâles, avec moins de cassures de fibres d'élastine et moins de dégradation des CMLs. Ni le traitement par phytoestrogènes sur les souris mâles, ni l'ovariectomie de souris femelles, n'ont démontré d'augmentation significative de la survie et n'ont pas affecté les taux de rupture de l'AAA (Fashandi et al. 2020).

Une autre étude a permis de révéler l'impact des œstrogènes sur l'inflammation. En effet, les résultats de Chen et al. suggèrent que le niveau élevé d'œstrogènes pourrait maintenir l'expression élevée de TROVE2 (protéine de liaison à l'ARN Ro60, participant au contrôle de qualité de l'ARN en se liant aux ARN mals repliés) et maintenir la transformation des macrophages vers leur phénotype M2 anti-inflammatoire,

contrebalançant les effets pro-inflammatoires des macrophages M1 et participant *in fine* à la protection contre le développement de l'anévrisme (Shanshan Chen et al. 2020).

Par ailleurs, une autre étude a permis de mettre en lien l'effet des œstrogènes sur la fonction mitochondriale dans des CMLs d'aorte porcine (Gavish et al. 2021). En effet, à l'instar des effets de la photobiomodulation, les auteurs ont relevé que les œstrogènes empêchaient la diminution du potentiel membranaire mitochondrial induite par l'angiotensine II dans ces cellules, et avaient des effets inhibant la fission mitochondriale. Les résultats de cette étude indiquent que la stabilisation de la fonction mitochondriale est un mécanisme sous-jacent majeur par lequel la photobiomodulation préserve les fonctions essentielles des cellules musculaires lisses de l'aorte, nécessaires à la réparation des dommages de la paroi aortique et empêche ainsi la formation et la progression de l'AAA. Ces données fournissent ainsi des informations mécanistiques sur le rôle central de la fonction mitochondriale des cellules musculaires lisses aortiques dans la voie reliant l'œstrogène à l'incidence réduite de l'AAA chez les femmes.

### **A retenir :**

Les femmes sont moins prédisposées que les hommes à faire des anévrismes au niveau de l'aorte thoracique (ratio 2 :1 à 4 :1) et abdominale (ratio 4 :1 à 5 :1). Cependant, elles sont plus susceptibles de subir une dissection ou une rupture et d'en décéder.

## **5. Approches cliniques de l'AAA**

### **5.1. Diagnostic de l'AAA**

Dans les pays où il n'existe pas de programmes de dépistage, la plupart des personnes atteintes d'AAA non rompus et asymptomatiques orientées vers les services vasculaires reçoivent un diagnostic fortuit d'AAA lors d'un examen radiologique ou échographique prévu pour une autre condition médicale. Seule une très petite fraction des patients atteints d'un AAA asymptomatique non rompu est diagnostiquée lors d'un examen clinique, notamment parce que l'AAA se présente comme une masse pulsatile ou parce qu'un grand AAA comprime d'autres organes intra-abdominaux. Les patients atteints d'AAA rompu qui sont admis au service des urgences présentent généralement des douleurs abdominales.

Aujourd'hui, la plupart des patients admis aux urgences avec des douleurs abdominales sévères subissent une échographie pour confirmer ou exclure l'existence d'un AAA; si un AAA est détecté, un angioscanner est effectué. Les diagnostics différentiels les plus courants comprennent l'infarctus aigu du myocarde, les calculs rénaux, les maux de dos et les maladies gastro-intestinales telles que les ulcères perforés.

Le scanner augmente la spécificité du diagnostic de rupture (à ~85%), évalue l'adéquation morphologique pour l'EVAR (voir ci-dessous) et améliore également la qualité de la chirurgie ouverte.

L'échographie de l'abdomen est généralement considérée comme la technique phare pour le diagnostic et la surveillance de l'AAA chez les patients asymptomatiques, car elle a une précision diagnostique proche de 100% (Wilmink et al. 2002), est inoffensive et non invasive. Les patients avec un grand AAA intact (>55 mm) ou ceux avec un AAA symptomatique ou rompu, quelle que soit la taille, subissent généralement également un scanner. La tomodensitométrie est la norme d'imagerie de référence pour l'AAA (Chaikof et al. 2018), et peut également détecter une éventuelle maladie anévrismale concomitante dans d'autres vaisseaux et permet la planification d'une intervention chirurgicale.

## 5.2. Traitements de l'AAA

### 5.2.1. Chirurgicaux

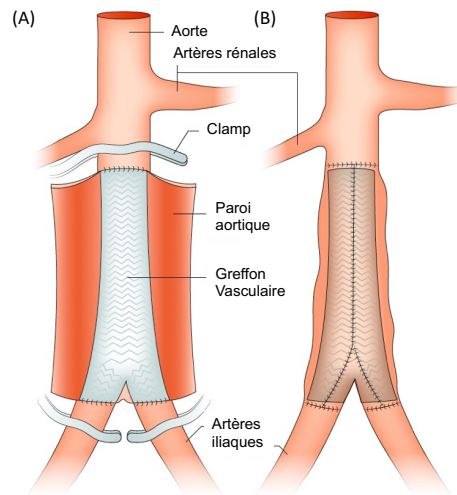
Une rupture d'AAA est une urgence chirurgicale et un traitement immédiat est nécessaire. Les patients qui présentent un AAA symptomatique mais non rompu peuvent également nécessiter un traitement rapide. Aujourd'hui, la prise en charge des patients atteints de rupture d'AAA peut être effectuée soit par EVAR, soit par chirurgie conventionnelle (IMPROVE Trial Investigators 2017; Campbell et al. 2018).

Dans la plupart des services vasculaires modernes, 75 à 85 % des chirurgies pour les AAA sont effectuées de manière élective (chirurgie non urgente) pour les anévrismes intacts (Ozdemir et al. 2015). Les patients présentant un AAA fusiforme asymptomatique de  $\geq 5,5$  cm de diamètre doivent être considérés pour une chirurgie conventionnelle. Il convient de noter que cette chirurgie est également recommandée pour les patients atteints d'un AAA sacculaire, qui a généralement un diamètre plus petit que les AAA fusiformes. Une chirurgie peut parfois être envisagée chez les patients atteints d'AAA de petit diamètre ( $\leq 5,5$  cm) mais présentant un taux d'expansion rapide et chez les patients jeunes et en bonne santé, en particulier les femmes, présentant un AAA de 5,0 à 5,4 cm. En revanche, chez les patients présentant des AAA  $\geq 5,5$  cm mais d'âge avancé ou présentant des comorbidités et des facteurs de risque importants, ces chirurgies peuvent être retardées ou inappropriées (Chaikof et al. 2018).

Dans un service vasculaire moderne, deux options de traitement sont disponibles : la chirurgie conventionnelle ou la chirurgie endovasculaire (EVAR).

#### a) Chirurgie conventionnelle (chirurgie ouverte)

La chirurgie conventionnelle consiste en l'interposition d'une prothèse artérielle avec pour objectif d'éviter la rupture d'anévrisme en remplaçant le sac anévrisimal par une greffe synthétique vasculaire. Cette chirurgie est généralement réalisée par laparotomie, soit par une longue ligne médiane transpéritonéale, soit par une large incision transversale. Alternativement, une approche rétropéritonéale gauche peut être utilisée. La chirurgie conventionnelle continue d'être utilisée pour les patients dont l'anatomie vasculaire ne convient pas à l'EVAR (par exemple, avec des zones d'étanchéité courtes, des artères rénales accessoires multiples ou pas de vaisseaux d'accès appropriés) et dans les régions ou les pays où les ressources en soins de santé sont limitées. Cette opération peut également être proposée aux personnes jeunes et en bonne santé qui conviennent également à l'EVAR, étant donné que cette opération a probablement une meilleure durabilité à long terme et un besoin réduit de surveillance et de réinterventions à long terme par rapport à l'EVAR. Ce type de chirurgie peut également être nécessaire pour le traitement de complications après EVAR (par exemple lors de la présence d'endofuites persistantes (flux sanguin persistant dans le sac anévrisimal après déploiement du stent ou croissance du sac anévrisimal) ou pour le traitement d'une infection mycotique (Chaikof et al. 2018).



**Figure 42 : Chirurgie réparatrice ouverte** (Adapté de Sakalihan et al., 2018)

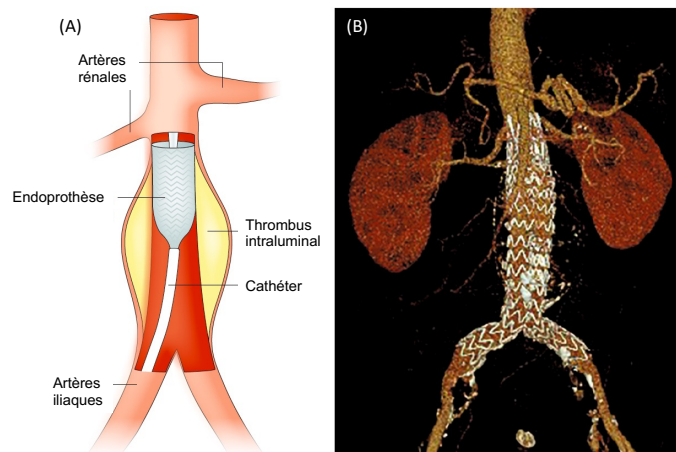
(A) Une greffe vasculaire de l'aorte aux deux artères iliaques communes est utilisée pour remplacer l'aorte anévrismale. Si l'AAA s'étend au-dessus des artères rénales, le clampage surrénal peut être privilégié, ce qui pourrait entraîner une augmentation du taux de dysfonctionnement rénal et de morbidité périopératoire. (B) Une fois le greffon en place, la paroi aortique est enroulée autour du greffon pour le protéger de l'exposition aux intestins.

## b) Chirurgie endovasculaire (EVAR)

L'EVAR consiste en l'implantation d'un greffon bifurqué via les artères fémorales et iliaques. Le greffon est ancré avec des stents à l'aorte saine (non anévrismale) au niveau des parois artérielles rénale et iliaque, et le sac anévrismal est laissé *in situ*. L'EVAR vise à exclure l'AAA de la circulation systémique au lieu de remplacer l'aorte endommagée (contrairement à la chirurgie conventionnelle). Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la faisabilité de l'EVAR.

- Les vaisseaux d'accès doivent être de qualité suffisante pour permettre l'introduction de la greffe d'endoprothèse.
- Pour obtenir une étanchéité complète, des zones proximales et distales saines sont nécessaires pour l'ancrage du stent. En cas de zones d'ancrage proximal inadéquates sous les artères rénales, la partie surrénale de l'aorte peut être utilisée pour l'étanchéité à l'aide de techniques EVAR avancées, telles que les greffes fenestrées (greffes d'endoprothèses avec trous de fenêtrage pour accueillir les artères rénales et l'artère mésentérique supérieure et le tronc cœliaque si nécessaire) (Williamson et Babrowski 2018).

De ce fait, la morphologie aortique influence les résultats EVAR. À l'heure actuelle, l'EVAR est considérée comme une solution sûre à la chirurgie réparatrice ouverte pour les AAA anatomiquement appropriés, et constitue par conséquent l'approche privilégiée dans la plupart des centres de chirurgie vasculaire (Buck et al. 2014).



**Figure 43 : Chirurgie aortique endovasculaire (EVAR)** (Adapté de Sakalihan et al., 2018)

(A) Représentation schématique de la procédure de chirurgie endovasculaire : un cathéter est inséré à travers l'artère iliaque, la partie proximale supérieure du stent est ouverte et le corps supérieur principal du stent est montré dans l'aorte sous les artères rénales, scellant le cou au-dessus de l'anévrisme. (B) Image par scanner (CT) de la greffe avec les deux endoprothèses s'allongeant dans les artères iliaques communes. La partie de l'endoprothèse non recouverte est fixée de manière appropriée au-dessus des artères rénales.

### 5.3. Pharmacologiques

L'un des problèmes actuels des traitements des AAA est la prise en charge médicale des patients porteurs de petits anévrismes asymptomatiques ou non candidats à la chirurgie. En effet, si un anévrisme n'est pas traité, il continuera de croître, augmentant ainsi le risque de rupture. À ce jour, il n'existe aucune thérapie pharmacologique permettant de supprimer le développement de l'anévrisme ou de ralentir sa progression. Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité de thérapies potentielles, souvent basées sur l'atténuation des facteurs de risque associés à l'AAA. Par exemple, les statines ont été envisagées pour réduire l'hypercholestérolémie, mais leurs effets sur le développement des AAA sont contradictoires. Certaines études observationnelles ont suggéré une association entre le traitement par les statines et une réduction du risque de dilatation et de rupture de l'AAA, indépendamment de leurs effets hypocholestérolémiants. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans de larges essais cliniques randomisés (Wemmelund et al. 2014; Ferguson et al. 2010; Takagi et al. 2012). D'autre part, bien que le traitement au propranolol (un bloqueur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques) ait montré des effets positifs sur le développement d'anévrismes chez les animaux (Ricci et al. 1996; Brophy, Tilson, et Tilson 1988), aucun effet n'a été observé sur le développement et la croissance des AAA chez l'homme (Propranolol Aneurysm Trial Investigators 2002).

Aussi, l'activité des enzymes productrices d'angiotensine II, de l'ECA et de la chymase, est significativement plus élevée dans les aortes anévrismales que dans les aortes saines (Tsunemi et al. 2002; Nishimoto et al. 2002). Le traitement avec un inhibiteur de l'ECA ou avec le losartan (inhibiteur du récepteur AT1R), limite la croissance des anévrismes expérimentaux chez la souris, mais les résultats cliniques chez l'homme sont contradictoires (Michael J. Sweeting et al. 2010). D'autres études ont également étudié l'effet de la doxycycline sur le développement de l'anévrisme. Malgré l'effet inhibiteur de la doxycycline sur l'expression de certaines MMP dont la MMP-9 au niveau plasmatique et tissulaire (Baxter et al. 2002; Curci et al. 2000), le traitement avec une dose réduite de doxycycline n'a montré aucun effet sur la croissance de petits anévrismes (Meijer et al. 2013).

Cependant, les traitements pharmacologiques inhibiteurs de l'inflammation comme la cyclosporine A (J. Dai et al. 2011), la rapamycine (Rouer et al. 2014), ou l'inhibition de certaines voies de signalisation



comme la voie Notch (Cheng et al. 2014) ou encore les voies TLR-2 et -4 (A. P. Owens et al. 2011, 4), ont montré des effets protecteurs contre le développement de l'AAA dans des modèles expérimentaux.

## 6. Approches expérimentales : modèles animaux d'AAA

La complexité et la gravité croissante de la pathologie anévrismale soulignent l'importance d'une compréhension plus fine des mécanismes sous-jacents de cette maladie, en vue d'identifier des biomarqueurs prédictifs potentiels permettant de prédire la dilatation anévrismale et le risque de rupture. Cependant, étant donné que la plupart des patients sont désormais traités par voie endovasculaire, les prélèvements chirurgicaux d'anévrismes de l'aorte abdominale sont devenus rares. En outre, ces prélèvements ne sont pas adaptés pour comprendre les mécanismes initiaux de la maladie car ils sont prélevés à un stade trop avancé de l'anévrisme.

Afin de répondre à cette problématique, les modèles animaux nous fournissent les éléments nécessaires pour comprendre les mécanismes à l'origine des pathologies et nous permettent également de tester de nouvelles thérapies avant les essais cliniques chez l'homme. Pour étudier l'anévrisme aortique, plusieurs modèles animaux sont disponibles en fonction de l'emplacement de l'anévrisme (thoracique, abdominal ou dissection aortique). Dans cette section, nous nous concentrerons uniquement sur les modèles murins (souris) utilisés pour reproduire l'AAA, car cette espèce est la plus couramment utilisée et étudiée dans cette pathologie en raison de sa facilité de prélèvement, de son faible coût, de sa courte période de gestation (3 semaines) et de sa facilité de modification génétique.

Actuellement, les AAA sont modélisés expérimentalement par induction d'une dilatation intraluminale (modèles d'AAA non disséquants) ou d'une rupture intramurale contenue (modèles d'AAA disséquants). Bien que ces modèles ne reproduisent pas toutes les caractéristiques des AAA humains, leur diversité permet de se concentrer sur chaque mécanisme impliqué dans le développement des anévrismes. Il est toutefois important de souligner que certains modèles peuvent représenter à la fois l'anévrisme thoracique et abdominal de l'aorte, ainsi que la dissection aortique.

### 6.1. Modèles non disséquants

#### 6.1.1. Le modèle induit par l'élastase

##### a) Perfusion intraluminale

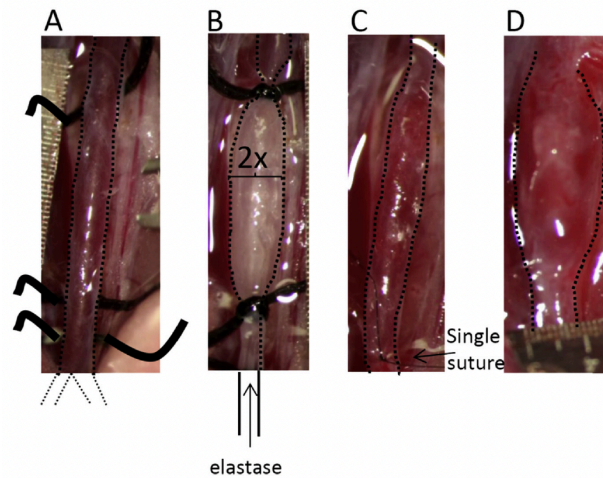
Le modèle animal de l'anévrisme aortique induit par l'élastase consiste en l'administration sous pression d'élastase pancréatique porcine (PPE) dans un segment aortique isolé chirurgicalement par ligature. Cette intervention permet à l'élastase de pénétrer dans la média, de lyser les fibres élastiques et d'induire une dilatation artérielle. Chez la souris, ce modèle présente deux phases distinctes après l'infusion d'élastase.

La première phase, qui s'étend du jour 0 au jour 7, est caractérisée par une dilatation accompagnée d'une inflammation aiguë impliquant les cellules endothéliales, les CML, les fibroblastes, ainsi qu'un recrutement de neutrophiles.

Cette phase est suivie d'une formation d'anévrisme vers le 14<sup>e</sup> jour au cours de laquelle on peut observer la destruction des fibres élastiques et de collagène et le recrutement des lymphocytes T et des monocytes-macrophages, ainsi qu'une augmentation de l'activité locale des MMP (Pyo et al. 2000). Cette deuxième phase est essentielle pour la formation d'AAA.



Malgré cette évolution, il est important de noter qu'aucun ILT n'est observé chez la souris (Azuma et al. 2011), soulignant une controverse sur le rôle de l'ILT dans la croissance expérimentale des AAA.



**Figure 44 : Modèle murin d'AAA induit par l'élastase (Poulsen et al., 2016)**

(A) Isolation de l'aorte abdominale de la veine rénale gauche jusqu'à la bifurcation aorto-iliaque. (B) Infusion d'élastase pendant 5min à une pression de 100mHg. (C) L'incision est fermée avec un nœud simple et le débit sanguin est rétabli. (D) L'AAA est formé 14 jours après l'infusion d'élastase

## b) Application péri-adventitielle

Afin de pallier la nécessité d'une expertise microchirurgicale élevée, Bhamidipati et al (Bhamidipati et al. 2012) ont mis au point un modèle animal basé sur l'injection périadventitielle d'élastase. Bien que ce modèle soit techniquement plus facile à mettre en place, il conduit à une dilatation aortique inconstante et modérée. La possibilité d'influencer la formation d'AAA grâce à une déficience ciblée de certains gènes, ainsi que la variabilité observée entre différentes souches de souris (telles que les C57BL/6J ou ApoE<sup>-/-</sup>) dans leur susceptibilité à la formation d'anévrismes après perfusion d'élastase, suggèrent une implication génétique dans le développement de cette pathologie.

### 6.1.2. Application péri-adventitielle de chlorure de calcium CaCl<sub>2</sub>)

Dans ce modèle, une solution de CaCl<sub>2</sub> est appliquée sur la paroi aortique, suivie d'une solution saline tamponnée au phosphate (Chiou, Chiu, et Pearce 2001; Patelis et al. 2017). La physiopathologie exacte de ce modèle n'est pas entièrement connue, mais il est supposé que les ions calcium ont une forte affinité pour l'élastine (S. Y. Yu et Blumenthal 1965). Après l'application de CaCl<sub>2</sub>, le calcium ionisé soluble est transporté vers l'intérieur de la cellule via la conductance intercellulaire et est ensuite transformé en phosphate de calcium (CaPO<sub>4</sub>) par l'activité de la phosphatase alcaline des CMLs. Ce CaPO<sub>4</sub> précipite sur le réseau élastique, entraînant une dégradation des fibres élastiques en raison d'une inadéquation mécanique entre les cristaux rigides d'hydroxyapatite et la conformité du réseau d'élastine (Gertz, Kurgan, et Eisenberg 1988). Cette dégradation de l'élastine entraîne la formation de peptides dérivés de l'élastine ayant un pouvoir chimio attractant pour les monocytes (Hance et al. 2002), ce qui pourrait induire une polarisation des macrophages vers un phénotype M1 (Dale et al. 2016), caractérisé par la libération de chimiokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  (Murray et Wynn 2011), augmentant ainsi l'inflammation tissulaire.

Dans ce modèle, des anévrismes peuvent être induits dans l'aorte abdominale sous-rénale, qui présente certaines caractéristiques des AAA humains telles que les calcifications, la résorption de l'élastine,

l'apoptose des CMLs, la phagocytose et l'augmentation de l'activité protéolytique dans le tissu aortique. Cependant, ce modèle omet quelques caractéristiques de l'AAA humain telles qu'un ILT, une athéromatose ou une rupture (Patelis et al. 2017).

## 6.2. Modèles disséquants

Tel qu'énoncé précédemment, les dissections aortiques sont caractérisées par une séparation aiguë des couches pariétales à la suite d'une déchirure intimale, le sang pénétrant dans l'espace intima-média, créant ainsi un hématome intra-mural pouvant former une seconde lumière (dissection aortique classique), pouvant *in fine* entraîner une dilatation aortique.

Chez l'Homme, les AAA disséquants sont majoritairement des extensions des dissections de l'aorte thoracique descendante (Roberts et Roberts 1991). De plus, l'incidence des dissections aortiques reste relativement fréquente, n'étant seulement que 2 fois moins élevée par rapport aux AAA non disséquants (Landenhet et al. 2015), mais représente une pathologie potentiellement mortelle avec des complications et prises en charge spécifiques.

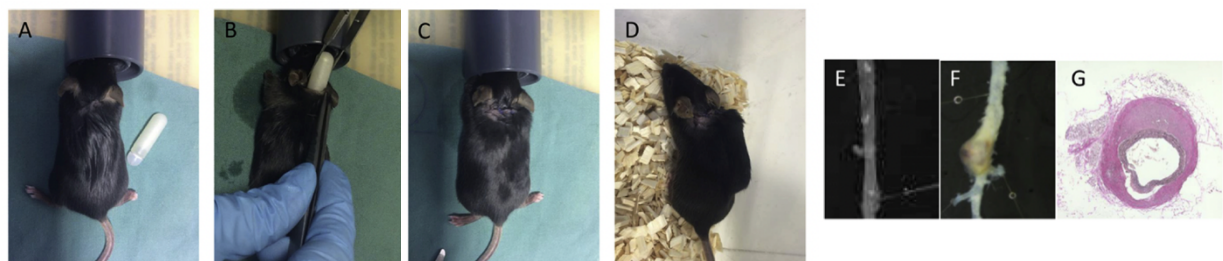
### 6.2.1. Perfusion d'angiotensine II – l'anévrisme disséquant

Les expériences visant à déterminer les effets de l'augmentation de la pression artérielle sur l'athérosclérose ont également permis de constater que la perfusion d'AngII favorisait le développement d'AAA en tant que pathologie consécutive.

#### a) Présentation générale du modèle

Le modèle pharmacologique de perfusion continue d'angiotensine II (Ang II) à fortes doses associées à un régime riche en graisses chez des souris hypercholestérolémiques matures ApoE<sup>-/-</sup> sur fond génétique C57Bl6/J a été initialement décrit par Daugherty et al (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2000). Il est aujourd'hui considéré comme le modèle murin de référence d'AAA. Les souris LDLr<sup>-/-</sup> (low density lipoprotein receptor) (telle qu'utilisée lors de notre étude) et C56Bl6/J sont aussi utilisés dans ce modèle d'anévrisme avec angiotensine II.

Des souris adultes génétiquement modifiées ApoE<sup>-/-</sup> ou LDLr<sup>-/-</sup> (9 à 24 semaines) sont implantées avec une minipompe osmotique en sous-cutanée et nourries avec un régime enrichi en graisses et/ou cholestérol. L'angiotensine II est délivrée via cette pompe à raison de 750 à 1250 ng/kg par minute, et ce pendant 14 à 28 jours (Trachet et al. 2016).



**Figure 45 : Modèle murin d'AAA par perfusion d'angiotensine II (Poulsen et al., 2016)**

Après la perfusion d'Ang II, une déchirure de l'intima et de la média s'étendant longitudinalement est généralement observée dans l'aorte surrénale (**Figure 46**), conduisant à la pénétration du sang dans la

paroi aortique formant un caillot et provoquant un hématome intra-mural (HIM) et, finalement, une dilatation externe (anévrisme disséquant). Selon la littérature, la phase précoce de la perfusion d'angiotensine-II est caractérisée par une infiltration de macrophages, une élastolyse médiale, une expansion luminale et la formation de thrombus (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2000; Saraff et al. 2003; Alan Daugherty, Cassis, et Lu 2011; Rateri et al. 2011). Toutes ces caractéristiques sont également présentes dans l'AAA humain (Michel et al. 2011), mais d'importantes différences existent entre les souris et les hommes.

Comparé à l'Homme, l'AAA murin : 1) se développe en surrénale plutôt qu'en sous-rénale (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2000; Manning et al. 2002) ; 2) la dilatation luminale est aiguë (<7jours) plutôt que progressive et lente (Saraff et al. 2003; Alan Daugherty, Cassis, et Lu 2011) ; 3) présente un thrombus intramural plutôt qu'intraluminal (Schriebl et al. 2012). Il convient également de noter que la perfusion d'AngII provoque des anévrismes dans d'autres régions, notamment l'aorte thoracique ascendante et descendante (Alsiraj et al. 2018; Davis et al. 2015; Alan Daugherty et al. 2010; Rateri et al. 2014).

De plus, la perfusion d'AngII peut être associée à l'administration d'anticorps anti-TGF $\beta$  chez des souris normocholestérolémiques C57BL/6J afin d'éviter l'utilisation coûteuse de souris ApoE<sup>-/-</sup> (Yu Wang et al. 2010).

## b) L'importance de l'hypercholestérolémie

Aujourd'hui, il est admis que l'hypercholestérolémie est un facteur de risque augmentant l'incidence de formation des AAA. En effet, les AAA formés chez les souris normocholestérolémiques perfusées à l'AngII restent faibles, <20% (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2000; Police et al. 2010; 2009), contrairement aux AAA formés chez les souris hypercholestérolémiques qui sont généralement >80%. L'augmentation de l'hypercholestérolémie a été démontrée directement chez des souris C57BL/6J rendues hypercholestérolémiques par infection aiguë avec un AAV exprimant un mutant gain de fonction de PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) (Jarrett et al. 2018; Roche-Molina et al. 2015), pouvant par la suite former des AAA (Hong Lu et al. 2016).

Cependant, la dose de cholestérol nécessaire pour favoriser la formation d'AAA semble relativement faible. Par exemple, les souris ApoE<sup>-/-</sup> nourries avec un régime riche en graisse qui augmentait les concentrations plasmatiques de cholestérol jusqu'à 1000 à 1500 mg/dL n'avaient aucune différence dans l'incidence des AAA par rapport aux souris nourries avec un régime standard où leur concentration de cholestérol plafonnait à  $\approx$ 400 mg/dL (J. Liu et al. 2015). Mais elle reste tout de même essentielle au développement anévrisimal. Chez les souris LDLr<sup>-/-</sup>, le retrait du régime riche en graisse réduit le cholestérol total plasmatique à <400 mg/dL et arrête l'expansion des AAA pendant une perfusion prolongée d'AngII (J. Liu et al. 2020). Malgré la preuve de l'effet de l'hypercholestérolémie sur les AAA induits par l'AngII, le mécanisme de cet effet n'est toujours pas éclairci.

D'après la littérature, il semblerait que l'AAA soit plus sévère chez les souris ApoE<sup>-/-</sup> comparé aux souris LDLr<sup>-/-</sup> malgré le manque de comparaison directe entre les deux modèles (A. P. Owens et al. 2011; J. Liu et al. 2015).

## c) Caractéristiques de l'AAA induit par l'angiotensine II chez la souris

Les principales caractéristiques de l'AAA induites par la perfusion d'AngII sont les variations spatiales et temporelles des tissus anévrismaux au sein de l'aorte (Saraff et al. 2003; Rateri et al. 2011), où la formation d'AAA se produit dans l'aorte surrénale, caractéristique constante au sein de plusieurs modèles expérimentaux (Kuhlencordt et al. 2001). Actuellement, il n'existe aucune explication à propos de cette localisation.

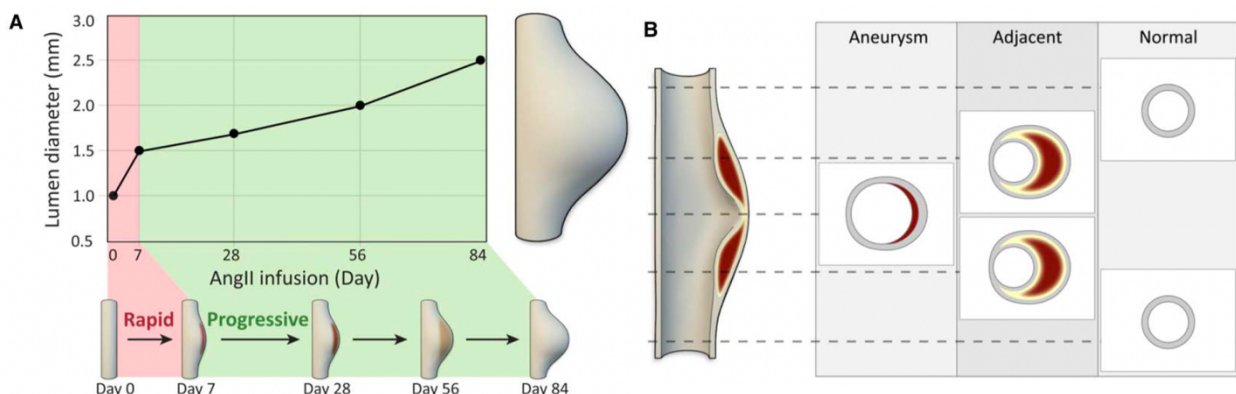
En s'appuyant sur des prélèvements d'aortes abdominales réalisés après certains intervalles de perfusion d'AngII, des macrophages ont été détectés dans la média dans les 2 à 3 jours suivant la perfusion d'AngII. Ces macrophages pourraient être convectés par le sang ou provenir de l'adventice. Après cette phase

d'initiation avec l'accumulation de macrophages, il y a une augmentation de l'inflammation avec une accumulation de lymphocytes T et B et de neutrophiles (Ait-Oufella et al. 2013; Adam et al. 2018; Schaheen et al. 2016; J. Xiao et al. 2012).

Au cours des premiers jours de perfusion, les changements les plus apparents sont une expansion rapide de la lumière associée à une thrombose intramurale au sein de l'adventice (Saraff et al. 2003). Ces thrombus adventitiels peuvent être dus à des microruptures au niveau de l'ostium des artères cœliaques et mésentériques (Trachet et al. 2017). Une caractéristique majeure de la protéolyse nécessaire à l'expansion luminale est une rupture médiale des fibres élastiques, le thrombus étant contenu par le collagène adventiciel. Cette pathologie est compatible avec une perte focale rapide de l'intégrité médiale entraînant un anévrisme localisé et une zone adjacente de thrombose causée par une dissection adventitielle (**Figure 46B**). La rapidité de l'apparition de la pathologie anévrismale a été démontrée par la survenue de décès attribués à une rupture de l'AAA, survenant dans les 7 premiers jours (Ortega et al. 2019; C.-L. Liu et al. 2020; P. Ren et al. 2020; Barisione et al. 2006). Après cette expansion initiale et rapide, il y a une augmentation relativement modeste du diamètre pariétal pour le reste des 28 jours.

Vingt-huit jours est la durée la plus utilisée pour ces études puisque la grande majorité utilise les modèles de pompes osmotiques « Alzet 1004 ou 2004 » qui ont une période de perfusion de 28 jours. Cependant, il s'agit d'une intervention chirurgicale bien tolérée pour remplacer la pompe Alzet afin de perpétuer la perfusion d'AngII. Avec une perfusion prolongée d'AngII au-delà de 28 jours, une résolution progressive du thrombus apparaît, qui est remplacé par un matériau amorphe montrant une grande abondance de protéines de la matrice extracellulaire. Au cours de cette phase, 2 zones distinctes sont observées : une région d'expansion de la lumière et une zone adjacente dans laquelle le diamètre de la lumière est normal mais où il y a un épaississement prononcé de l'adventice (A. Daugherty, Manning, et Cassis 2000). Le matériel thrombotique est ainsi progressivement remodelé en matrice extracellulaire (**Figure 46 B**).

Malgré la facilité de prolongation de la perfusion d'AngII, peu d'études ont continué au-delà de 28 jours. Les études dans lesquelles la perfusion a été poursuivie pendant 2 mois supplémentaires ont démontré que chez les souris LDLr<sup>-/-</sup> ou ApoE<sup>-/-</sup> nourries avec un régime riche en graisses, la perfusion favorise une augmentation progressive du diamètre luminal jusqu'à ≈2,5 mm, soit 2,5 fois plus que le diamètre initial et 1,5 fois plus que le diamètre à 28 jours (J. Liu et al. 2020; Rateri et al. 2011; Xuan Zhang et al. 2015) (**Figure 46 A**). Cette expansion continue ne s'observe que chez ces souris hypercholestérolémiques, nourries avec un régime riche en graisse et perfusées avec de l'angiotensine II (J. Liu et al. 2020).



**Figure 46 : Modifications du diamètre de l'aorte surrénale pendant 84 jours de perfusion d'AngII**  
(Adapté de Sawada et al., 2022)

(A) Il y a une expansion rapide du diamètre luminal lors des 7 premiers jours de perfusion (rouge), suivi par une expansion progressive jusqu'à 84 jours (vert). (B) Changements spatiaux pendant les 28 jours de perfusion d'AngII au niveau de l'aorte abdominale surrénale. Il existe une hétérogénéité considérable de la pathologie le long de l'aorte surrénale pendant la perfusion d'AngII. Un événement précoce est la rupture médiale focale qui conduit à la sortie du sang pour provoquer une dissection

adventitielle, entraînant 2 manifestations pathologiques majeures : 1. Une région d'expansion de la lumière créant l'anévrisme. 2. Des zones adjacentes à l'anévrisme dans lesquelles le diamètre luminal est normal mais où il y a un épaississement prononcé de l'adventice avec une thrombose créant un hématome intramural. Le matériel thrombotique est progressivement remodelé en matrice extracellulaire au-delà de 28 jours.

## d) Le modèle ApoE<sup>-/-</sup> : un modèle pour la dissection thoraco-abdominale aortique plutôt que pour l'AAA ?

Défini initialement comme le gold standard des modèles d'AAA chez la souris, de récentes études remettent en question la pertinence de ce modèle en tant que modèle d'anévrisme pur. En effet, nous pourrions plutôt parler de modèle de dissection thoraco-abdominale voire d'anévrisme disséquant. Dans l'étude de Trachet et al. (550), leurs résultats mettent en évidence des différences entre les anévrismes disséquants et les AAA humains, telles que la présence :

(1) d'une déchirure médiale focale à des régions spécifiques liées aux branches latérales plutôt que d'une dégradation médiale circonférentielle. En effet, ceci serait dû à des micro-ruptures se produisant près de l'ostium des artères cœliaque et mésentérique à un stade précoce de la maladie, évoluant ensuite en déchirure médiale (**Figure 47**).

(2) d'un HIM (hématome intramural) causé par une dissection adventitielle plutôt que d'un thrombus intraluminal, et

(3) d'une fausse lumière augmentant en taille chez un sous-ensemble d'animaux plutôt qu'une dilatation luminale progressive chez toutes les souris.

D'autre part, ils ont également identifié certaines caractéristiques non signalées auparavant, qui pourraient être cliniquement pertinentes pour l'AAA humain, telles que la différence entre les HIM complètement occlus et les HIM avec thrombose partielle (Tsai et al. 2007) et l'importance des branches latérales sur l'emplacement des déchirures médiales, la gravité de l'HIM et la formation de fausses lumières.

### En définitive :

Ils suggèrent que tant que toutes les limites du modèle sont prises en compte, les souris infusées avec de l'Ang II, spécialement les souris ApoE<sup>-/-</sup>, pourraient être mieux adaptées à de futures recherches sur la **dissection aortique thoraco-abdominale** qu'à des recherches sur l'anévrisme de l'aorte abdominale.

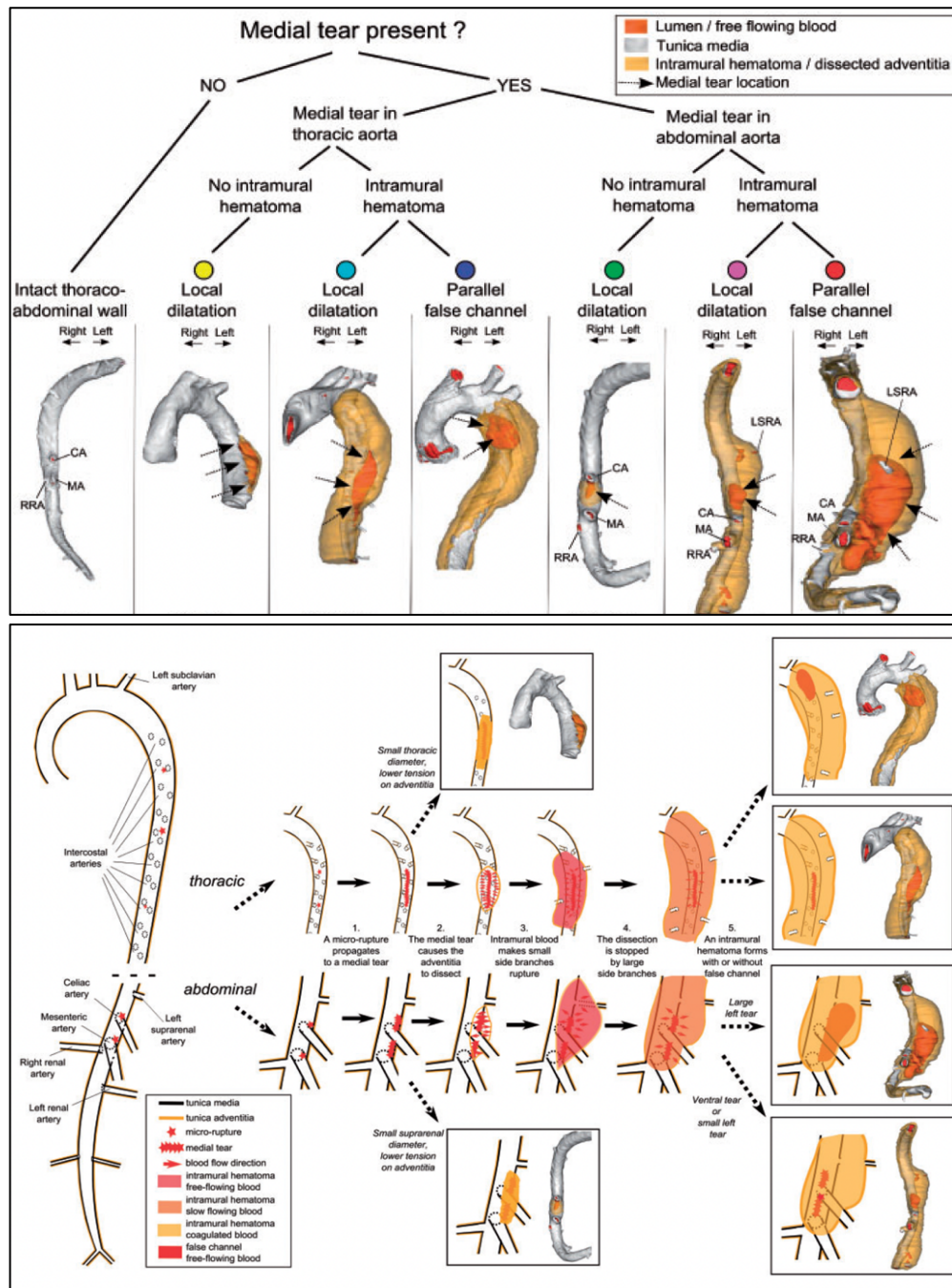
### 6.2.1. Modèle BAPN

En 1952, Ponseti et Baird ont signalé que les rats nourris avec des graines du pois de senteur, *Lathyrus odoratus*, présentaient des perturbations au niveau de l'aorte, des os et d'autres structures mésodermiques (Ponseti et Baird 1952). En 1954, une substance cristalline, le Bêta-aminopropionitrile (BAPN), a été isolée de ces graines par Schilling et Strong (Schilling et Strong 1954). Présent dans ces graines, ils ont démontré que le BAPN était l'un des facteurs toxiques qui affectaient les systèmes vasculaire et squelettique (Wawzonek et al. 1955). Plus tard, le BAPN a été identifié comme un inhibiteur irréversible de la lysine oxydase (LOX), l'enzyme nécessaire au processus de maturation de l'élastine et du collagène, en particulier dans la réticulation (Levene 1962; O'Dell et al. 1966; Pinnell et Martin 1968; A. S. Narayanan, Siegel, et Martin 1972). Les liaisons croisées de collagène et d'élastine, qui sont essentielles au maintien de l'intégrité de la paroi des vaisseaux, sont perturbées par l'administration de BAPN, entraînant la génération d'une aorte mécaniquement fragile. Cette condition est généralement observée dans les maladies du tissu conjonctif humain, telles que le syndrome d'Ehlers-Danlos, mais peut survenir secondairement à cause du vieillissement ou de l'athérosclérose (Schlatmann et Becker 1977).



Le BAPN a été largement appliqué pour établir des modèles de dissection aortique chez la dinde et chez le rat, mais ce n'est qu'en 2010 qu'il a été utilisé chez la souris, coadministré avec de l'AngII à des souris matures (Waibel, Lovelady, et Liener 1964; Kanematsu et al. 2010).

Il existe différents protocoles divergeants par rapport à la souche murine utilisée, à l'âge de la souris, à la concentration de BAPN délivrée soit par pompe osmotique, dans la nourriture ou dans l'eau de boisson, mais aussi par l'administration d'angiotensine II soit concomitante ou séquentielle. Les différents protocoles existants à ce jour ainsi que le taux d'incidence d'anévrismes et dissections thoraciques avec le taux de mortalités sont listés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3**).



**Figure 47 : Séquence d'événements menant à la formation d'anévrisme disséquant**  
(Trachet et al., 2017)

Les 5 étapes au milieu montrent comment les micro-ruptures évoluent vers des déchirures médiales et conduisent à la formation d'un hématome intramural avec (dissection) ou sans fausse lumière. Les 6 cases à droite représentent l'hétérogénéité des formes de lésion. (*LSRA: left suprarenal artery, CA: celiac artery, MA: mesenteric artery, RRA: right renal artery, LRA: left renal artery*)

### 6.3. En résumé

En définitive, ces modèles animaux, bien qu'imparfaits, partagent de nombreuses caractéristiques de la pathologie anévrismo-disséquante chez l'Homme. Elles sont aujourd'hui nécessaires à la compréhension fine des mécanismes pathologiques sous-jacents. Cependant, d'avantage de modèles animaux capables de simuler avec une précision relative l'apparition et le développement d'anévrismes humains sont nécessaires, nécessitant par conséquent des animaux plus gros ou des améliorations aux méthodes de construction de modèles rongeurs existantes afin de mieux fournir une base pour la recherche sur ces pathologies. Ci-dessous est représentée une synthèse des différents modèles utilisés pour représenter la pathologie anévrismo-disséquante, avec l'ensemble des caractéristiques propres à la pathologie humaine partagées ou non par chaque modèle.

## 7. Implication de la mitochondrie dans le métabolisme

En plus de l'ATP, les mitochondries produisent des précurseurs métaboliques pour les macromolécules telles que les lipides, les protéines, l'ADN et l'ARN. Les mitochondries génèrent également des sous-produits métaboliques, tels que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'ammoniac, et possèdent des mécanismes pour éliminer ou réutiliser ces sous-produits.



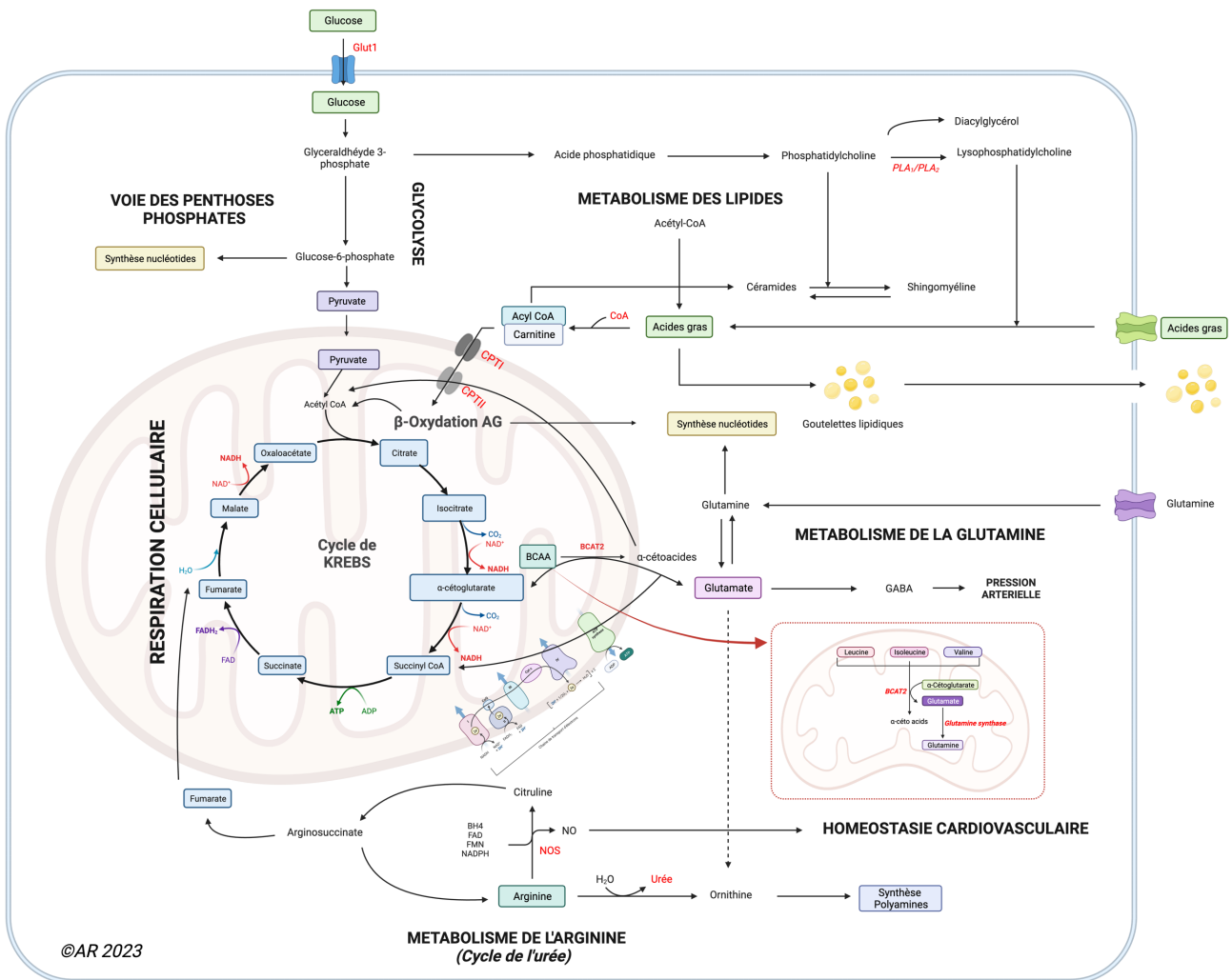


Figure 48 : Principales voies métaboliques au sein de la mitochondrie

## 7.1. La mitochondrie : centre énergétique de la cellule

Les cellules consomment des carburants tels que les sucres, les acides aminés et les acides gras pour générer de l'énergie sous forme d'ATP et de GTP. Les nutriments sont métabolisés et transportés dans le cycle de Krebs et, par des cycles d'oxydations, les électrons sont stockés dans le NADH et le FADH<sub>2</sub>. Ces transporteurs déposent des électrons dans la chaîne de transport d'électrons de la membrane mitochondriale interne et utilisent le flux d'électrons pour pomper des protons dans l'espace intermembranaire. Bien que la phosphorylation oxydative soit la plus grande source d'ATP cellulaire, l'énergie générée par la respiration mitochondriale est également exploitée à des fins de biosynthèse.

### 7.1.1. Métabolisme de la glutamine et des acides aminés branchés

Le catabolisme de la glutamine, l'acide aminé le plus abondant dans le plasma, commence dans les mitochondries, et ses atomes de carbone et d'azote sont distribués en macromolécules (ADN, ARN, protéines et lipides) et autres métabolites, tels que les intermédiaires du cycle de Krebs, les acides aminés, les

nucléotides et le glutathion (DeBerardinis et Cheng 2010). Dans les mitochondries, la glutaminase convertit la glutamine en glutamate et en ammoniac. La transaminase ou la glutamate déshydrogénase convertit le glutamate en  $\alpha$ -cétoglutarate. L'anaplérose (réaction produisant un métabolite) de la glutamine maintient les intermédiaires du cycle de Krebs dans des conditions de glucose limité et d'inhibition du MPC (transporteur mitochondrial du pyruvate) (**Figure 51**). Bien que des transporteurs de la glutamine au niveau de la membrane plasmique aient été identifiés (Bhutia et Ganapathy 2016), le transporteur mitochondrial de la glutamine n'a pas été entièrement caractérisé.

Les acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) tels que la leucine, l'isoleucine et la valine sont des sources majeures d'énergie cellulaire dans la production d'acétyl-CoA et de succinyl-CoA (Brosnan et Brosnan 2006). Le tissu en question dicte la dépendance du catabolisme des BCAA.

### 7.1.2. Oxydation des acides gras

Les acides gras (AG) sont une source importante d'énergie cellulaire, en particulier dans des conditions de privations nutritionnelles. L'importation mitochondriale d'AG est une étape déterminant le taux de  $\beta$  oxydation des acides gras (OAG) et démontre comment la compartimentation métabolique s'adapte à l'état cellulaire. Comme les AG à longue chaîne sont incapables de traverser les membranes mitochondriales, les mitochondries ont développé un ensemble complexe de réactions et d'activités de transport pour leur permettre d'accéder à la machinerie de  $\beta$  oxydation mitochondriale. L'enzyme de la membrane mitochondriale externe, la carnitine palmitoyl transférase 1 (CPT1), forme des acylcarnitines à partir d'acyl CoAs complexé aux AG (McGarry et Brown 1997). Les acylcarnitines sont transportées dans les mitochondries par l'intermédiaire de la translocase carnitine-acylcarnitine (SLC25A20) dans la membrane interne. CPT2 libère l'AG de la carnitine, initiant l'oxydation des acides gras. L'acétyl CoA de l'OAG est utilisé pour le cycle de Krebs ainsi que pour la synthèse de l'aspartate et des nucléotides. L'activité de CPT1 est étroitement contrôlée par un réseau de métabolites, le reliant à l'état nutritionnel au sein de la cellule.

Le malonyl CoA, généré par l'enzyme acétyl CoA carboxylase, réprime CPT1 pour inhiber l'importation d'acylcarnitine (Ruderman et Prentki 2004). Le malonyl CoA est le métabolite initiateur de la synthèse d'acide gras, et ses niveaux dictent l'équilibre de la synthèse ou de l'oxydation des AG dans une cellule. Dans des conditions de faible énergie, l'AMPK phosphoryle et inhibe l'acétyl CoA carboxylase, diminuant le malonyl CoA et augmentant l'activité de CPT1. L'acétyl CoA carboxylase 2 est également hydroxylée par la dioxygénase prolyl hydroxylase 3 (PHD3). L'hydroxylation favorise l'activité de l'acétyl CoA carboxylase 2 en condition d'abondance nutritive.

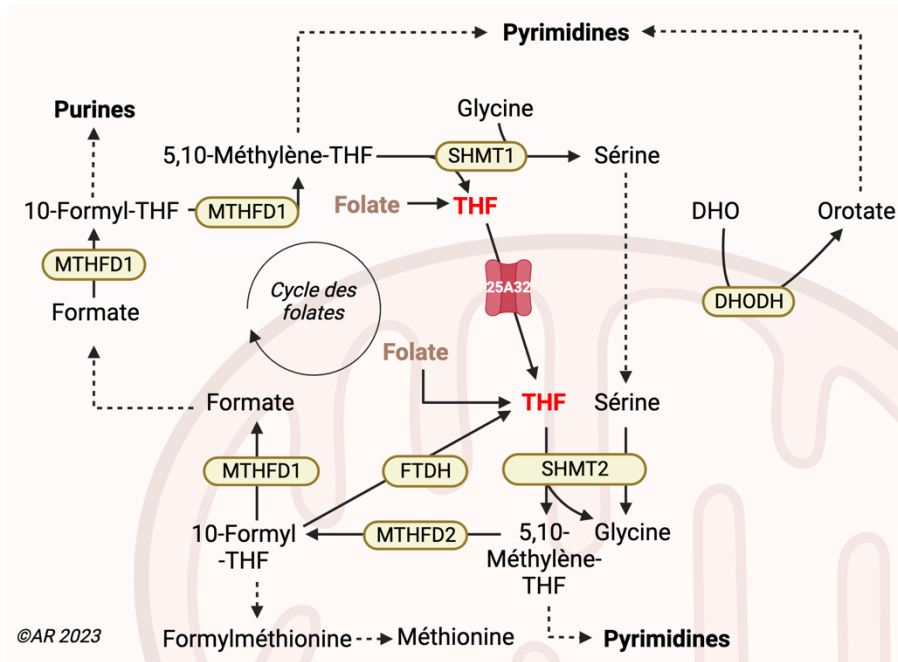
## 7.2. Les mitochondries sont des centres de biosynthèse

Les mitochondries participent à la biosynthèse des nucléotides, des acides gras, du cholestérol, des acides aminés, du glucose et de l'hème (Ahn et Metallo 2015).

### 7.2.1. Synthèse des nucléotides

Le cofacteur tétrahydrofolate (THF) est le transporteur qui médie les réactions de transferts monocarbonés pour la synthèse nucléotidique *de novo* au travers du cycle des folates (Ducker et Rabinowitz 2017). Dans cette voie, les molécules de THF activées sont générées par un cycle oxydoréducteur qui catabolise la sérine (pour générer de la glycine) dans les mitochondries et synthétise la sérine dans le cytosol. Le transporteur SLC25A32 importe le THF dans les mitochondries, où il est converti par la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT2) en 5,10 méthylène-THF et glycine servant à la synthèse des

pyrimidines. La méthylène-tétrahydrofolate déshydrogénase mitochondriale (MTHFD2) convertit le 5,10-méthylène-THF en 10-formyl-THF. L'expression de MTHFD2 est régulée par mTORC1 et est essentielle à la croissance et à la prolifération (Ben-Sahra et al. 2016). Le 10-formyl-THF a de multiples destins : conversion en THF par la 10-formyl-THF déshydrogénase (FTDH) ; production de formylméthionine pour la traduction mitochondriale; ou hydrolysatation en formate par MTHFDL1. Les contributions mitochondriales à cette voie sont essentielles, car le formate mitochondrial est la principale source de carbone pour le métabolisme cytosolique des transferts monocarbonés (Ducker et Rabinowitz 2017). L'enzyme de la membrane interne dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), qui oxyde le dihydroorotate en orotate, est nécessaire à la synthèse *de novo* de la pyrimidine (Munier-Lehmann et al. 2013).



**Figure 49 : Synthèse des nucléotides représentant le cycle des folates**

*THF* : tétrahydrofolate ; *SHMT* : hydroxyméthyltransférase ; *MTHFD* : méthylène-tétrahydrofolate déshydrogénase mitochondriale ; *FTDH* : 10-formyl-THF déshydrogénase ; *DHODH* : dihydroorotate déshydrogénase

## 7.2.2. Synthèse du citrate

En plus de générer des transporteurs d'électrons pour la chaîne respiratoire, les intermédiaires du cycle de Krebs, tels que le citrate, régulent les réactions anabolisantes (de synthèse). Le citrate mitochondrial contrôle les réactions anaboliques en agissant directement comme source de carbone pour les acides gras, le cholestérol et les corps cétoniques par l'intermédiaire de l'ATP citrate lyase (ACLY) et par modulation allostérique. Le citrate est généré par la citrate synthase (CS) ou par la réduction de  $\alpha$ -cétoglutarate par l'isocitrate déshydrogénase (IDH). Le citrate mitochondrial est exporté par l'antiporteur de citrate-malate, SLC25A1. Dans le cytosol, le citrate est converti en acétyl CoA par l'ACLY, qui peut accéder à plusieurs voies, y compris la conversion en malonyl CoA par l'activité de acétyl CoA carboxylase (ACC) (comme décrit ci-dessus). Le citrate cytosolique est un puissant régulateur allostérique de l'ACC, augmentant sa polymérisation et son activité. La régulation de l'exportation du citrate peut fournir un centre physiologique permettant à la cellule de communiquer l'état du métabolisme lipidique aux mitochondries. SLC25A1 est sensible à la rigidité membranaire, et des niveaux élevés de cholestérol ou de phospholipides acides dans la membrane interne répriment l'exportation du citrate mitochondrial (Glerum et al. 1990) (**Figure 51**).

### 7.2.3. Synthèse des acides aminés

Les mitochondries sont une plaque tournante pour la synthèse des acides aminés, y compris la glutamine, le glutamate, l'alanine, la proline et l'aspartate. La glutamine synthétase (GS) condense le glutamate et l'ammoniac pour fabriquer de la glutamine. La GS a été signalée comme ayant une activité à la fois cytosolique et mitochondriale, et son rôle biologique peut différer en fonction de sa localisation subcellulaire. La GS a une séquence MTS « faible » et est importée dans les mitochondries du foie, tandis que la GS des astrocytes est cytoplasmique (Matthews et al. 2010).

Le glutamate est généré et utilisé comme source d'azote pour de nombreuses réactions. Le métabolisme du glutamate se différencie entre les cellules prolifératives et les cellules quiescentes. Les cellules prolifératives élèvent l'expression des transaminases dépendantes du glutamate, tandis que les cellules quiescentes les suppriment (Coloff et al. 2016). De nombreuses transaminases dépendantes du glutamate, telles que la glutamate oxaloacétate transaminase ou aspartate aminotransférase et la glutamate pyruvate transaminase, ont deux isoformes (cytosolique et mitochondriale).

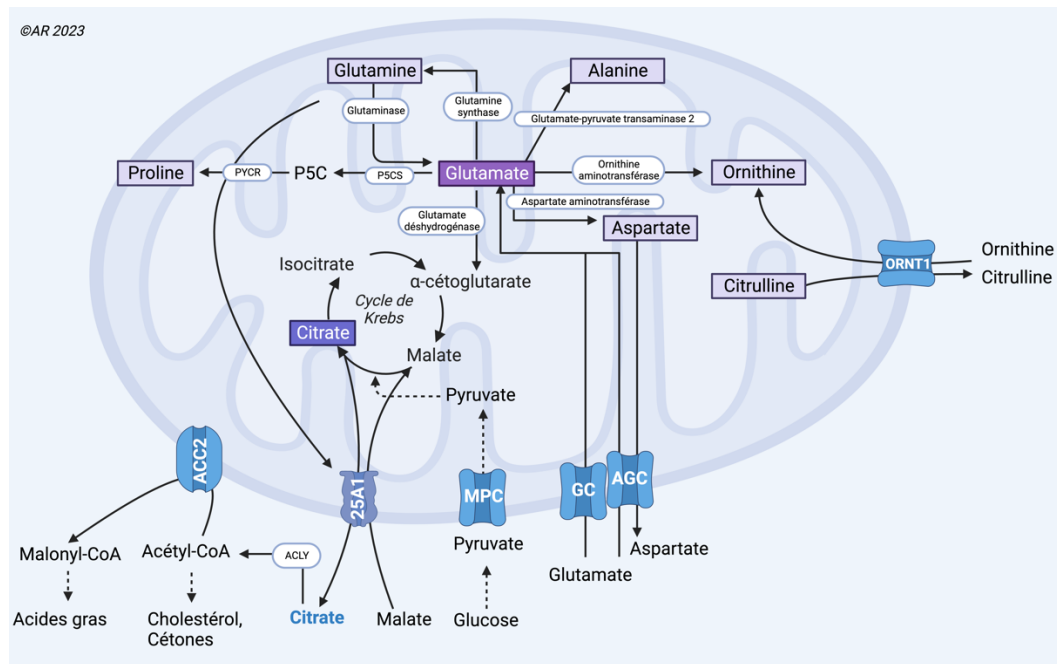
Les cycles de la proline et de l'ornithine sont des centres métaboliques mitochondriaux. L'enzyme mitochondriale pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS) génère de la pyrroline-5-carboxylate (P5C), qui peut être utilisée pour la production de proline et d'ornithine (Pérez-Arellano et al. 2010). L'ornithine est fabriquée par l'ornithine amino transférase (OAT) et la proline est produite par réduction de P5C par la pyrroline-5-carboxylate réductase (PYCR). (**Figure 51**).

### 7.2.4. Synthèse du glucose

La néoglucogenèse est principalement un processus cytosolique, bien que l'étape d'initiation par la pyruvate carboxylase (PC) se produise à l'intérieur des mitochondries. L'oxaloacétate dérivé de la pyruvate carboxylase est converti en malate et exporté des mitochondries pour les étapes restantes de la néoglucogenèse. Cette exportation peut se faire par l'intermédiaire de SLC25A1 (un antiporteur de citrate-malate), SLC25A11 (un antiporteur de  $\alpha$ -cétoglutarate-malate) ou SLC25A10 (un antiporteur dicarboxylate-phosphate) (Monné et Palmieri 2014).

### 7.2.1. Synthèse de l'hème

La synthèse de l'hème début par l'aminolévulinate synthase mitochondriale (ALAS), qui génère de l'aminolévulinate à partir de glycine et de succinyl-CoA. L'aminolévulinate est exporté par SLC25A38 et, par quatre réactions cytosoliques, est converti en coproporphyrinogène III (CPGIII). Ensuite, CPGIII pénètre dans l'espace mitochondrial intermembranaire par le transporteur ABCB6 dépendant de l'ATP pour une catalyse ultérieure par la coproporphyrinogène oxydase (CPOX). L'espace intermembranaire est une région dans laquelle peu de réactions métaboliques se produisent. L'étape terminale de la synthèse de l'hème se trouve dans la matrice mitochondriale, dans laquelle la ferrochelatase (FECH) catalyse l'insertion du fer ferreux dans le macrocycle (Bonkowsky et al. 1975). Comme la biosynthèse de l'hème génère du peroxyde d'hydrogène dans la région intermembranaire, nous pourrions supposer qu'il pourrait exister un lien entre le métabolisme de l'hème et les voies de signalisation sensibles aux ROS.



**Figure 50 : Synthèse du citrate, des acides gras, du cholestérol et des acides aminés**

ACLY : ATP citrate lyase ; ACC2 : ; SLC25A1 : antiporteur de citrate-malate ; ACC2 : acétyl CoA carboxylase ; MPC : transporteur mitochondrial du pyruvate ; AGC : Transporteur glutamate aspartate ; GC : Transporteur du glutamate ; ORNT1 : Transporteur de l'ornithine ; P5CS : Pyrroline-5-carboxylate synthase ; P5C : Pyrroline-5-carboxylate ; PYCR : Pyrroline-5-carboxylate reductase

## 7.3. Métabolisme des lipides

### 7.3.1. Généralités

Les lipides sont des molécules biologiques complexes et très diverses, présentant trois catégories : les lipides simples, composés et dérivés.

- Les lipides simples représentent la forme de stockage des lipides, englobant les acides gras (AG) et les esters de glycérols, appelés triacylglycérols ou triglycérides (TG).
- Les lipides composés, essentiels à la structure des membranes biologiques, peuvent être classés en phospholipides (PL), glycolipides et stérols. Les phospholipides et les glycolipides proviennent d'esters d'AG et d'alcool, portant des groupes supplémentaires. En revanche, les stérols, avec le cholestérol comme composant principal, constituent la classe prédominante dans les membranes eucaryotes, englobant à la fois le cholestérol libre et le cholestérol estérifié.
- Les lipides dérivés sont les dérivés hydrolytiques de lipides simples et composés, englobant le glycérol, la sphingosine et les dérivés stéroïdiens. Le processus dynamique du métabolisme des lipides englobe à la fois la synthèse (lipogenèse) et la dégradation (lipolyse), servant le double objectif de stockage et de libération d'énergie.

La synthèse lipidique se produit principalement dans le foie, qui orchestre la lipogenèse *de novo*. Les glucides alimentaires excédentaires sont convertis en acétyl-CoA, précurseur de la synthèse des acides gras. L'acétyl-CoA est ensuite utilisé dans une série de réactions enzymatiques pour construire des acides gras, les éléments constitutifs de lipides plus complexes. Le tissu adipeux joue également un rôle important dans la synthèse des lipides, car il se spécialise dans le stockage des triglycérides. La synthèse des lipides membranaires dont le cholestérol se produit principalement dans le réticulum endoplasmique, tandis que la

synthèse des triglycérides et des acides gras à lieu dans le cytoplasme. Les acides gras contribuent à la diversité remarquable du pool lipidique cellulaire, régulant un éventail de processus biochimiques. Cette régulation englobe la synthèse des membranes biologiques, la modulation de la fluidité membranaire, le fonctionnement en tant que messagers secondaires dans les voies de signalisation et le stockage de l'énergie.

Étant donné que les lipides sont hydrophobes, ils sont insolubles dans la circulation sanguine aqueuse. Pour franchir cette barrière, les lipides sont encapsulés dans des lipoprotéines, des assemblages moléculaires comprenant des lipides et des protéines. Les acides gras extracellulaires sont internalisés par les cellules via des protéines de transport d'acides gras ou des protéines liant les acides gras. En revanche, d'autres molécules lipidiques, telles que les lipoprotéines de basse densité (LDL), pénètrent dans les cellules par l'intermédiaire de leur récepteur (**Figure 52**).

### 7.3.2. Synthèse de novo des acides gras

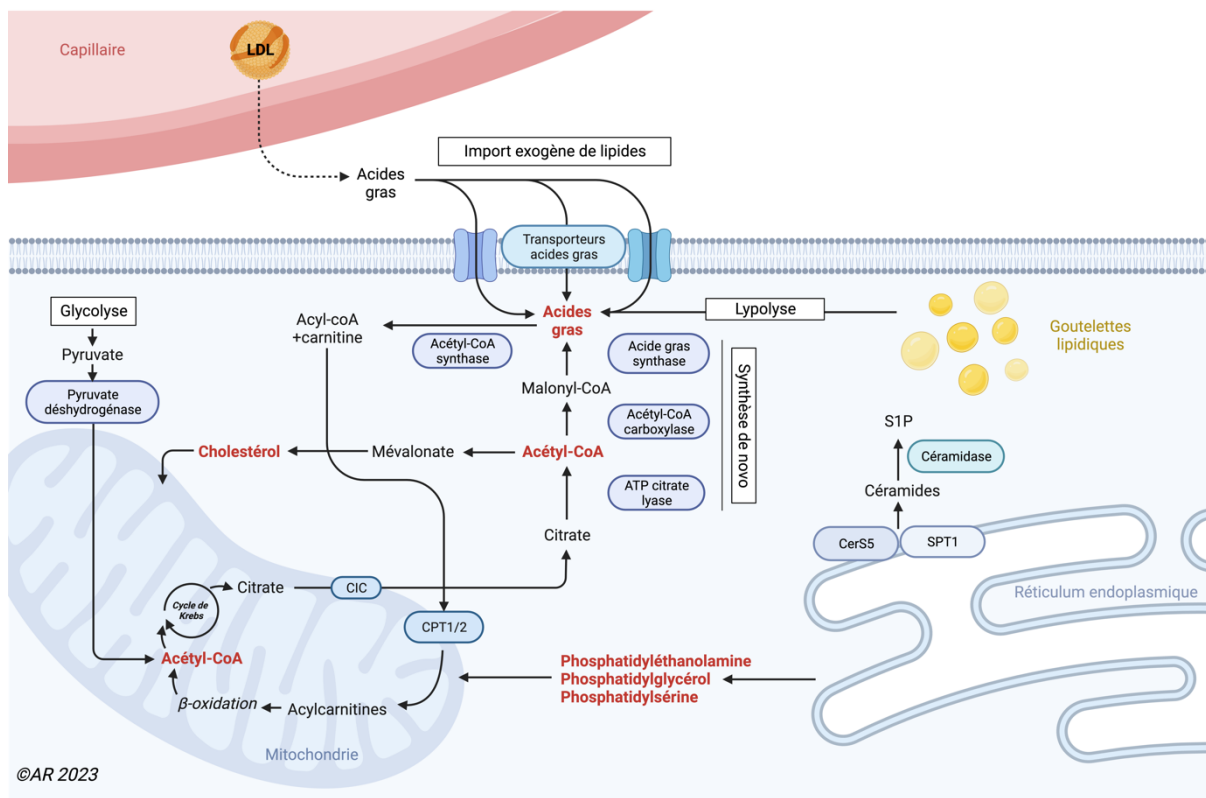
Vu que les acides gras constituent les composants primaires des triglycérides et des protéines membranaires, leur synthèse *de novo* commence par la formation d'un malonyl-CoA à 3 carbones à partir de l'acétyl CoA. Cela déclenche une séquence de réactions catalysées par le complexe multi-enzymatique de l'acide gras synthase, donnant un palmitate de 16 carbones et s'allongeant ensuite pour former des acides gras à longue chaîne. L'acétyl-CoA est généré à partir de diverses sources, y compris la décarboxylation oxydative du pyruvate de produit glycolytique et l'oxydation des acides gras ( $\beta$ -oxydation) ou la dégradation des acides aminés dans les mitochondries.

L'acétyl-CoA ne pouvant traverser la membrane mitochondriale, il est transféré au cytosol par 1) la conversion de l'oxaloacétate en citrate par la citrate synthase ; 2) transféré par le transporteur de citrate (CiC) et 3) le citrate est clivé par l'ATP citrate lyase. Cela génère de l'acétyl-CoA d'une manière dépendante de l'ATP, utilisée par la suite pour la synthèse *de novo* des acides gras (**Figure 51**). De plus, l'acétyl-CoA est détourné vers la voie du mévalonate pour la synthèse du cholestérol, qui est distribuée aux mitochondries pour la synthèse des stéroïdes et des membranes.

Ces acides gras, qu'ils soient ingérés ou synthétisés *de novo*, subissent une modification de l'acyl-CoA complexé aux AG par l'acétyl-CoA synthase (ACS) et pénètrent dans les mitochondries par la navette carnitine CPTI à travers la membrane externe et CPTII pour la membrane interne, afin d'être oxydés par la  $\beta$ -oxydation. Alternativement, les acides gras cytoplasmiques sont transformés en acides gras saturés, acides gras mono-insaturés et acides gras polyinsaturés, qui sont ensuite transportés vers le réticulum endoplasmique pour la biogenèse des glycérophospholipides. Les glycérophospholipides tels que l'acide phosphatidique, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylglycérol et la phosphatidylsérine sont distribués aux mitochondries pour la synthèse membranaire. Les glycérides comme les triglycérides sont convertis en gouttelettes lipidiques pour le stockage.

Pour répondre aux besoins énergétiques pendant les périodes de famine, les acides gras font la navette entre le tissu adipeux et le foie via le cycle des triglycérides, impliquant leur dégradation et leur resynthèse.





**Figure 51 : Représentation des différents acteurs impliqués dans la synthèse des acides gras**

*SPT1 : Sérine palmitoyl transférase-1 ; CerS5 : Céramide synthase 5 ; S1P : Sphingosine 1 phosphate ; CIC : Transporteur du citrate ; LDL : lipoprotéine de basse densité*

### 7.3.3. Relation entre la mitochondrie et le métabolisme des lipides

Les mitochondries servent de centre métabolique cellulaire, lieu de réactions telles que le cycle de Krebs et l'oxydation des acides gras. En revanche, certaines voies comme le cycle de l'urée, la biosynthèse de l'hème, la quinone et la synthèse des stéroïdes impliquent des composants à la fois cytoplasmiques et mitochondriaux. Les mitochondries participent à la synthèse de cofacteurs lipidiques cruciaux comme l'acide lipoïque et la coenzyme Q. Elles sont impliquées dans la synthèse des hormones stéroïdes telles que la prégnénolone et le cortisol, ainsi que dans plusieurs étapes du métabolisme de la vitamine D3 (Horvath et Daum 2013). Bien que la composition des lipides mitochondriaux puisse varier entre les différents types cellulaires, deux phospholipides importants, la **phosphatidylcholine** et la **phosphatidyléthanolamine**, constituent collectivement environ 80% des phospholipides totaux. Inversement, les stéroïdes et les sphingolipides restent présents dans des proportions relativement plus faibles.

De plus, les mitochondries présentent des niveaux élevés de **cardiolipines** (CL), un lipide exclusivement mitochondrial, représentant environ 10-15% de la teneur en lipides mitochondriaux. La CL est un phospholipide qui se trouve principalement dans la membrane interne mitochondriale et partiellement dans la membrane externe, et interagit avec diverses protéines mitochondriales dont la translocase ADP/ATP (Beyer et Klingenberg 1985), les complexes de la chaîne respiratoire (Acehan et al. 2011) et les protéines pro-apoptotiques (Kagan et al. 2005). Bien que la synthèse *de novo* d'acides gras se produise dans le cytoplasme, la synthèse des acides gras mitochondriaux est également observée dans les cellules de mammifères, qui sont utilisées pour la formation d'acide lipoïque et capables de synthétiser des acides gras à 14 C (acide myristique).

Cependant, la plupart des acides gras sont modifiés en glycérophospholipides dans le RE et non dans la mitochondrie. Comme la mitochondrie en a besoin pour ses membranes, ceux-ci sont continuellement distribués à d'autres organites (dont la mitochondrie) pour maintenir l'homéostasie lipidique. Les mitochondries échangent également dans une certaine mesure des gouttelettes lipidiques ou des peroxysomes, connus pour stocker des lipides neutres et contribuer au métabolisme énergétique. Dans l'ensemble, les mitochondries agissent comme un régulateur intracellulaire du métabolisme des lipides.

## 7.4. Métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol

### 7.4.1. Structure et fonctions

Les lipoprotéines sont des associations de lipides et de protéines spécifiques, appelées apolipoprotéines. Ces associations forment une structure micellaire sphérique, la lipoprotéine. Il en existe de plusieurs tailles mais leur structure générale est sensiblement la même. Elles sont donc sphériques avec au centre un noyau lipidique apolaire (triglycérides et esters de cholestérol) et en surface une enveloppe de lipides polaires (principalement des phospholipides), de cholestérol libre et des apolipoprotéines. Ces apolipoprotéines stabilisent l'édifice en plongeant dans le cœur hydrophobe (ApoB100 et ApoA1) ou en restant en surface (ApoCII et ApoE) (**Figure 52B**).

On distingue 2 types de lipoprotéines selon leur origine et leur fonction. Les lipoprotéines synthétisées par un type cellulaire, appelées lipoprotéines primaires. Elles sont riches en triglycérides. Ce sont les **chylomicrons** synthétisés par l'intestin et transportant les lipides d'origine alimentaire, et les **VLDL** synthétisés par le foie transportant les lipides d'origine endogène. Les lipoprotéines secondaires sont formées dans le sang à partir des lipoprotéines primaires. Ce sont principalement les **LDL**, lipoprotéines riches en cholestérol et destinées à la maintenance membranaire. Quant aux **HDL**, elles ont une double origine, à la fois cellulaire et provenant du catabolisme des lipoprotéines primaires.

Dans le plasma, les lipoprotéines sont l'objet de remaniements permanents de nature variée. Ces modifications participent et modulent le métabolisme des lipoprotéines. Des composants sont échangés lors des contacts entre lipoprotéines. Ces échanges peuvent être spontanés. Le cholestérol non estérifié s'échange ainsi entre lipoprotéines et lipoprotéines ou entre lipoprotéines et membranes. Ils peuvent être aussi assistés par des protéines. C'est le cas des triglycérides et des esters de cholestérol. Des actions enzymatiques remodelent les lipoprotéines. Des actions chimiques lentes altèrent les lipoprotéines : glycation et peroxydation et sont à l'origine du métabolisme pathologique des lipoprotéines (athérosclérose notamment).

### **A retenir :**

On trouve le **cholestérol non estérifié** dans les membranes plasmiques des cellules, comme lipide de surface dans les lipoprotéines plasmatiques et dans la bile. Cependant, le **cholestérol estérifié** reste piégé dans le cytoplasme cellulaire ou dans le cœur hydrophobe des lipoprotéines plasmatiques. Seul le cholestérol non estérifié peut s'échanger librement entre les membranes plasmiques et les lipoprotéines circulantes.

### e) Métabolisme des lipoprotéines

- **Voie exogène**

L'apport en triglycérides et en cholestérol par l'alimentation est absorbé par l'entérocyte après hydrolyse préalable en acides gras et cholestérol non estérifié dans la lumière digestive. A partir de ces molécules et de glycérol, l'entérocyte synthétise des triglycérides, du cholestérol estérifié des phospholipides.

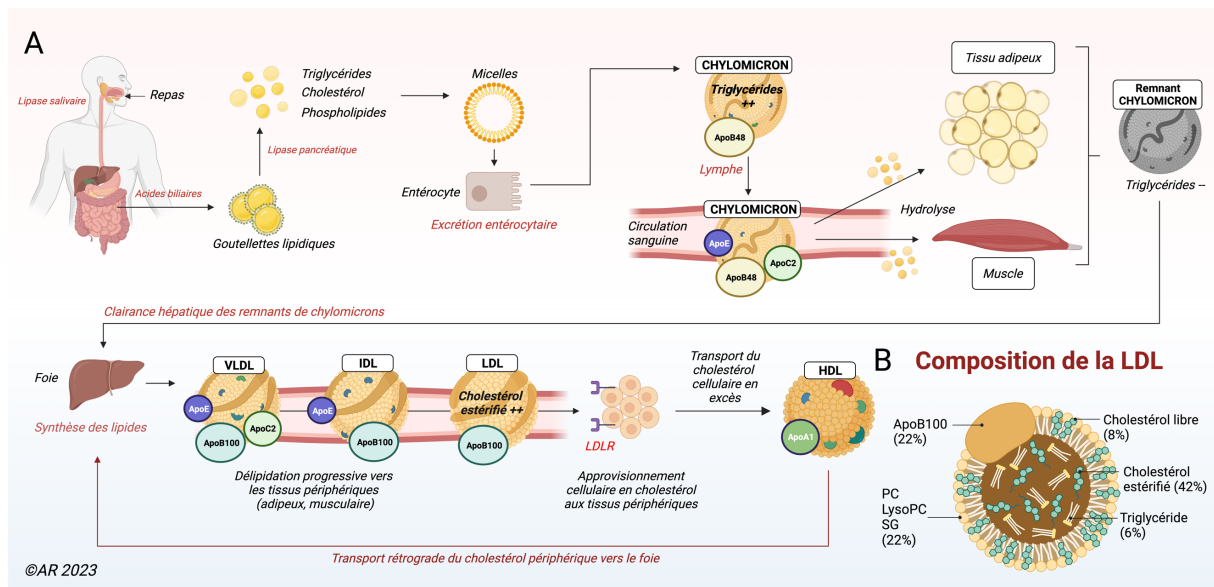
Ces lipides sont ensuite assemblés avec des apolipoprotéines pour donner une lipoprotéine de grande taille composée surtout de triglycérides, d'ApoB48, AI et AIV, les **chylomicrons**. Sécrétés au pôle basal de l'entérocyte dans la lymphe, les chylomicrons vont ensuite gagner la circulation générale. Au niveau du tissu adipeux et du tissu musculaire, l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons libère des acides gras qui sont captés et stockés ou utilisés par ces tissus. L'hydrolyse des triglycérides conduit à la formation de chylomicrons de petite taille, ayant perdu environ 90% des triglycérides, appelés **remnants de chylomicrons**. Ces remnants de chylomicrons vont être rapidement épurés par le foie.

- **Voie endogène**

Durant les périodes post et interprandiale, les VLDL, particules contenant une molécule d'ApoB100 assurent le rôle de transport des triglycérides synthétisés par le foie. Au niveau des tissus adipeux et musculaires, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés dans la circulation sanguine et les acides gras libérés sont captés par les cellules sous-jacentes, cellules musculaires ou adipocytes. Les VLDL subissent ainsi une délipidation progressive conduisant à la formation d'IDL puis de LDL. Les LDL, particules résultant du catabolisme intravasculaire des VLDL, représentent la voie d'approvisionnement du cholestérol aux cellules, notamment pour les synthèses de membranes ou d'hormones stéroïdes. L'internalisation des LDL permet de fournir le cholestérol aux cellules. Le foie contribue pour environ 70 % à l'épuration des LDL.

- **Transport rétrograde**

Les HDL jouent un rôle crucial dans le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. En résumé, les HDL recueillent l'excès de cholestérol présent dans les cellules, le transportent jusqu'aux cellules hépatiques où il est capté, puis éliminé sous forme de sels biliaires. Les HDL, dépourvus de cholestérol, retournent ensuite dans la circulation sanguine, créant ainsi un cycle des HDL. Le cholestérol contenu dans les HDL est souvent appelé "bon cholestérol" car il symbolise le cholestérol en cours d'élimination.



**Figure 52 : Représentation du métabolisme lipidique (A) et de la composition de la LDL (B)**

PC : Phosphatidylcholine ; LysoPC : Lysophosphatidylcholine ; SG : Sphingomyéline

### 7.4.2. Importance du cholestérol

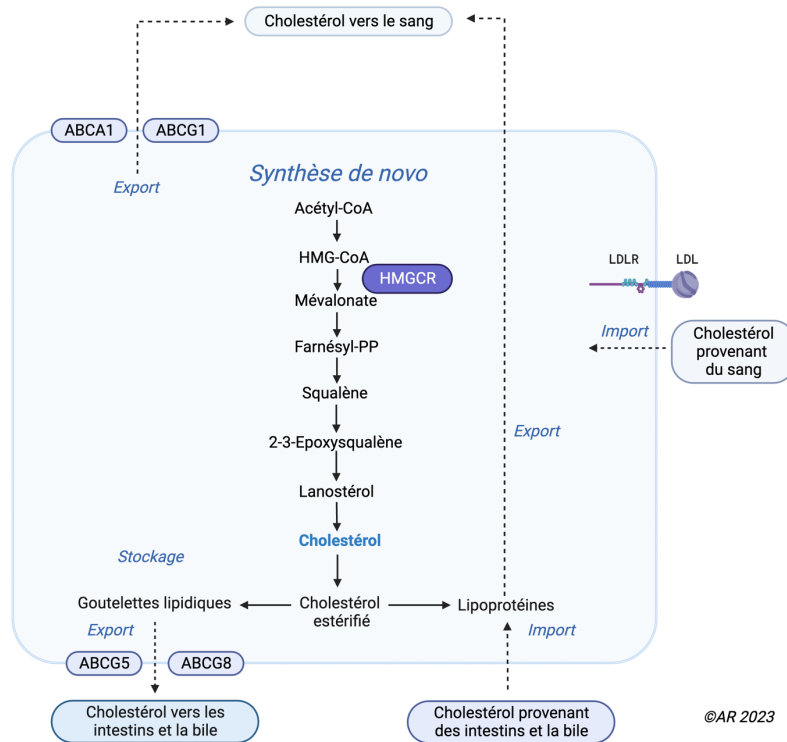
Le cholestérol fait partie intégrante des membranes biologiques et joue un rôle crucial dans l'intégrité et la régulation des voies de signalisation (Maxfield et Tabas 2005). La membrane plasmique est essentielle pour la physiologie cellulaire, le cholestérol étant un déterminant important de l'organisation de la membrane car il régit sa fluidité. De plus, la membrane plasmique contient des microdomaines organisés enrichis en cholestérol appelés **radeaux lipidiques** qui servent de plates-formes pour l'assemblage de molécules de signalisation, permettant une interaction plus étroite avec les récepteurs et favorisant les contacts favorables nécessaires à la transduction des signaux (Gimpl, Burger, et Fahrenholz 1997; Simons et Ehehalt 2002). Dans le cerveau, le cholestérol est un composant indispensable des membranes de myéline qui entourent les corps axonaux des neurones et assurent la neuroprotection.

Au niveau fonctionnel, l'homéostasie cellulaire du cholestérol est maintenue par plusieurs mécanismes, y compris l'estérification du cholestérol, conduisant à la production d'ester de cholestérol (cholestérol conjugué à un acide gras), qui, en plus des triglycérides, est un composant majeur des gouttelettes lipidiques. En effet, l'hydrolyse de l'ester de cholestérol associé aux gouttelettes lipidiques régule l'efflux de cholestérol hors des cellules, et dans le cas des macrophages, cet événement peut être considéré comme un mécanisme antiathérogène (Ouimet et Marcel 2012). Le cholestérol agit aussi comme un précurseur pour la biosynthèse de métabolites comme les acides biliaires, les hormones stéroïdiennes et la vitamine D, qui à leur tour ont des rôles biologiques importants en tant que transducteurs de signaux et solubilisateurs lipidiques.

### 7.4.3. Synthèse du cholestérol

Le cholestérol est principalement obtenu à partir de l'alimentation (cholestérol exogène), mais peut également être synthétisé (synthèse *de novo*) dans presque toutes les cellules par le réticulum endoplasmique (cholestérol endogène). La totalité des atomes de carbone du cholestérol provient de molécules d'acétyl-CoA. En bref, trois molécules d'acétyl CoA vont se condenser pour donner l'hydroxyméthylglutaryl CoA (HMGCoA) puis se condenser pour donner un composé à six atomes de carbone, le mévalonate par l'hydroxyméthylglutaryl CoA réductase (HMGCR). Ce composé sera ensuite transformé en isoprène activé par addition de groupements phosphate et perte d'un groupement carboxyle. Les isoprènes activés sont des intermédiaires clés dans la voie de synthèse du cholestérol et également de nombreux lipides. Deux isoprènes activés vont se condenser pour former un composé à 10 atomes de carbone, le géranyl pyrophosphate qui lui-même se condensera avec une molécule d'isoprène pour former un farnésyl pyrophosphate (15 C). Deux farnésyl pyrophosphate se condenseront pour donner un composé à 30 C, le squalène. La cyclisation du squalène et la perte de trois carbones complèteront la synthèse et donneront le cholestérol, composé à 27 atomes de carbone.

Malgré sa synthèse presque ubiquitaire, sa distribution n'est pas égale dans toutes les bicouches lipidiques cellulaires, étant plus abondante dans la membrane plasmique. Par conséquent, pour assurer des niveaux adéquats de cholestérol dans les membranes et pour maintenir son homéostasie, le cholestérol est livré à d'autres membranes subcellulaires, y compris les mitochondries, par divers mécanismes comprenant deux types de transport : le transport médié par les vésicules et le transport non vésiculaire médié par les protéines (Ikonen 2006). Les fluctuations de la teneur en lipides peuvent affecter les fonctions cellulaires des différents organites, et de nouvelles preuves reconnaissent des altérations dans le contenu et le métabolisme du cholestérol mitochondrial.



**Figure 53 : Synthèse du cholestérol** (Adapté de Luo et al., 2020)

*ABCA1* : ATP-binding cassette A1; *ABCG* : ATP Binding Cassette Subfamily G; *HMGCoA* : Hydroxyméthylglutaryl CoA; *HMGCR* : Hydroxyméthylglutaryl réductase

#### 7.4.4. Relation entre le cholestérol et la mitochondrie

Le cholestérol mitochondrial représente environ 2 à 4% du pool de cholestérol total dans les cellules par rapport à la membrane plasmique, qui représente 25 à 30%, et est essentiel pour la synthèse des oxystérols, des stéroïdes et des acides biliaires hépatiques (Elustondo, Martin, et Karten 2017). Le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane mitochondriale interne se produit **par transport non vésiculaire** par la protéine régulatrice aiguë stéroïdogène 1 (STARD1). La famille START est une grande famille de protéines qui transportent le cholestérol, les oxystérols, les phospholipides, les sphingolipides et les acides gras, et comprend le premier membre découvert STARD1, le membre fondateur de la famille, et d'autres membres tels que STARD3 et STARD4. Une fois que le cholestérol est livré à la membrane interne, il est métabolisé par différentes enzymes en fonction du tissu.

Le pool mitochondrial de cholestérol est hautement régulé et sa disponibilité dans la membrane interne agit comme l'étape limitant le taux de synthèse des acides biliaires et des stéroïdes. Donnant le rôle crucial dans la détermination des propriétés structurales et physiques des bicouches, l'accumulation de cholestérol dans les mitochondries dépassant sa transformation en prégnénolone ou 27-hydroxycholestérol a un impact important sur la fluidité des membranes mitochondriales et sur le stress oxydant. Par exemple, une alimentation riche en cholestérol diminue la fluidité de la membrane interne (Torres et al. 2021; Solsona-Vilarrasa et al. 2019), ce qui affecte à son tour la fonction de translocases membranaires (SLC25) (Ruprecht et Kunji 2020), essentielles au maintien de la performance mitochondriale car elles sont impliquées dans le transport des acides gras, des acides carboxyliques, des acides aminés, des cofacteurs, des ions et des nucléotides inorganiques dans cette membrane.

# Objectif du chapitre II

## Rôle du métabolisme dans l'anévrisme de l'aorte abdominale

### La métabolomique

La métabolomique ou l'étude des métabolites, se définit comme la « quantification de la réponse métabolique multiparamétrique des systèmes vivants face à des stimuli physiopathologiques ou à des altérations génétiques » (Worley et Powers 2013). Cette conception implique que les études métabolomiques fournissent les informations les plus détaillées possibles, et provient ainsi de la biologie des systèmes. Elles englobent au niveau moléculaire l'ensemble des réponses génomiques, transcriptomiques et protéomiques en amont d'un organisme en réaction à un stimulus ou à un changement spécifique (Kell 2004). Les métabolites représentent le produit final de tous les processus cellulaires et résultent directement de l'activité enzymatique et protéique. Ainsi, les métabolites sont davantage liés à un phénotype ou à une maladie que les informations génétiques ou protéomiques. Cette distinction se justifie par le fait qu'une simple modification du niveau d'expression d'un gène ou d'une protéine n'entraîne pas nécessairement une variation directe du niveau d'activité d'une protéine, contrairement à une altération d'un métabolite qui est uniquement influencée par ce type de changement (ter Kuile et Westerhoff 2001). Par conséquent, la métabolomique a été employée pour identifier des biomarqueurs de maladies et pour faciliter la conception de médicaments. Les voies métabolomiques sont étudiées à l'aide de métabolites, d'enzymes, de techniques de séparation ainsi que par l'analyse et le marquage des métabolites.

Les deux des techniques de profilage métabolique les plus courantes sont l'analyse métabolomique non-ciblée et ciblée. L'analyse non ciblée fournit le profil métabolique global d'un échantillon pour les métabolites connus et inconnus dans le but d'identifier de nouveaux métabolites. L'empreinte métabolique est une analyse rapide et globale des métabolites présents dans un échantillon, sans intention d'identifier spécifiquement chaque métabolite.

L'analyse métabolomique ciblée consiste à quantifier certains métabolites connus dans un échantillon, généralement dans une voie précise ou un groupe de composés apparentés, telles que dans notre étude ci-dessous.

C'est en ce sens que nous avons proposé pour la première fois d'établir un profil métabolomique reflétant l'état métabolique des cellules à partir d'une **analyse ciblée (Étude 3)**, de l'anévrisme de l'aorte abdominale induit par un régime riche en cholestérol chez des souris LDLR<sup>-/-</sup>.

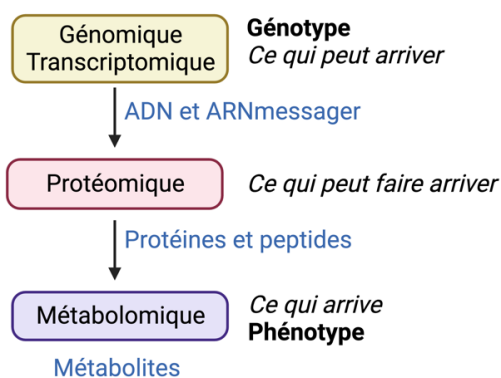


Figure 54 : Utilité de la métabolomique en complément des autres techniques omiques



## Relation entre la dysfonction mitochondriale et l'anévrisme aortique

### Anévrisme de l'aorte thoracique

La dynamique mitochondriale est essentielle pour le maintien de l'intégrité mitochondriale et de son contrôle qualité. Son dysfonctionnement est recensé dans plusieurs pathologies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde et l'ischémie/reperfusion (M. Yang et al. 2019), et plus récemment, l'hypertension artérielle (Robert et al. 2021). Cependant, des études récentes ont démontré que la dysfonction mitochondriale pouvait aussi être impliquée dans l'anévrisme aortique (Oller et al. 2021; Cooper et al. 2021). L'étude de Oller et al. a démontré que le métabolisme mitochondrial était un régulateur majeur du phénotype des CMLs lors du remodelage aortique et qu'il était contrôlé par la composition de la MEC. En effet, ils ont relevé qu'une dysfonction de la fonction mitochondriale était associée à la diminution du nombre de copies d'ADNmt chez les patients atteints du syndrome de Marfan (MFS) présentant un anévrisme thoracique ainsi que chez leur modèle murin MFS. La restauration du métabolisme mitochondrial avec une supplémentation en précurseur du NAD<sup>+</sup> (nicotinamide riboside précurseur du NAD) a permis de diminuer significativement la taille de l'anévrisme aortique chez les souris *Fbn1c1039g<sup>+/-</sup>* (modèle MFS) (Oller et al. 2021). Par conséquent, le ciblage du métabolisme vasculaire pourrait être une nouvelle stratégie thérapeutique pour la prise en charge des anévrismes aortiques associés à des troubles génétiques comme le syndrome de Marfan. Une autre étude a démontré le rôle de la mitochondrie dans la pathologie aortique associée à une bicuspidie de la valve aortique (Abudupataer et al. 2021). Un modèle de cellule musculaire lisse aortique a été construit pour évaluer l'effet du déficit en NOTCH1 sur leur phénotype contractile ainsi que sur la dynamique mitochondriale de cellules musculaires lisses aortiques provenant de patients atteints de bicuspidie aortique avec anévrisme (HAoSMC). Les analyses protéiques des tissus aortiques humains ont relevé une diminution d'expression de NOTCH1, induisant un switch vers un phénotype synthétique, et une dynamique mitochondriale altérée avec une fusion mitochondriale diminuée. Les activateurs de fusion mitochondriale (léflunomide et tériflunomide) ou l'inhibiteur de fission mitochondriale Mdivi-1 (*Mitochondrial division inhibitor 1*) ont partiellement restauré l'homéostasie de la dynamique mitochondriale ainsi que le phénotype contractile chez ces HAoSMC.

L'étude de van der Pluijm et al. a démontré une potentielle voie de signalisation impliquée dans la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte thoracique, passant par la diminution des niveaux d'expression de la fibuline-4, l'augmentation des ROS via la dysfonction mitochondriale, une altération de la signalisation du TGFβ et une dérégulation de l'activité de PGC1α (van der Pluijm et al. 2018). La carence en fibuline-4 pourrait entraîner une augmentation de la signalisation du TGFβ1, induisant non seulement des altérations de la composition des protéines affectant principalement les protéines de la MEC et du cytosquelette, mais également les protéines mitochondriales (la fonction mitochondriale est altérée avec une réduction de la taille des mitochondries).

### Anévrisme de l'aorte abdominale

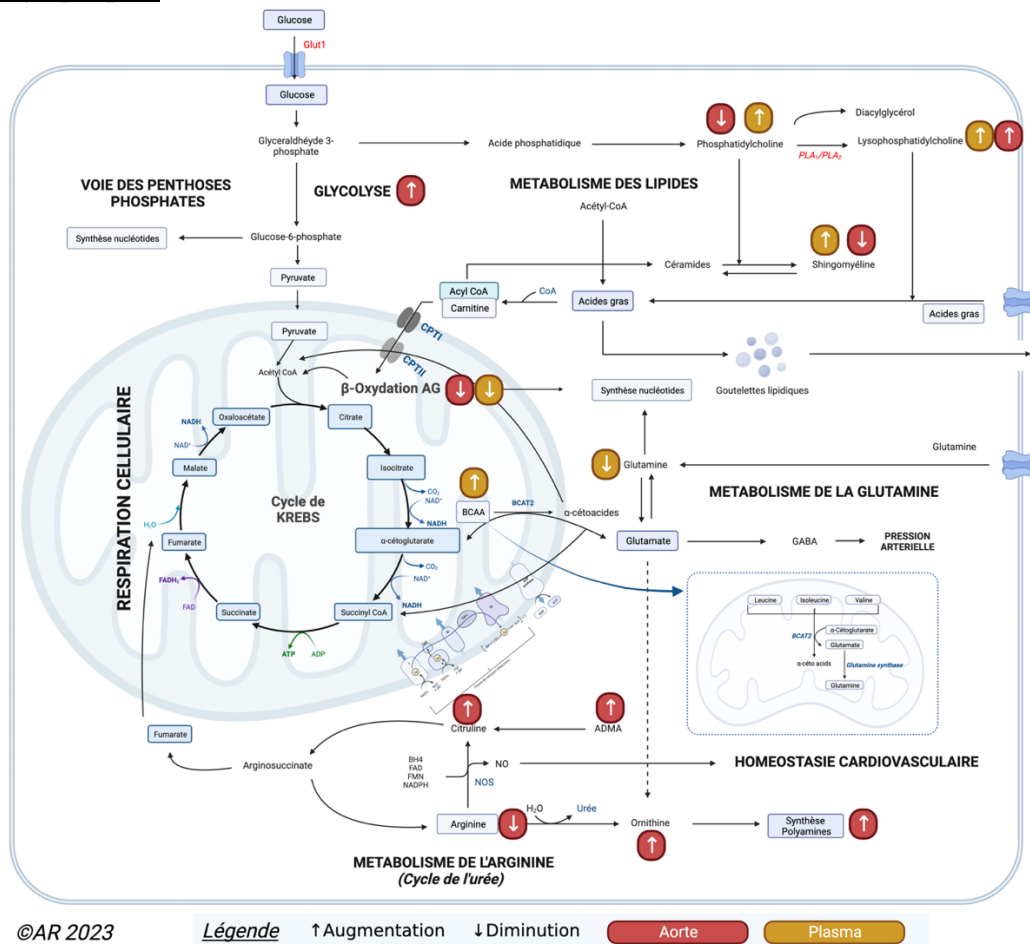
A l'instar de l'AAT, une diminution de l'expression de la protéine PGC1α a été observée chez des patients atteints d'AAA, indiquant que son expression peut jouer un rôle régulateur dans les anévrismes aortiques thoraciques et abdominaux (Gabrielson et al. 2016). De plus, l'amélioration de la fonction mitochondriale via l'activation de PGC1α a montré un effet favorable sur le vieillissement et la longévité (Feige et al. 2008). Une autre étude de 2021 a montré que la fission mitochondriale était impliquée dans la pathologie de l'AAA. L'expression de DRP1 était augmentée dans des échantillons d'AAA humains par rapport à des témoins sains, et aurait entraîné une diminution du nombre de mitochondries dans les tissus pathologiques, tendance qui est inversée par l'inhibiteur de DRP1 (Mdivi-1). De plus, cette inhibition a protégé les souris *ApoE<sup>-/-</sup>* perfusées avec de l'angiotensine II du développement des AAA et l'hétérozygotie des souris *DRP1<sup>+/-</sup>* présenterait un rôle protecteur dans le développement des AAA (Cooper et al. 2021).



A travers ces études, notre objectif était de comprendre les relations entre la dysfonction mitochondriale, le métabolisme lipidique et l'AAA via l'étude de son homéostasie avec la dynamique et la biogenèse mitochondriale ainsi que la mitophagie chez un modèle murin LDLR<sup>-/-</sup> (Étude 4).

### Étude n°3 : L'anévrisme de l'aorte abdominale présente une altération des métabolismes de l'oxyde nitrique, des lipides et énergétique

#### Résumé graphique :



L'anévrisme est la deuxième maladie la plus fréquente affectant l'aorte dans le monde après l'athérosclérose. Bien que plusieurs études métaboliques cliniques aient été rapportées, aucune étude n'a identifié un profil métabolique précis des modèles animaux expérimentaux d'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA). Nous avons réalisé une étude métabolomique ciblée sur le sang et les aortes d'un modèle expérimental d'AAA généré par un régime riche en cholestérol et par l'hypertension, provoquée par l'angiotensine II, chez des souris Ldlr<sup>-/-</sup>. Le modèle de souris a montré une augmentation significative du rapport de la média / lumière et du diamètre artériel, qui est associé au dépôt de lipides dans l'adventice, décrivant un remodelage hypertrophique avec un anévrisme de l'aorte abdominale. Les aortes anévrismales ont montré une augmentation du remodelage du collagène, une perturbation du métabolisme des lipides, une diminution des métabolismes du glucose, de l'oxyde nitrique (NO) et de la lysine, et une augmentation de la production de polyamines et de diméthylarginine asymétrique (ADMA). Dans le sang, une hyperlipidémie majeure a été observée avec une diminution des concentrations de glutamine, de glycine, de taurine et de carnitine, et une augmentation des concentrations d'acides aminés ramifiés (BCAA). Les rapports BCAA/glycine et BCAA/glutamine discriminaient avec une très bonne sensibilité et spécificité les souris anévrismales des souris non anévrismales. En définitive, nos résultats révèlent une altération profonde du profil métabolique aortique et sanguin, principalement centrée sur une altération des métabolismes du NO, lipidique et énergétique dans un modèle expérimental d'AAA.



Article

# Metabolomic Profiling of Angiotensin-II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm in *Ldlr*<sup>-/-</sup> Mice Points to Alteration of Nitric Oxide, Lipid, and Energy Metabolisms

Juan Manuel Chao de la Barca <sup>1,2,3,4,†</sup>, Alexis Richard <sup>1,2,3,†</sup>, Pauline Robert <sup>1,2,3</sup>, Maroua Eid <sup>5</sup>, Olivier Fouquet <sup>5</sup>, Lydie Tessier <sup>4</sup>, Céline Wetterwald <sup>4</sup>, Justine Faure <sup>4</sup>, Celine Fassot <sup>1,2,3</sup>, Daniel Henrion <sup>1,2,3,6</sup>, Pascal Reynier <sup>1,2,3,4,‡</sup> and Laurent Loufrani <sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> UMR CNRS 6015—INSERM U1083, IRIS2, 3 rue Roger Amsler, 49100 Angers, France; jmchaodelabarca@chu-angers.fr (J.M.C.d.l.B.); alexis.richard@univ-angers.fr (A.R.); pauline.robert@univ-angers.fr (P.R.); celine.fassot@inserm.fr (C.F.); daniel.henrion@univ-angers.fr (D.H.); pareynier@chu-angers.fr (P.R.)

<sup>2</sup> INSERM U1083, 49100 Angers, France

<sup>3</sup> Mitovasc Institute, Université d'Angers, 49100 Angers, France

<sup>4</sup> Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), 49000 Angers, France; l.tessier@chu-angers.fr (L.T.); c.wetterwald@chu-angers.fr (C.W.); j.faure@chu-angers.fr (J.F.)

<sup>5</sup> Service de Chirurgie Cardiaque, Centre Hospitalier Universitaire (CHU), 49100 Angers, France; maroua.eid@chu-angers.fr (M.E.); olfouquet@chu-angers.fr (O.F.)

<sup>6</sup> Angers University Hospital (CHU), 49100 Angers, France

\* Correspondence: laurent.loufrani@inserm.fr; Tel.: +33-244688263

† These authors contributed equally to this work.

‡ These authors contributed equally to this work.

**Citation:** Chao de la Barca, J.M.; Richard, A.; Robert, P.; Eid, M.; Fouquet, O.; Tessier, L.; Wetterwald, C.; Faure, J.; Fassot, C.; Henrion, D.; et al. Metabolomic Profiling of Angiotensin-II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm in *Ldlr*<sup>-/-</sup> Mice Points to Alteration of Nitric Oxide, Lipid, and Energy Metabolisms. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor: Silvia S. Barbieri

Received: 20 April 2022

Accepted: 3 June 2022

Published: 7 June 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Aneurysm is the second-most common disease affecting the aorta worldwide after atherosclerosis. While several clinical metabolomic studies have been reported, no study has reported deep metabolomic phenotyping in experimental animal models of aortic aneurysm. We performed a targeted metabolomics study on the blood and aortas of an experimental mice model of aortic aneurysm generated by high-cholesterol diet and angiotensin II in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice. The mice model showed a significant increase in media/lumen ratio and wall area, which is associated with lipid deposition within the adventitia, describing a hypertrophic remodeling with an aneurysm profile of the abdominal aorta. Altered aortas showed increased collagen remodeling, disruption of lipid metabolism, decreased glucose, nitric oxide and lysine metabolisms, and increased polyamines and asymmetric dimethylarginine (ADMA) production. In blood, a major hyperlipidemia was observed with decreased concentrations of glutamine, glycine, taurine, and carnitine, and increased concentrations of the branched amino acids (BCAA). The BCAA/glycine and BCAA/glutamine ratios discriminated with very good sensitivity and specificity between aneurysmatic and non-aneurysmatic mice. To conclude, our results reveal that experimental induction of aortic aneurysms causes a profound alteration in the metabolic profile in aortas and blood, mainly centered on an alteration of NO, lipid, and energetic metabolisms.

**Keywords:** aneurysm; blood flow; hypertension; aorta; metabolomics; lipidomics

## 1. Introduction

Aneurysm is the second-most common world disease affecting the aorta after atherosclerosis. It is also the 15th leading cause of death in people over 55 and the 19th leading cause of death worldwide [1]. Aneurysms are defined anatomically as localized arterial wall dilation and functionally as a progressive loss of the capacity of the arterial wall to support its hemodynamic load, which can lead to wall rupture. As aneurysms are

usually asymptomatic, detection often occurs incidentally, mainly following clinical imaging.

Today, abdominal aortic aneurysm (AAA), defined by an aortic diameter  $\geq 3$  cm, has a high rate of incidence (75% of aortic aneurysms), with a mortality rate over 80%, due to parietal rupture [2]. In addition to this high mortality risk, patients with AAA have deleterious comorbidities/risk factors such as arterial hypertension, dyslipidemia, or metabolic syndrome. Furthermore, due to being associated with arterial hypertension, AAA is accentuated by plasma solute convection involved in extracellular matrix degradation associated with the MMP (matrix metalloproteinase)/TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases) protease system, VSMC (vascular smooth muscle cell) apoptosis, oxidative stress, aging processes, and the adventitial immune response. This is exacerbated by an intraluminal thrombus development [3].

According to studies of population-based AAA screening, AAA prevalence is dependent on age, sex, and geographic location [4]. Efforts to limit the mortality rate of ruptured AAA depend on early detection of AAA. No well-defined treatment strategy is proved, and large-scale randomized trials are still required [5,6]. Surgical repair is currently indicated when the AAA size is greater than 5.5 cm in diameter, and it was shown that survival was not increased by surgical repair for small AAA (<5.5 cm in diameter) [6]. Due to the potentially fatal consequences of arterial dissections and ruptures of aneurysms, there is considerable interest in developing early diagnostic tests.

Interest in the mechanistic study of AAA to respond to this urgency is topical. Even in the absence of accurate knowledge of human AAA, animal models of AAA are necessary. There are different models of AAA, such as the model induced by the peri-aortic application of  $\text{CaCl}_2$  [7], by intraluminal infusion [8], or by the peri-aortic application of elastase [9]. These different models are “artificial” models of AAA, emphasizing one of the actors of pathogenesis, which is the enzymatic degradation of the arterial wall. They do not reproduce the pathology of AAA as completely as the mouse model  $\text{Ldlr}^{-/-}$  [10] fed with a diet rich in cholesterol and subjected to treatment with angiotensin II. Indeed, unlike human aneurysms and the  $\text{Ldlr}^{-/-}$  model, AAA induced by product application is not associated with the presence of intra-luminal thrombus, atherosclerosis and rarely lead to rupture. According to literature, the use of a  $\text{Ldlr}^{-/-}$  model is more appropriate to study the various metabolic disturbances because it is closest to the dyslipidemia found in humans with abdominal aortic aneurysm (AAA) [11] [12] and increases the incidence of AAA compared to the  $\text{ApoE}^{-/-}$  model [13]. Whether this  $\text{Ldlr}^{-/-}$  model was fed with a fat-enriched diet or not and whether it was subjected or not to treatment with angiotensin II [14] are important to obtaining important information from a signaling point of view on the human disease.

A fascinating aspect of AAAs which developed in these mice is their location in the suprarenal segment of the aorta, reflecting an inherent property of the arterial wall that would favor the incidence of aneurysms there. This may be caused by the heterogeneity of intracellular responses in different regions of the aorta, which may be attributable to the different origins of smooth muscle cells [15]. Nevertheless, comprehension of metabolic and biochemical interactions in this pathology is essential to guaranteeing a better understanding of its pathological mechanisms.

Metabolomics-based deep phenotyping is a promising data-driven approach to identifying biomarkers for early diagnosis of aneurysms as well as to predicting their risk of dissection or rupture. Metabolomics is a high-throughput omics technology that succeeds genomics, transcriptomics, and proteomics, allowing the simultaneous measurement of large sets of small molecules (<1000 Da) [16].

Metabolomic studies to date have mainly been performed on the blood or aortas of patients. In surgically recovered aortas, one study compared aortic aneurysms with early atherosclerotic lesions [17]. This study revealed an upregulation of kynurenine metabolism involving tryptophan, kynurenin, and quinolinic acid, suggesting that macrophage kynureninase may negatively regulate inflammation in aortic atherosclerotic

aneurysms. Another study comparing bicuspid and tricuspid aortic-valve-associated aneurysms to age-matched controls revealed five discriminant metabolites with a general increase in the amount of sphingomyelins concentrations, suggesting a repression of sphingomyelinase activity [18].

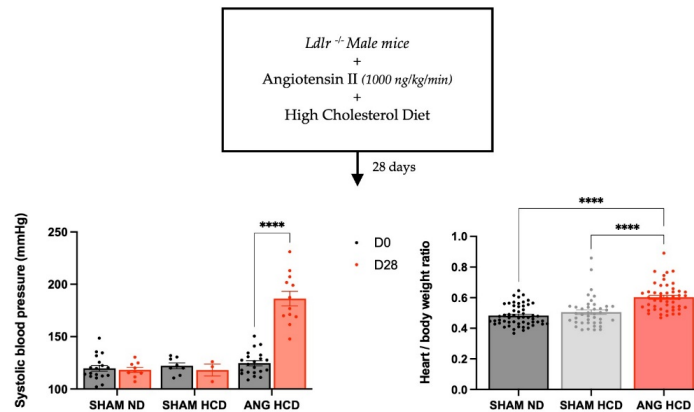
In blood, Lieberg et al. compared slow- to fast-growing abdominal aortic aneurysms to a healthy control population [19]. Four amino acids (histidine, asparagine, leucine, and isoleucine) and four phosphatidylcholines were found to be significantly altered in the aneurysms compared to the control population, whereas no discriminating metabolites were identified between patients with slow- and fast-growing aneurysms. Another study in blood investigated whether the size of abdominal aortic aneurysms impacted the metabolome of patients by comparing patients with large (>5 cm) and small (<5 cm) aneurysms to a population of healthy controls [20]. This study found that sphingolipids, lysophosphatidylcholines, metabolites of cholesterol, and acylcarnitines discriminated in blood between these two groups at different stages of aneurysm development. Lastly, three other blood studies focused on aortic dissection. Ren et al. compared patients with aortic dissection against healthy subjects and patients with hypertension [21]. One hundred forty metabolites were found to be discriminating in blood between aortic dissections and the hypertensive control group, most of which were involved in the metabolism of tryptophan, histidine, glycerophospholipids, and choline. Stanford classification categorizes aortic dissections according to their anatomic location, and Zhou et al. compared the plasma metabolome of controls and patients with acute aortic dissection divided into two subgroups following the Stanford classification [22]. This study revealed that several sphingolipids and ceramides had altered concentrations between patients and controls and that they were dramatically decreased in the subgroup of patients with Stanford type A. Finally, Yang's study compared the blood metabolome of patients with thoracic aortic dissection to patients with undissected thoracic aortic aneurysms and to healthy controls [23]. This study revealed an involvement of ceramides in aortic dissection and particularly C18-ceramide, suggesting a possible involvement of this ceramide in macrophage inflammation and MMP expression.

Surprisingly, we have not identified any published metabolomic studies to date on animal models of aneurysms. Furthermore, none of the published metabolomic studies in humans have been conducted on both blood and aortic biopsies. Thus, the coordinated study of these two samples in an animal model could be very useful for pathophysiological research and the search for innovative biomarkers. The present study analyzed the metabolomic profiles obtained from the blood and aorta tissue of an experimental model of aortic aneurysm generated by high cholesterol diet and angiotensin II in a *Ldlr*<sup>-/-</sup> mouse model.

## 2. Results

### 2.1. Hypertension Induces Cardiac Remodeling in Mice Fed a Cholesterol-Enriched Diet

Mouse blood pressure was found to be homogeneous between the three groups in a basal state (Figure 1). Hypertensive treatment by angiotensin II induced a significant increase in systolic blood pressure (SBP) in the groups subjected to a high-cholesterol diet ( $125 \pm 2$  vs.  $186 \pm 7$  mmHg;  $p < 0.0001$ ). In addition, angiotensin II induced an increase in cardiac mass in mice on the high-cholesterol diet ( $0.48 \pm 0.009$  and  $0.5 \pm 0.02$  vs.  $0.6 \pm 0.01$  g;  $p < 0.0001$ ).



**Figure 1.** Blood pressure and cardiac remodeling in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice with or without hypercholesterolemic diet and angiotensin II treatment. Data are given as the mean  $\pm$  SEM. Two-way ANOVA tests with Bonferroni correction were used for systolic blood pressure ( $n = 8$ –21), and Kruskal–Wallis tests with Dunn correction for heart/body weight ratio ( $n = 49$ –55).

### 2.2. Lipid Profile in *Ldlr*<sup>-/-</sup> Mice with or without Hypercholesterolemic Diet and Angiotensin II Treatment

As described in Table 1, *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice with cholesterol-enriched diets associated with angiotensin II treatment tend to increase circulating cholesterol and circulating LDL ( $23.4 \pm 1.041$  vs.  $6.82 \pm 1.29$  mmol/L;  $p < 0.05$ ) compared to mice fed a standard diet.

Moreover, mice fed a high-cholesterol diet with or without angiotensin II treatment do not present any change in circulating HDL compared to a standard diet. Nevertheless, a significant decrease in plasma triglycerides ( $4.58 \pm 0.83$  vs.  $0.99 \pm 0.1$ ;  $p < 0.05$ ) is established.

**Table 1.** Lipid profile in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice with or without hypercholesterolemic diet and angiotensin II treatment.

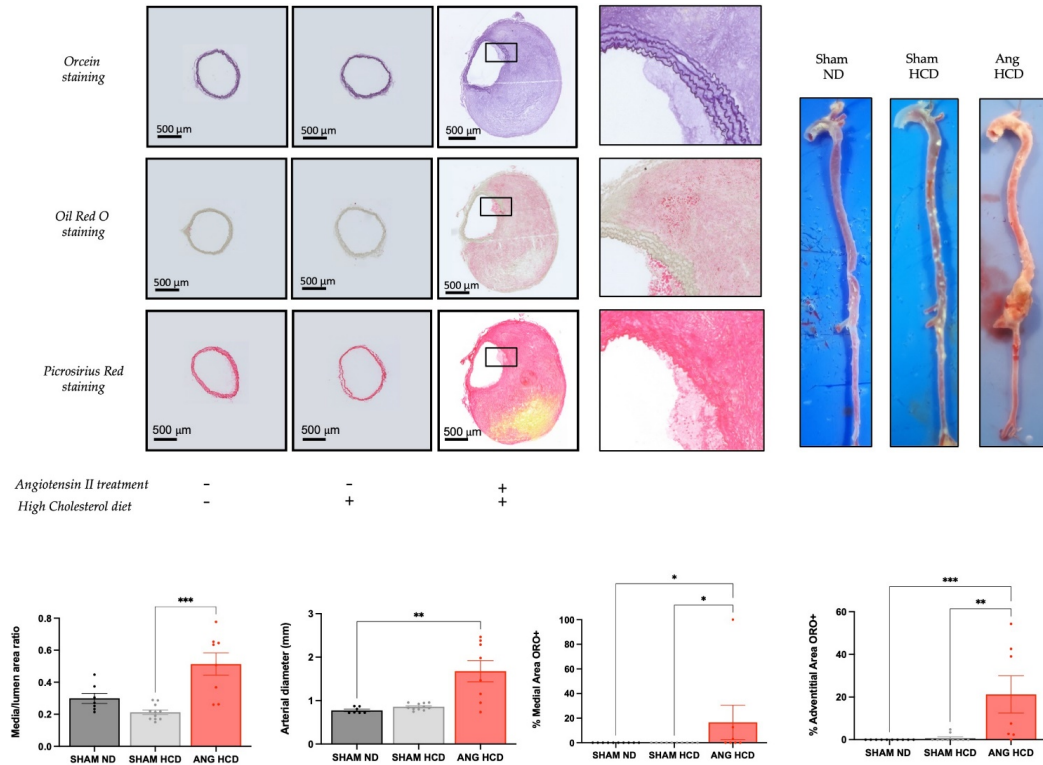
	Normal Diet (n = 7)	High-Cholesterol Diet (n = 7)	High-Cholesterol Diet + Angiotensin II Treatment (n = 2–5)
Plasma cholesterol (mmol/L)	$13.96 \pm 1.38$	$11.09 \pm 2.03$	$23.4 \pm 1.4$
Plasma triglycerids (mmol/L)	$4.58 \pm 0.83$	$0.99 \pm 0.1$ *	$2.27 \pm 1.07$
Plasma HDLc (mmol/L)	$1.06 \pm 0.18$	$0.39 \pm 0.08$	$0.94 \pm 0.37$
Plasma LDLc (mmol/L)	$6.82 \pm 1.29$	$10.24 \pm 1.97$	$23.4 \pm 1.041$ *
LDLc/HDLc Ratio	$9.1 \pm 3.16$	$29.84 \pm 5.18$	$80.69 \pm 32.76$
Total cholesterol/HDLc	$15.72 \pm 2.679$	$32.43 \pm 5.425$	$117 \pm 7$

Legend: Data are given as the mean  $\pm$  SEM. Kruskal–Wallis tests with Dunn correction were used (\*  $p < 0.05$  compared to *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice fed with a normal diet). HDLc: circulating high-density lipoprotein; LDLc: circulating low-density lipoprotein.

### 2.3. Hypertrophic Remodelling with Lipid Deposition of Abdominal Aorta in *Ldlr*<sup>-/-</sup> Mice with High-Cholesterol Diet and Angiotensin II Treatment

Mice with angiotensin II treatment and fed a high-cholesterol diet showed a significant increase in media/lumen ratio ( $0.21 \pm 0.015$  vs.  $0.51 \pm 0.07$ ;  $p < 0.001$ ) compared to SHAM mice with high cholesterol diet (Figure 2). In addition, they presented a significant increase in aortic diameter ( $0.7767 \pm 0.02706$  vs.  $1.678 \pm 0.2434$  mm;  $p < 0.01$ ) associated with lipid deposition within the adventitia ( $0$  vs.  $21.23 \pm 8.727\%$ ;  $p < 0.001$ ) and

media (0 vs.  $16.54 \pm 14.02\%$ ;  $p < 0.05$ ) compared to standard-diet-fed mice, describing a hypertrophic remodeling with an atheromatous profile of the abdominal aorta.



**Figure 2.** Histomorphologic analysis of abdominal aorta in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice with or without hypercholesterolemic diet and angiotensin II treatment. ORO+: positive Oil Red O staining. Data are given as the mean  $\pm$  SEM. Kruskal–Wallis tests with Dunn correction were used.

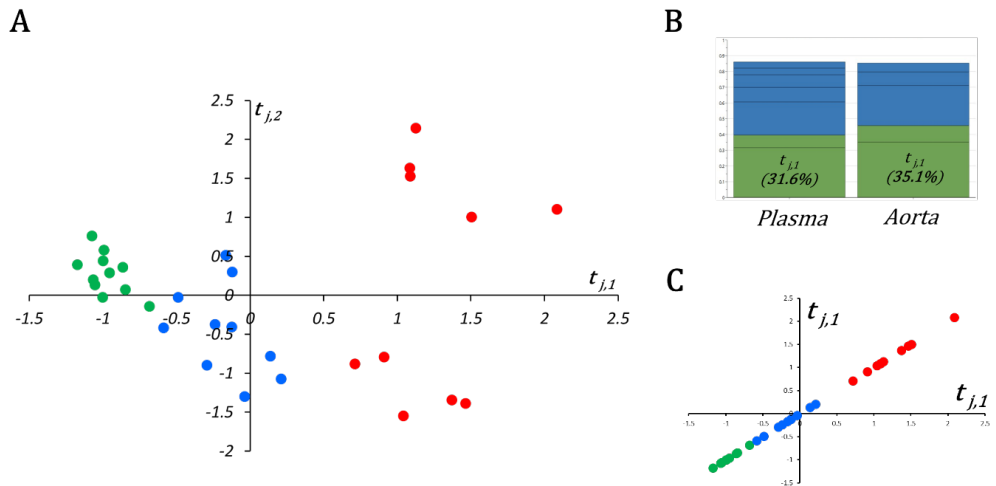
## 2.4. Metabolomic Data Analysis

### 2.4.1. Analysis of Plasma and Aorta Metabolomes

After validation of the three quality controls (QCs), 154 and 136 metabolites were correctly measured in plasma and aorta samples, respectively, and kept for the statistical analysis (see Supplementary Data S1 and S2 for plasma and aortas, respectively). Plasma and aorta data blocks were submitted to multiblock orthogonal component analysis (MOCA) after normalizing concentrations of aorta samples by their weights.

In this multiblock model, the OnPLS-based algorithm found two globally (or locally in the case of two blocks) joint components  $t_{j,1}$  and  $t_{j,2}$  (Figure 3A). The first joint component  $t_{j,1}$  explained up to 31.6% and 35.1% of the variance in the plasma and aorta metabolite matrices (i.e.,  $X_{pl}$  and  $X_{ao}$ ), respectively, and was the most informative component among joint and unique components for both plasma and aortas (Figure 3B). Very interestingly, when samples were plotted on  $t_{j,1}$  (Figure 3C), they were perfectly ordered according to the atherogenic environment the mice were subjected to. Indeed, control mice had negative coordinates, while mice under both high-cholesterol diet and hypertensive insult, resulting in aortic aneurysms, had positive coordinates in  $t_{j,1}$ . Mice fed with a high-cholesterol diet but without drug-induced hypertensive stress had near-zero coordinates in  $t_{j,1}$ .



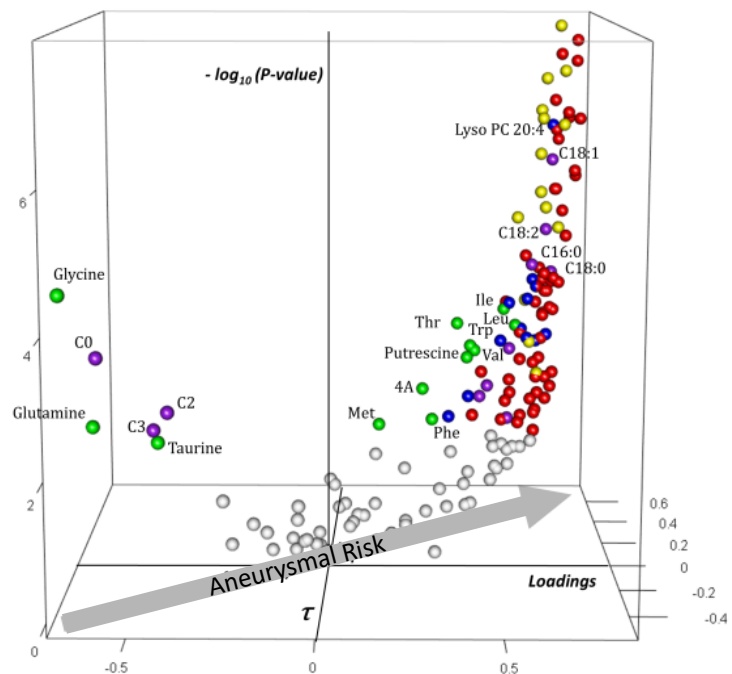


**Figure 3.** Scatter plot and metrics of the MOCA model. (A) Scatter plot of the first two globally joint components,  $t_{j,1}$  (x-axis) and  $t_{j,2}$  (y-axis); SHAM, HCD, and ANG groups are represented by green, blue, and red circles, respectively. (B) The first joint component ( $t_{j,1}$ ) explains more variance (>30%) than any other joint (i.e.,  $t_{j,2}$ ) or unique component in plasma and aortic metabolomic blocks. (C) Separation between three compared groups becomes evident when samples are projected on  $t_{j,1}$  only instead of  $t_{j,1}$  and  $t_{j,2}$ .

As far as groups were very strongly ordered in  $t_{j,1}$  following the “aneurysmal risk” (i.e., ANG > HCD > SHAM); we decided not to use a supervised algorithm such as OPLS-DA for plasma or aorta block. Instead, to appreciate variable importance in  $t_{j,1}$ , we calculated the robust nonparametric Kendall  $\tau$  correlation coefficient and associated  $p$ -values between metabolites and their loadings on  $t_{j,1}$ . It should be noted that  $t_{j,1}$  is the same for both blocks (i.e., is a new attribute or variable with a unique realization for each mouse). The complete list of important metabolites (i.e.,  $p$ -value equal or less than the  $\alpha$ -threshold) for plasma and aorta blocs is given in Supplementary Data S3.

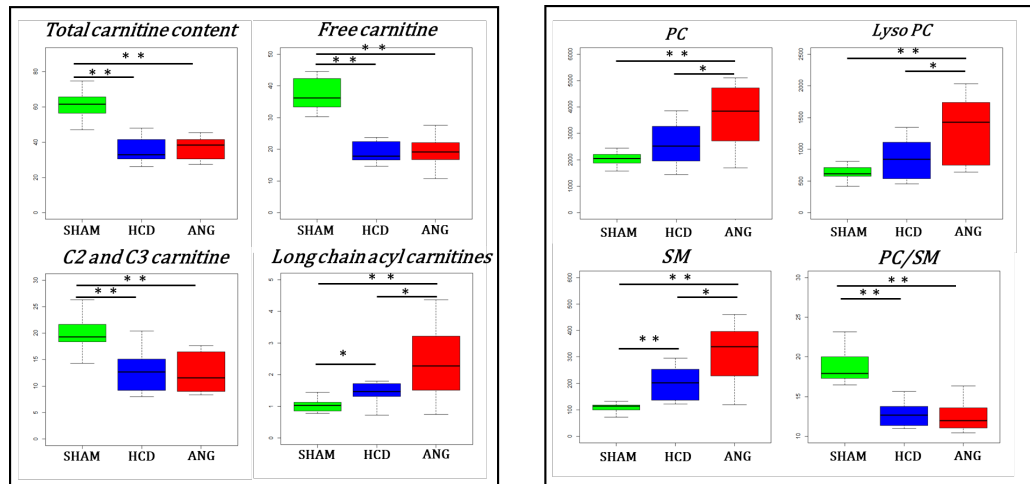
#### 2.4.2. Analysis of Plasma Block Metabolomic Signature of Aneurysmal Risk

The plasma signature (Figure 4) showed increasing concentrations of phosphatidylcholine (PC), sphingomyelin (SM), lysophosphatidylcholine (LysoPC), and long-chain acylcarnitine (LCAC) species with aneurysmal risk. Along with lipidic molecules, seven amino acids—including the three branched-chain amino acids (BCAA); two aromatic amino acids, phenylalanine and tryptophan; threonine and methionine—and two amino-acid-derived metabolites ( $\alpha$ -amino adipic acid resulting from lysine catabolism and the polyamine putrescine, derived from ornithine) correlated positively and significantly with  $t_{j,1}$ . In contrast, concentrations of six polar metabolites—three amino acids (glycine, glutamine, and taurine), free carnitine (C0), and the shortest acylcarnitines C2 (acetylcarnitine) and C3 (propionylcarnitine)—decreased with aneurysmal risk.



**Figure 4.** Three-dimensional volcano plot for plasma block according to  $t_{i,j}$ . Coordinates for each metabolite represent loading ( $x$ -axis), Kendall  $\tau$  coefficient ( $y$ -axis), and negative log-transformed  $p$ -values testing the null hypothesis  $\tau = 0$  ( $z$ -axis). Only significant metabolites (i.e.,  $p$  at most equal to the  $\alpha$ -threshold calculated according to Benjamini–Hochberg procedure) have been colored. The arrow on the  $x,y$ -plane indicates that aneurysmal risk positively correlates with positive loadings and  $\tau$ , as shown in the scatter plot of Figure 4. Each sphere represents one metabolite with the following color code: red: phosphatidylcholine species; yellow: sphingomyelin species; blue: lyso phosphatidylcholine species; violet: free and acylcarnitine species; green: amino acids and amino-acid-related metabolites. Carnitine is indicated by “C0”; acylcarnitines and lysophosphatidylcholine species are indicated by “CX:Y” and “Lyso PC X:Y” with X indicating the length of the acyl moiety and Y the number of double bonds in the acyl moiety, respectively. Abbreviations: Ile: isoleucine; Leu: leucine; Val: valine; Phe: phenylalanine; Met: methionine; Thr: threonine; 4A:  $\alpha$ -aminoadipic acid; t4 OH-Proline: *trans*-4-hydroxyproline.

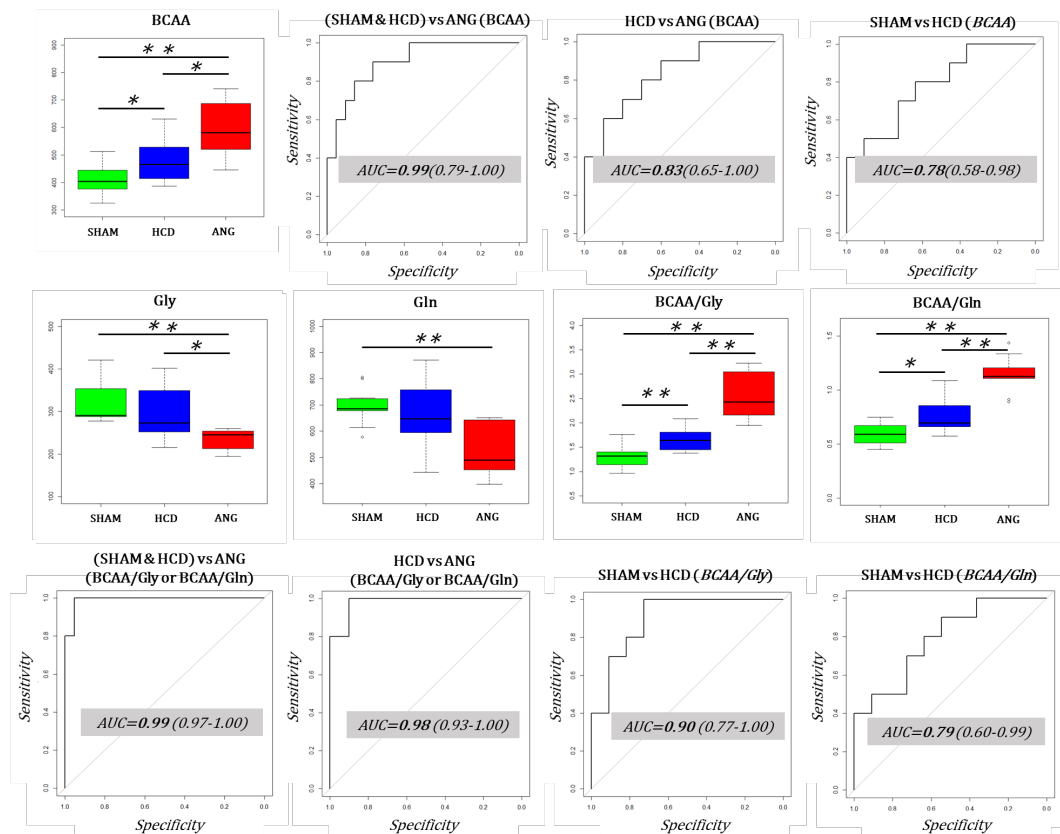
A closer look at some individual metabolites or metabolite families and ratios of biochemical interest in lipid metabolism is presented in Figure 5. In the plasma block, most significant changes related to carnitine and acylcarnitine concentrations appeared related to cholesterol diet with a significant lack of carnitine and decreased C2 and C3 acylcarnitines in both HCD and ANG groups. However, the median concentration of long-chain acylcarnitine species appeared to gradually increase with the aneurysmal risk. As for LCAC, median glycerophospholipids (PC, SM and LysoPC) concentration was progressively augmented according to the aneurysmal risk. Finally, the median of the PC/SM ratio was significantly decreased in the plasma of mice fed with a high-cholesterol diet. The envelope of VLDL and LDL is particularly enriched in SM, so this ratio inversely correlates to the concentration of atherogenic lipoproteins [24].



**Figure 5.** Box plots for metabolites and metabolite families involved in lipid metabolism and structure in the plasma block. Interquartile range has been colored green, blue and red for the SHAM, HCD, and ANG groups respectively. Mann–Whitney–Wilcoxon test was used for comparing group medians pairwise. Legend: total carnitine content: sum of free carnitine (C0) and all acylcarnitine species; long chain acylcarnitines: sum of all acylcarnitines with an acyl moiety of more than 12 carbons; C2 and C3 carnitine: sum of acetylcarnitine (C2) and propionylcarnitine (C3); PC: sum of all phosphatidylcholine species; Lyso PC: sum of all lysophosphatidylcholine species; SM: sum of all sphingomyelin species; PC/SM: ratio between all phosphatidylcholine species to all sphingomyelin species; \*:  $p \leq 0.05$ ; \*\*:  $p \leq 0.01$ .

#### 2.4.3. Plasma Biomarker Research of Aortic Aneurysm

Using important plasma metabolites based on MOCA analysis, we intended to search for easily measurable biomarker candidates of very high aortic aneurysmal risk (Figure 6). We first evaluated the performance of BCAA as candidate biomarkers. Indeed, all three branched-chain amino acids—leucine, isoleucine, and valine—increased with aneurysmal risk, as depicted in Figure 4. Even when the median concentration of BCAA in SHAM, HCD, and ANG groups was significantly different, 95% confidence intervals included 0.80. Since glycine (Gly) and glutamine (Gln) concentrations decrease with aneurysmal risk, we calculated the ratio between BCAA and these two amino acids and determined their performance as biomarker candidates. We found that the ratio BCAA/Gly and the ratio BCAA/Gln had very good sensitivity and specificity in discriminating HCD and ANG groups (Figure 6). Both ratios performed identically in separating ANG from the other two groups. However, the BCAA/Gly ratio outperformed the BCAA/Gln ratio in discriminating HCD groups from SHAM groups.

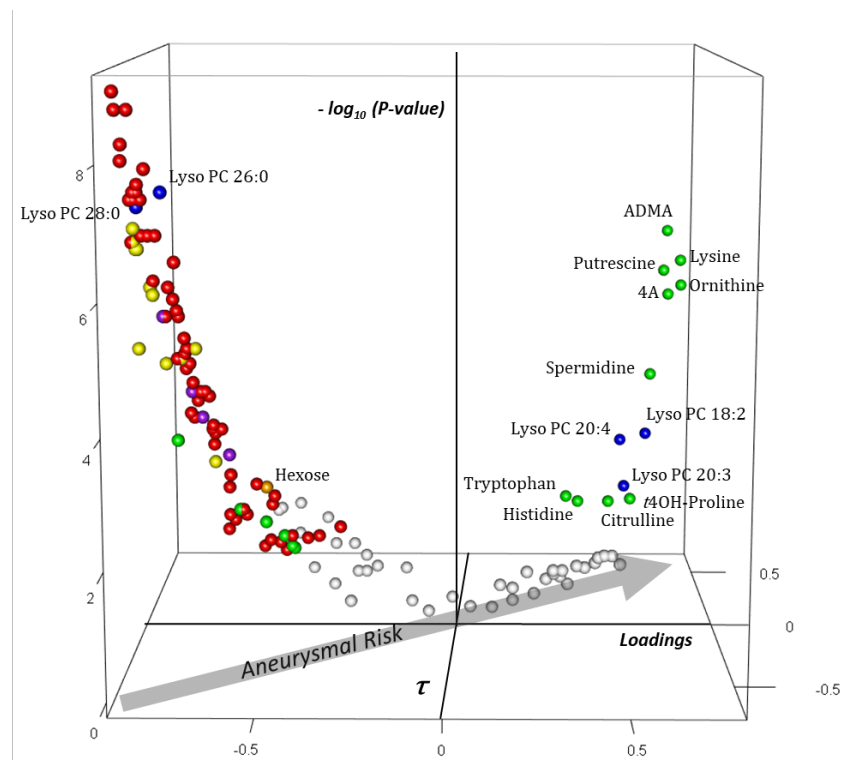


**Figure 6.** Performance of branched-chain amino acids (BCAA) and the ratios BCAA/glycine and BCAA/ glutamine as classifiers for aortic aneurysm resulting from very high aneurysmal risk. Top panel: BCAA median concentration was significantly different between compared groups and increased with increasing aneurysmal risk. However, even when the median AUCs for the most important comparisons (ANG vs. no-ANG and HCD vs. ANG) were higher than 0.80, lower confidence intervals (LCI) included 0.8 in both comparisons. Middle panel: Median glycine (Gly) concentration was significantly decreased in t ANG group compared to the other two groups, while median glutamine (Gln) concentration was only significantly decreased in the SHAM group compared to the ANG group. Both BCAA/Gly and BCAA/Gln medians increased significantly with aneurysmal risk. Bottom panel: BCAA/Gly and BCAA/Gln performed very well as classifiers in discriminating no-ANG from ANG and HCD from ANG groups with AUC > 0.95 and LCI > 0.90. BCAA/Gly outperformed BCAA/Gln in discriminating SHAM with HCD groups. Interquartile range has been colored green, blue, and red for SHAM, HCD, and ANG groups, respectively. Mann-Whitney–Wilcoxon testing was used for comparing group medians pairwise. Legend: AUC: area under the ROC curve; \*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*,  $p \leq 0.01$ .

#### 2.4.4. Analysis of the Aortic Block Metabolomic Signature of Aneurysmal Risk

In the aortic bloc (Figure 7), asymmetric dimethylarginine (ADMA), a potent inhibitor of nitric oxide synthase (NOS), was the metabolite which had the greatest positive  $x$ -,  $y$ -, and  $z$ -coordinates. It was followed by the polyamine putrescine and its precursor ornithine and by lysine and its catabolite  $\alpha$ -amino adipic acid. Concentrations of other amino acids (tryptophan, histidine, citrulline, and *trans*-4-hydroxyproline) were also raised by aneurysmal risk. Contrary to the plasma bloc, aneurysmal risk caused a decrease in most PC and SM species as well as lysophosphatidylcholine species with

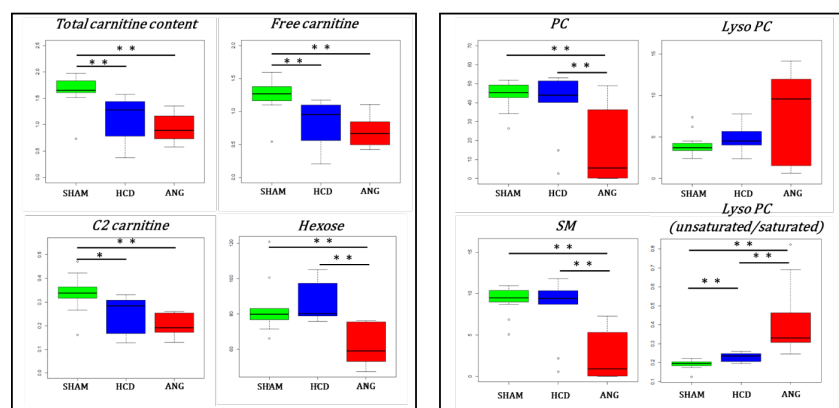
saturated acyl moieties in the aortic tissue. Among lipidic molecules, the concentration of only three lysophosphatidylcholine species with unsaturated acyl moieties was found raised in the aortic tissue with aneurysmal risk. Like in plasma, the concentration of some polar metabolites, including amino acids taurine and glycine and free and short-chain acylcarnitines (C0, C2, and C3), decreased with aneurysmal risk. The concentration of other amino acids (leucine, tyrosine, and methionine), carnosine, and the sum of hexoses was found also to decrease with the increase in aneurysmal risk.



**Figure 7.** Three-dimensional volcano plot for the aortic blocks according to  $t_{i,j}$ . Coordinates for each metabolite represent loading ( $x$ -axis), Kendall  $\tau$  coefficient ( $y$ -axis), and negative log-transformed  $p$ -values testing the null hypothesis  $\tau = 0$  ( $z$ -axis). Only significant metabolites (i.e.,  $p$  at most equal to the  $\alpha$ -threshold calculated according to the Benjamini–Hochberg procedure) have been colored. The arrow in the  $x,y$ -plane indicates that aneurysmal risk positively correlates with positive loadings and  $\tau$ , as shown in the scatter plot of Figure 4. Each sphere represents one metabolite with the following color code: red: phosphatidylcholine species; yellow: sphingomyelin species; blue: lyso phosphatidylcholine species; violet: free and acylcarnitine species; green: amino acids and amino acid-related metabolites; orange: hexoses. Carnitine is indicated by “C0”; acylcarnitines and lysophosphatidylcholine species are indicated by “C X:Y” and “Lyso PC X:Y” with X indicating the length of the acyl moiety and Y the number of double bonds in the acyl moiety, respectively. Abbreviations: ADMA: asymmetric dimethylarginine; 4A:  $\alpha$ -amino adipic acid; t4OH-Proline: *trans*4-hydroxyproline.

Paralleling plasma, free carnitine (C0) and acetylcarnitine (C2) were decreased in aortas of high-cholesterol diet fed mice (Figure 8) (to note that propionylcarnitine (C3) was not accurately measured in aortic tissue). There were no significant differences in LCAC in aortic tissue for the three levels of aneurysmal risk. However, median aortic hexose content (mainly D-glucose) was significantly decreased in ANG group compared

to the other two groups ( $p < 0.001$ ). As expected from the 3D volcano plot, PC and SM contents were significantly reduced in aortas from the ANG group. Interestingly, even when lysophosphatidylcholine content did not vary significantly among the compared groups, the dispersion of values around the median was very important in the ANG group compared to the SHAM and HCD groups, as evidenced by the large interquartile distance observed for this group. Furthermore, under no activation of phospholipase, a decrease in lysophosphatidylcholine concentration is expected in the ANG group following the drop in its precursor, phosphatidylcholine (PC). Phospholipase activity can be measured by the ratio of LysoPC to PC (LysoPC/PC). The median LysoPC/PC ratios calculated for the SHAM, HCD, and ANG groups were 0.079, 0.109, and 2.212, respectively ( $p = 0.024$  for SHAM vs. HCD and  $p < 0.0001$  for HCD vs. ANG).

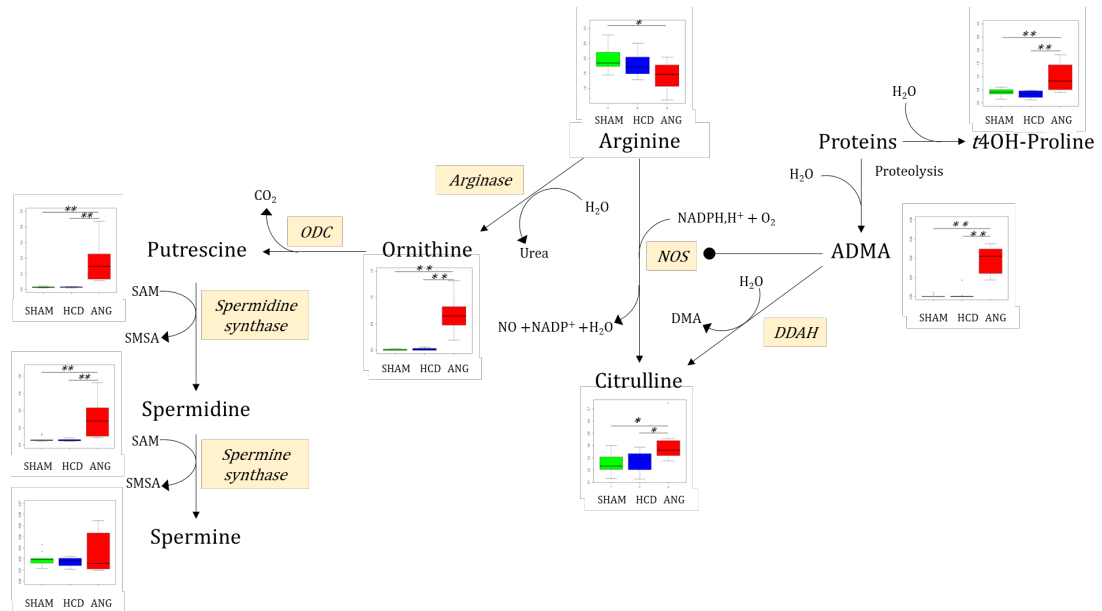


**Figure 8.** Box plots for metabolites and metabolite families involved in lipid metabolism and structure in the aortic block. Interquartile range has been colored green, blue, and red for the SHAM, HCD, and ANG groups respectively. Mann–Whitney–Wilcoxon testing was used for comparing group medians pairwise. Legend: total carnitine content: sum of free carnitine (C0) and all acylcarnitine species; C2: acetylcarnitine; hexose: sum of all L-hexoses, mainly D-glucose; PC: sum of all phosphatidylcholine species; Lyso PC (unsaturated/saturated): sum of all lysophosphatidylcholine species with an unsaturated acyl moiety divided by the sum of all lysophosphatidylcholine species with a saturated acyl moiety; SM: sum of all sphingomyelin species; \*:  $p \leq 0.05$ ; \*\*:  $p \leq 0.01$ .

Guided by the results from MOCA analysis showing increased concentration in aortic tissue of three lysophosphatidylcholines with unsaturated acyl moieties and decreased concentration of two lysophosphatidylcholines with saturated acyl moieties, with the increase in aneurysmal risk, we calculated the ratio of unsaturated-to-saturated lysophosphatidylcholines (Lyso PC U/S) as a marker of phospholipase A1 (PLA1) vs. phospholipase A2 (PLA2) activities. Indeed, when PLA1 acts on phosphatidylcholines, the resulting lysophosphatidylcholines very often has an unsaturated acyl moiety. The acyl moiety linked to the first carbon of phosphatidylcholines is very often saturated; the opposite occurs when PLA2 acts on phosphatidylcholines—the resulting lysophosphatidylcholines has in most cases a saturated acyl moiety. Medians for Lyso PC U/S ratio were 0.20, 0.24 and 0.34 for the SHAM, HCD, and ANG groups ( $p = 0.004$  for SHAM vs. HCD and  $p < 0.0001$  for HCD vs. ANG), respectively.

The analysis of the most important polar metabolites in the aortic bloc was carried out using arginine metabolic pathways (Figure 9). Indeed, even when median arginine concentration itself was significantly diminished only in the ANG group compared to the SHAM group, ornithine—the product of arginase reaction—was markedly increased in the ANG group compared to both the SHAM and HCD groups.





**Figure 9.** Main findings on polar metabolites in the aortic block and the arginine catabolic pathway. Interquartile range has been colored green, blue, and red for the SHAM, HCD, and ANG groups respectively. Mann–Whitney–Wilcoxon testing was used for comparing group medians pairwise. Legend: ADMA: asymmetric dimethylarginine; *t*4OH-Proline: *trans*-4-hydroxyproline; NOS: nitric oxide synthase; ODC: ornithine decarboxylase; DDAH: dimethylarginine dimethylaminohydrolase; DMA: dimethylarginine; SAM: S-adenosyl methionine; SMSA: S-methyl-thioadenosine; \*:  $p \leq 0.05$ ; \*\*:  $p \leq 0.01$ .

Polyamines putrescine and spermidine, resulting from ornithine decarboxylase (ODC) then spermidine synthase activities, were also considerably increased in the ANG group relative to the SHAM and HCD groups. Besides arginase, arginine could be oxidized by nitric oxide synthase (NOS), yielding nitric oxide (NO) and citrulline. Median citrulline concentration was significantly higher in the ANG group compared to the SHAM ( $p = 0.005$ ) and HCD ( $p = 0.035$ ) groups. As expected from MOCA analysis, median ADMA concentration was much higher in aortic tissue from ANG mice compared to the other two groups. Indeed, for this metabolite, all concentrations in the ANG group were at the upper bounds for the set of concentrations from non-ANG groups. ADMA results from proteolysis of protein with dimethylarginyl residues. Proteolysis of collagen-enriched extracellular matrix also results in *trans*-4-hydroxyproline (*t*4OH-Pro). Median concentration of this modified protein prolyl residue was significantly increased in the ANG group compared to the other two groups.

### 3. Discussion

We here present a deep metabolic phenotyping of a mouse model of aortic aneurysm generated by a high-cholesterol diet and angiotensin-II-induced hypertension. A profound metabolic remodeling was evidenced at both blood and aortic levels.

In blood, the metabolomic signature is marked by an overall increase concentration of phosphatidylcholines, lysophosphatidylcholines, sphingomyelins, and long-chain fatty acids, and by the increased concentrations of seven amino acids—including branched-chain amino acids—while free carnitine, short-chain acyl-carnitines, glycine, glutamine, and taurine are decreased. This hyperlipidemia is thus accompanied by a disruption of mitochondrial fatty acid oxidation (FAO) through the carnitine shuttle transport system

as well as by an increased concentration of metabolic biomarkers of insulin resistance, such as branched-chain amino acids, long-chain acyl-carnitines, and  $\alpha$ -amino adipate. It should be noted that angiotensin II alone can promote insulin resistance [25]. Interestingly, the dyslipidemic profile is not only influenced by a high-cholesterol diet, but it is also further amplified by angiotensin II, as shown for long-chain acyl-carnitines, phosphatidylcholines, lysophosphatidylcholines, and sphingomyelins. The decrease in the ratio of phosphatidylcholine to sphingomyelins shows that this altered lipid profile may be directly related to the accumulation of VLDL and LDL since these atherogenic lipoproteins are particularly enriched in SM [24].

Also in plasma, BCAA/glycine and BCAA/glutamine ratios showed a high predictive power in terms of predictive sensitivity and specificity for aortic aneurysm compared to the other two SHAM groups. These ratios are therefore potential biomarkers of aortic aneurysm. Mechanistically, the increase in BCAA/Gln can be explained by an inhibition of muscular mitochondrial branched-chain aminotransferase (BCAT2) resulting in decreased BCAA catabolism and glutamine production. BCAT2 catalyzes deamination of three BCAA whilst transferring the amino group to  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG), leading to the formation of branched-chain  $\alpha$ -ketoacid and glutamate [26]. Glutamate can be eventually aminated to glutamine by glutamine synthetase. In this context, insulin resistance with enhanced—although incomplete—FAO increased acetyl-CoA production, which outpaces tricarboxylic acid (TCA) cycle flux (imbalance FAO/TCA cycle) with a relative lack of its intermediaries [27]. BCAT2 is inhibited by oxidative stress and high NADH/NAD<sup>+</sup> ratio, both present in insulin resistance. The advantage of BCAT2 inhibition in muscle mitochondria would be sparing the  $\alpha$ -KG for the TCA cycle, alleviating the imbalance between the FAO and TCA cycles. Furthermore, long-chain acylcarnitine species are toxic for many oxidative cells, including muscular cells, as evidenced by the intense rhabdomyolysis observed in patients with congenital disorders of long-chain FAO [28]. Glycine N-acyltransferase (GLYAT) catalyzes the formation of acyl-glycine species that are much less toxic than their respective acyl-carnitine derivatives [29]. The observed reduction in glycine concentration could be explained by an increased detoxifying activity of GLYAT in this context of incomplete FAO. Regarding the decrease in glutamine in blood, it is interesting to note that this amino acid is involved in macrophagic activation, energy homeostasis, oxidative stress, and angiogenesis and that it has been shown to be negatively correlated with atherosclerotic lesions [30]. It has also recently been shown that glutamine supplementation can reduce some atherosclerosis markers in athletes [31]. Taurine and glycine, which are also lowered in the blood in our study, are also known to be protective against atherosclerosis, while the increase in branched-chain amino acids is deleterious for vascular pathophysiology [32]. The decrease in carnitine in the blood of our model is also a vascular damaging factor, carnitine supplementation being protective against atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits [33].

In aortas, the evolution of lipid profile under an increasing aneurysmal risk was strikingly opposed to that seen in plasma with a decrease in many phosphatidylcholine and sphingomyelin species concentration. These differences could be attributed to the decrease in vascular cellularity and to an increase in lipid oxidation in the aortic wall due to aneurysmal remodeling. Although only nonoxidized lipids can be measured by our metabolomic approach, the hypothesis that mainly lipids with oxidized acyl moieties are present in the aneurysmatic aortic wall is very likely. Also, tissular phospholipids were found essentially in cell membranes and organelles but the extracellular matrix is a polar matrix composed almost of polar metabolites and proteins. It is well-documented that cellularity in abdominal aortic aneurysms is deeply decreased [34].

This vascular remodeling is also evidenced, specifically in the aneurysm group, by the increased concentration of hydroxyproline generated by collagen degradation. The unsaturated-to-saturated lysophosphatidylcholine ratio is highly discriminating in the aneurysm group compared to the other two groups, suggesting an involvement of phospholipase A2 activity, as it has already been shown in aortic aneurysms [35]. Also, in

damaged endothelium platelet-derived phospholipase A1 (PLA1) activation will release lysophosphatidylcholine and then phosphatidic acid (PA) a potent enhancer of mineralization and osteogenic transformation in the aortic wall [36]. Indeed, PA has been recently postulated as an early marker of aortic dissection [37]. The carnitine profile is also reversed compared with blood, showing a decrease in free (C0) and acetyl-carnitine (C2) without an increase in long-chain acyl-carnitines. Relatively decreased hexose concentration in the group with aortic aneurysms probably reflects enhanced glycolysis in the aneurysmal aorta.

The aortic profile is also marked by an alteration of the nitric oxide metabolic pathway, with increased consumption of arginine leading to increased citrulline production by NO synthase and of ornithine by arginase, specifically in the group developing aneurysms. Arginase may have detrimental effects on fibroproliferative vascular diseases through its ability to enhance vascular smooth muscle and endothelial cell proliferation by promoting polyamine biosynthesis [38]. In addition, arginase interferes with NO metabolism by competing with NO synthase for their common substrate, arginine. The large increase in concentration in aneurysms of ADMA, also provided by protein degradation, is probably a major pejorative factor identified here because this biomarker is associated with an increased risk of vascular dysfunction. ADMA is a strong inhibitor of NO synthase and a critical regulator of NO metabolism in vascular homeostasis [39]. The production of the three polyamines, which have pleiotropic roles in cellular growth and proliferation is also strongly activated in aneurysms. Interestingly, increased polyamine concentrations have already been reported in the aortas of patients affected by bicuspid aortic valve, a congenital malformation that is associated with an increased risk of aneurysm [40]. These authors reported that polyamines may have both beneficial and detrimental effects on aortic pathophysiology by interfering with NO metabolism, protein stabilization, and antioxidant and anti-inflammatory activities. Thus, our study shows that NO metabolism is strongly disturbed in aortic aneurysms; NO being known to be involved in the progression of abdominal aortic aneurysms at least in part through the metalloproteinases whose pathophysiological importance in this pathology is well known [41].

Lysine, an essential amino acid, is also greatly increased in aortic aneurysm signature. Interestingly, such accumulation of lysine has already been shown in pressure-overload-induced cardiac hypertrophy in rats [42], and an involvement of this amino acid in vascular calcification, which would be attractive in aortic aneurysms, has been reported [43].

However, we can identify some limits to our study. Indeed, the group of *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice receiving angiotensin II without a hypercholesterolemic diet is missing, and this could induce a bias in relation to the analysis of the results by omitting the role of hypertension per se. Nevertheless, as previously demonstrated by Cassis et al., angiotensin II promotes the development of abdominal aortic aneurysms (AAAs) independently of the increase in blood pressure in hypercholesterolemic mice such as *Ldlr*<sup>-/-</sup>. Indeed, high blood pressure is not the direct cause of the increases in atherosclerotic lesion size that occur during chronic subcutaneous infusion of angiotensin II [44]. Several other studies have inferred dissociation of blood pressure and ANG-II-induced AAAs, such as the administration of doxycycline in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice (matrix metalloproteinases inhibitor), reduced the AAAs mediated by angiotensin II induction without having an effect on blood pressure [45]. Moreover, the addition of a lipid rich diet increases AAA incidence in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice [46], suggesting an effect of hypercholesterolemia on the development of the pathology, other than the isolated induction of angiotensin II. After considering all these aspects, we chose to compare the AAA group with the SHAM group fed with the standard diet, allowing us to limit the number of control groups.

To conclude, in aortas, experimental aneurysms are accompanied by increased collagen remodeling, disruption of lipid metabolism with increased phospholipase A1 and A2 activity, increased glucose, NO and lysine metabolisms, and increased polyamine

production. Given its highly significant contribution to the model, ADMA produced by vascular remodeling is a detrimental factor that may interfere with NO production. In blood, the major hyperlipidemia observed is probably more related to the experimental diet and its consequences at the organism level, but with decrease concentrations of several metabolites known to play a protective role against atherosclerosis such as glutamine, glycine, taurine and carnitine, and increased concentrations of the deleterious branched amino acids, the BCAA/glycine and BCAA/glutamine ratios show good predictive power of the aneurysm. Decreased glycine, taurine, and free carnitine (C0) in the aortic wall with the increase in aneurysmal risk could stem from a systemic lack of these metabolites, as reflected by their lower plasmatic concentrations in the angiotensin-II-treated group. Furthermore, in mice under hypertensive insult, free carnitine deficiency could impair FAO in all tissues, as evidenced by diminished plasmatic and aortic acetyl-carnitine (C2) concentrations. Additionally, diminished concentration of hexoses in damaged compared to nonaneurysmal aortas probably indicates a shift from FAO to glycolysis induced by carnitine deficiency in this tissue. It would be very interesting in future studies to compare the time to event (aneurysm rupture or dissection) in angiotensin-II-treated mice fed with standard or with glycine-, taurine-, and carnitine-enriched diet.

#### 4. Materials and Methods

##### 4.1. Animal Models and Diet

Male *Ldlrtm1Her* (*Ldlr*<sup>-/-</sup>) mice on a C57BL/6J background aged 4 to 6 months were used [47]. Mice were divided into two groups, each including 10 control mice (SHAM), were fed with a standard diet (U8959P 0022 Safe-Diet) or a high-cholesterol diet (+1.25% cholesterol, U8959P 0022 Safe-Diet) for 28 days. The third group is the aneurysm group, with 10 hypertensive mice fed with a high-cholesterol diet for 28 days. Mice were housed under barrier conditions with food and water provided ad libitum.

For the metabolomic experience 31 mice were included. The SHAM group included 11 mice and the other two groups (high-cholesterol diet fed mice or HCD group and high-cholesterol fed plus angiotensin-treated mice or ANG group) included 10 mice each.

##### 4.2. Hypertension Induction

Hypertension was induced by subcutaneous implantation of osmotic mini-pumps (ALZET® 2004, with angiotensin II (Angiotensin II acetate salt #H-1705.0100 Bachem®, Torrance, CA, USA) dissolved in NaCl 0.09%) in the dorsal region under isoflurane anesthesia to achieve a delivery rate of 1000 ng·kg<sup>-1</sup> of body weight·min<sup>-1</sup> for 28 days, as previously described in *Ldlr*<sup>-/-</sup> mice [14,48,49].

The protocol conformed with European Community standards on the care and use of laboratory animals (Authorization APAFIS#21582-2019072310089316v5) and with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Pub. No. 85-23, Revised 1996). The protocol was approved by the ethical committee (Permit No. CEEA PdL 2012.22).

##### 4.3. Blood Pressure and Bodyweight Measurement

Systolic blood pressure was measured in conscious mice using a computerized tail cuff method (BP-2000; Visitech Systems, Apex, NC, USA). All mice were acclimated to the system for 1 week prior to the start of the study. After habituation, measurements were taken at baseline (before surgery, D0), during treatment (D14), and before animal sacrifice (D28). Each day, systolic blood pressure average was taken over 15 successive measurements, of which an average over three days was taken for each measurement. Measurement of mouse bodyweight was taken each week.

##### 4.4. Sacrifice, Samples Extraction and Lipid Profil

After 28 days of treatment, animals were sacrificed by CO<sub>2</sub> inhalation after 3 h of fasting. The blood was collected by cardiac puncture and packaged in a heparinized tube, centrifuged (4 °C, 1699 g) to collect 400 µL of plasma, and frozen at -80 °C until assayed.

The heart was weighed and related to mouse weight to assess cardiac hypertrophy. Aortas were dissected from perivascular fat in saline PSS (130 mM NaCl, 78.8 mM KCl, 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>(7H<sub>2</sub>O), 14.9 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5 mM HEPES, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, D-glucose 11 mM) at 4 °C and at a physiological pH of 7.4. Samples were then packaged in a dry tube at -80 °C.

#### 4.5. Lipid Profile

Lipid profile was made on heparinized plasma and included the dosages of total cholesterol (CT), HDL-cholesterol (HDL-c) and triglycerides (TG). LDL-cholesterol (LDL-c) concentration was calculated by the Friedewald formula:  $LDL-c = CT - HDL-c - (TG/2.2)$  (mmol/L).

#### 4.6. Histomorphologic Analysis

After dissection, abdominal aortas were placed in Tissue-tek® or O.C.T (Optimal Cutting Temperature Compound, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) storage solution, frozen in nitrogen vapors, and stored at -80 °C. The blocks were cut transversely with 7 µm thickness using a Cryostat® (Leica CM3050 S) at -25 °C. The sections were then placed on polarized ThermoFrost slides (SuperFrost Ultra Plus, Thermo Scientific) and stored at -80 °C until use.

Abdominal aorta sections were stained with orcein solution and counterstained by hematoxylin and eosin. Lipid deposition in the aortic wall was measured by Oil Red O staining. Image acquisitions were carried out by the microscopic analysis service (SCIAM, Angers University, Angers, France) of the Angers University Hospital using the Keyence microscope (VHX-7000) and the software integrated into the microscope. Total area, lumen, media, adventitia, and Oil-Red-O-positive areas of each artery were measured in mm<sup>2</sup> using Image J software.

#### 4.7. Sample Preparation for Metabolomic Analysis

Frozen aortas were weighed on a precision scale and transferred to a 2.0 mL homogenization Precellys tube prefilled with 1.4 mm diameter ceramic beads and 60 µL of cold methanol. Samples were kept on dry ice during the weighting to avoid thawing. Tissues were homogenized with two grinding cycles of 6600 rpm for 20 s spaced by 20 s followed by a third grinding cycle of 6000 rpm for 30 s using a Precellys homogenizer (Bertin Technologies, Montigny-le-Bretonneux, France) kept in a room at +4 °C. The supernatant was recovered after centrifugation of the homogenate at 16,000 g and kept at -80 °C until mass spectrometry analysis. Plasma samples were kept at -80 °C until mass spectrometry analysis.

#### 4.8. Mass Spectrometry Analysis of Plasma and Aortas Extracts

We applied a targeted, quantitative metabolomic approach to plasma and tissue extracts by using the Biocrates AbsoluteIDQ p180 Kit (Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck, Austria). This kit, in combination with an AB Sciex QTRAP 5500 (SCIEX, Villebon sur Yvette, France) mass spectrometer, enables quantification of up to 188 different endogenous molecules, including 40 acylcarnitines, 21 amino acids, 21 biogenic amines, 90 glycerophospholipids, 15 sphingolipids, and the sum of hexoses (mainly D-glucose in mammalian tissues). More information about this technology can be found at <https://biocrates.com/absoluteidq-p180-kit/>. (the content of this webpage concerning p180 technology was verified on 19 April 2022) Flow injection analysis with tandem mass spectrometry (FIA-MS/MS) was used for quantifying acylcarnitines, glycerophospholipids, sphingolipids, and sugars, whereas liquid chromatography (LC)

allowed the separation of amino acids and biogenic amines before detection with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Samples were prepared according to the Biocrates Kit User Manual. In brief, after thawing on ice, 10  $\mu\text{L}$  of each sample (aorta homogenate supernatant or plasma) was added to the center of the filter placed on the upper wall of the well in a 96-well plate. Metabolites were extracted in a methanol solution by using ammonium acetate after drying the filter spot under nitrogen flow and derivatizing with phenylisothiocyanate for the quantification of amino acids and biogenic amines. Extracts were finally diluted with MS running the solvent before FIA and LC-MS/MS analyses. After validation of the three levels of quality control used with the kit, the metabolite concentrations inferred were used for statistical analyses. For aortas, each metabolite concentration obtained with the kit (raw concentration) for a given mouse was divided by the weight of the aorta used in the analysis, and the volume of methanol (60  $\mu\text{L}$ ) was kept constant for sample grinding (i.e., metabolite extraction).

#### 4.9. Statistical Analysis of Metabolomic Data

##### 4.9.1. Univariate Analysis

Prior to statistical analyses, only metabolites with more than 70% of their concentration values in the dynamic range were taken into consideration. Data were then stored in two matrices named  $X_{\text{pl}}$  and  $X_{\text{ao}}$  for plasma and aorta matrices, respectively. These two matrices have dimensions  $m \times k$  and  $m \times l$ , where  $m$  is the number of samples (i.e., mice) and  $k$  and  $l$  represent the number of metabolites correctly measured in plasma and aortas, respectively. Nonparametric univariate analysis (Mann–Whitney–Wilcoxon test) was carried out to detect significant variation in median metabolite concentrations and metabolite ratios and sums in both matrices between groups of mice pairwise. Benjamini–Hochberg correction was used for correcting risk I inflation due to multiple comparisons and to maintain false discovery rate (FDR) less or equal than 5%. Wilcoxon testing was carried out using the function *wilcox.test* in R. Kendall's  $\tau$  for nonparametric correlation and its associated  $p$ -values were calculated using function *cor.test* in R software.

We determined the performance of discriminant classifiers (metabolites or metabolite sums or ratios) by calculating the area under the ROC curve (AUC) associated with the logistic regression model including these classifiers. Logistic regression and calculation of AUC and its 95% confidence interval using nonparametric Delong's method were carried using the package *pROC* in R software [50]. A cut-off of 0.80 was fixed for deciding whereas the classifier had good performance ( $\text{AUC} \geq 0.8$ ) or not ( $\text{AUC} < 0.8$ ). R software is available from <https://www.R-project.org/> (functionality verified on 19 April 2022).

##### 4.9.2. Multivariate Analysis

Plasma and aorta metabolomic data were simultaneously analyzed by the multiblock orthogonal component analysis (MOCA) method [51]. MOCA is an unsupervised multivariate embodiment of the OnPLS algorithm, where OnPLS stands for orthogonal partial least squares, for  $n$  data matrices (in our case  $n = 2$ : plasma and aorta data matrices). MOCA splits information structures residing in data into correlated (joint) and uncorrelated (unique) sources of variabilities. Globally joint (or locally joint in the case of only two blocks) information is systematic structure (in the sense of principal component analysis, i.e., variance explanation) found in both plasma and aorta data blocks, whilst unique information is additional systematic structure found only in one (plasma or aorta) single data block. Roughly speaking, when a locally joint latent variable ( $t_j$ ) is projected in the column space of  $X_{\text{pl}}$  and  $X_{\text{ao}}$ , then a significant amount of variance in each block is captured by  $t_j$ . MOCA is implemented in SIMCA software, version 16 (available from [www.sartorius.com/umetrics](http://www.sartorius.com/umetrics), 19 April 2022) using default procedures for data



pretreatment, i.e., all variables were mean-centered and scaled to unit variance prior to model calculations.

**Supplementary Materials:** Supplementary materials can be found at [www.mdpi.com/xxx/s1](http://www.mdpi.com/xxx/s1).

**Author Contributions:** Conceived and designed the experiments: J.M.C.d.I.B., P.R. (Pascal Reynier), and L.L. Performed the experiments: A.R., P.R. (Pauline Robert), M.E., L.T., C.W., and J.F. Analyzed and interpreted the data: J.M.C.d.I.B., A.R., O.F., C.F., D.H., P.R. (Pascal Reynier), and L.L. Wrote and reviewed the article: J.M.C.d.I.B., A.R., P.R. (Pascal Reynier), and L.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** Pauline Robert was supported by a grant from GRRC2020 (France).

**Institutional Review Board Statement:** The protocol conformed with European Community standards on the care and use of laboratory animals (Authorization APAFIS#21582-2019072310089316v5) and with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Pub. No. 85-23, Revised 1996). The protocol was approved by the ethical committee (Permit No. CEEA PdL 2012.22).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Disclosures:** Juan Manuel Chao de la Barca, Alexis Richard, Pauline Robert, Maroua Eid, Olivier Fouquet, Lydie Tessier, Celine Wetterwald, Justine Faure, Celine Fassot, Daniel Henrion, Pascal Reynier, and Laurent Loufrani: none.

## Abbreviations

4A	$\alpha$ -aminoadipic acid
AAA	Abdominal aortic aneurysm
ADMA	Asymmetric dimethylarginine
ANG	Angiotensin II
BCAA	Branched-chain aminoacids
BCAT2	Branched-chain amino acid transaminase 2
C0	Free carnitine
C2	Acetylcarnitine
C3	Propionylcarnitine
DDAH	Dimethylarginine dimethylaminohydrolase
DMA	Dimethylarginine
FDR	False discovery rate
Gln	Glutamine
Gly	Glycine
GLYAT	Glycine N-acyltransferase
HCD	High-cholesterol diet
HDLc	Circulating high-density lipoprotein
Ile	Isoleucine
LC	Liquid chromatography
LCAC	Long-chain acylcarnitine
LDLc	Circulating low-density lipoprotein
LDLr	Low-density lipoprotein receptor
Leu	Leucine
LysoPC	Lysophosphatidylcholine
Met	Methionine
MMP	Matrix metalloproteinase
MOCA	Multiblock orthogonal component analysis
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
ND	Normal diet
NOS	Nitric oxide synthase
ODC	Ornithine decarboxylase



PC	Phosphatidylcholine
Phe	Phenylalanine
PLA1	Phospholipase A1
SAM	S-adenosyl methionine
SBP	Systolic blood pressure
SM	Sphingomyelin
SMSA	S-methyl-thioadenosine
t4 OH-Proline	Trans-4-hydroxyproline
TCA	Tricarboxylic acid
Thr	Threonine
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
Val	Valine
VLDL	Very-low-density lipoprotein
VSMC	Vascular smooth muscle cell
$\alpha$ -KG	$\alpha$ -ketoglutarate

## References

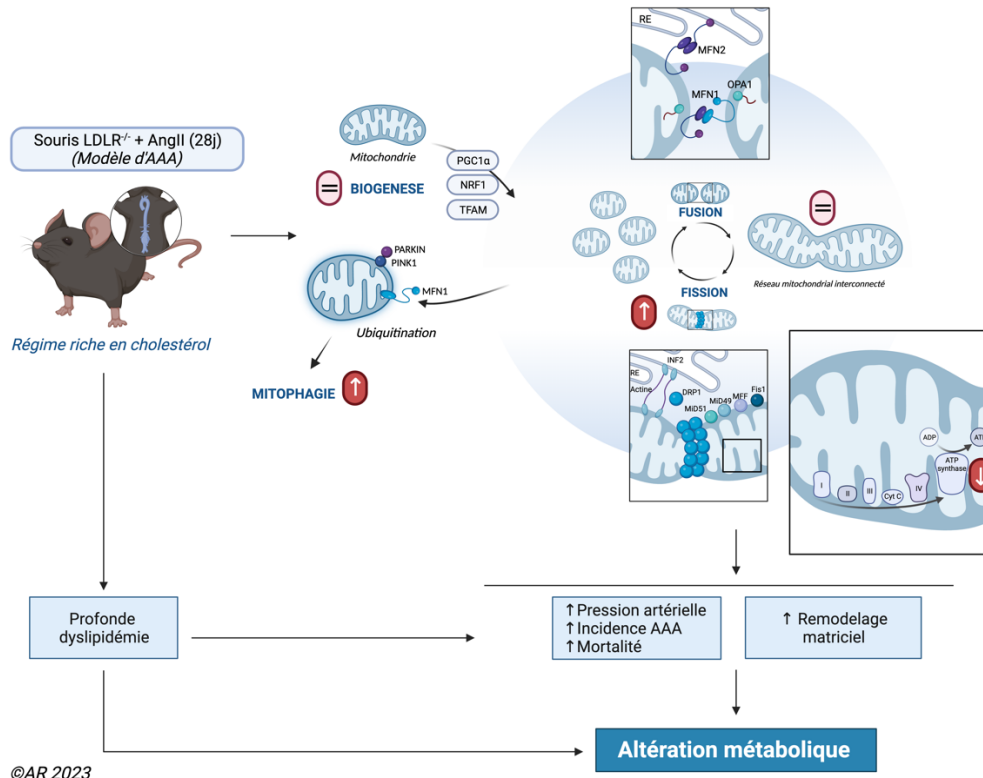
- Kuzmik, G.A.; Sang, A.X.; Elefteriades, J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* **2012**, *56*, 565–571.
- Oliver-Williams, C.; Sweeting, M.J.; Jacomelli, J.; Summers, L.; Stevenson, A.; Lees, T.; Earnshaw, J.J. Safety of Men With Small and Medium Abdominal Aortic Aneurysms Under Surveillance in the NAAASP. *Circulation* **2019**, *139*, 1371–1380.
- Fontaine, V.; Jacob, M.P.; Houard, X.; Rossignol, P.; Plissonnier, D.; Angles-Cano, E.; Michel, J.B. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am. J. Pathol.* **2002**, *161*, 1701–1710.
- Moll, F.L.; Powell, J.T.; Fraedrich, G.; Verzini, F.; Haulon, S.; Waltham, M.; van Herwaarden, J.A.; Holt, P.J.; van Keulen, J.W.; Rantner, B.; et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2011**, *41* (Suppl. S1), S1–S58.
- Michel, J.B.; Thauinat, O.; Houard, X.; Meilhac, O.; Caligiuri, G.; Nicoletti, A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2007**, *27*, 1259–1268.
- Miyake, T.; Morishita, R. Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc. Res.* **2009**, *83*, 436–443.
- Chiou, A.C.; Chiu, B.; Pearce, W.H. Murine aortic aneurysm produced by periarterial application of calcium chloride. *J. Surg. Res.* **2001**, *99*, 371–376.
- Pyo, R.; Lee, J.K.; Shipley, J.M.; Curci, J.A.; Mao, D.; Ziporin, S.J.; Ennis, T.L.; Shapiro, S.D.; Senior, R.M.; Thompson, R.W. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J. Clin. Invest.* **2000**, *105*, 1641–1649.
- Bhamidipati, C.M.; Mehta, G.S.; Lu, G.; Moehle, C.W.; Barbery, C.; DiMusto, P.D.; Laser, A.; Kron, I.L.; Upchurch, G.R., Jr.; Ailawadi, G. Development of a novel murine model of aortic aneurysms using peri-adventitial elastase. *Surgery* **2012**, *152*, 238–246.
- Ishibashi, S.; Goldstein, J.L.; Brown, M.S.; Herz, J.; Burns, D.K. Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 1885–1893.
- Defesche, J.C. Low-density lipoprotein receptor—its structure, function, and mutations. *Semin. Vasc. Med.* **2004**, *4*, 5–11.
- Oppi, S.; Lüscher, T.F.; Stein, S. Mouse Models for Atherosclerosis Research—Which Is My Line? *Front. Cardiovasc. Med.* **2019**, *6*, 46.
- Zhang, S.H.; Reddick, R.L.; Piedrahita, J.A.; Maeda, N. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science* **1992**, *258*, 468–471.
- Daugherty, A.; Cassis, L. Chronic angiotensin II infusion promotes atherogenesis in low density lipoprotein receptor  $-/-$  mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1999**, *892*, 108–118.
- Hungerford, J.E.; Little, C.D. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: Building a multilayered vessel wall. *J. Vasc. Res.* **1999**, *36*, 2–27.
- Clish, C.B. Metabolomics: An emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* **2015**, *1*, a000588.
- Nishimura, M.; Yamashita, A.; Matsuura, Y.; Okutsu, J.; Fukahori, A.; Hirata, T.; Nishizawa, T.; Ishii, H.; Maekawa, K.; Nakamura, E.; et al. Upregulated Kynurenine Pathway Enzymes in Aortic Atherosclerotic Aneurysm: Macrophage Kynureninase Downregulates Inflammation. *J. Atheroscler. Thromb.* **2021**, *28*, 1214–1240.
- Doppler, C.; Arnhard, K.; Dumfarth, J.; Heinz, K.; Messner, B.; Stern, C.; Koal, T.; Klavins, K.; Danzl, K.; Pitterl, F.; et al. Metabolomic profiling of ascending thoracic aortic aneurysms and dissections—Implications for pathophysiology and biomarker discovery. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0176727.
- Lieberg, J.; Wanhainen, A.; Ottas, A.; Vähi, M.; Zilmer, M.; Soomets, U.; Björck, M.; Kals, J. Metabolomic Profile of Abdominal Aortic Aneurysm. *Metabolites* **2021**, *11*, 555.
- Ciborowski, M.; Teul, J.; Martin-Ventura, J.L.; Egido, J.; Barbas, C. Metabolomics with LC-QTOF-MS permits the prediction of disease stage in aortic abdominal aneurysm based on plasma metabolic fingerprint. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e31982.
- Ren, Y.; Tang, Q.; Liu, W.; Tang, Y.; Zhu, R.; Li, B. Serum Biomarker Identification by Mass Spectrometry in Acute Aortic Dissection. *Cell Physiol. Biochem.* **2017**, *44*, 2147–2157.

22. Zhou, X.; Wang, R.; Zhang, T.; Liu, F.; Zhang, W.; Wang, G.; Gu, G.; Han, Q.; Xu, D.; Yao, C.; et al. Identification of Lysophosphatidylcholines and Sphingolipids as Potential Biomarkers for Acute Aortic Dissection via Serum Metabolomics. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **2019**, *57*, 434–441.
23. Yang, H.; Yang, F.; Luo, M.; Chen, Q.; Liu, X.; Zhang, Y.; Zhu, G.; Chen, W.; Li, T.; Shu, C.; et al. Metabolomic Profile Reveals That Ceramide Metabolic Disturbance Plays an Important Role in Thoracic Aortic Dissection. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 826861.
24. Jeong, T.; Schissel, S.L.; Tabas, I.; Pownall, H.J.; Tall, A.R.; Jiang, X. Increased sphingomyelin content of plasma lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice reflects combined production and catabolic defects and enhances reactivity with mammalian sphingomyelinase. *J. Clin. Investig.* **1998**, *101*, 905–912.
25. Olivares-Reyes, J.A.; Arellano-Plancarte, A.; Castillo-Hernandez, J.R. Angiotensin II and the development of insulin resistance: Implications for diabetes. *Mol. Cell Endocrinol.* **2009**, *302*, 128–139.
26. Mann, G.; Mora, S.; Madu, G.; Adegoke, O.A.J. Branched-chain Amino Acids: Catabolism in Skeletal Muscle and Implications for Muscle and Whole-body Metabolism. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 702826.
27. Schooneman, M.G.; Vaz, F.M.; Houten, S.M.; Soeters, M.R. Acylcarnitines: Reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes* **2013**, *62*, 1–8.
28. ter Veld, F.; Primassin, S.; Hoffmann, L.; Mayatepek, E.; Spiekerkoetter, U. Corresponding increase in long-chain acyl-CoA and acylcarnitine after exercise in muscle from VLCAD mice. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 1556–1562.
29. Badenhorst, C.P.; van der Sluis, R.; Erasmus, E.; van Dijk, A.A. Glycine conjugation: Importance in metabolism, the role of glycine N-acyltransferase, and factors that influence interindividual variation. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2013**, *9*, 1139–1153.
30. Chen, J.; Zhang, S.; Wu, J.; Wu, S.; Xu, G.; Wei, D. Essential Role of Nonessential Amino Acid Glutamine in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *DNA Cell Biol.* **2020**, *39*, 8–15.
31. Alipanah-Moghadam, R.; Molazadeh, L.; Jafari-Suha, Z.; Naghizadeh-Baghi, A.; Mohajeri, M.; Nemati, A. Glutamine supplementation can reduce some atherosclerosis markers after exhaustive exercise in young healthy males. *Nutrition* **2022**, *94*, 111506.
32. Zoric, B.L.; Radovanovic, J.N.; Glivic, Z.; Stewart, A.J.; Essack, M.; Motwalli, O.; Gojobori, T.; Isenovic, E.R. Atherosclerosis Linked to Aberrant Amino Acid Metabolism and Immunosuppressive Amino Acid Catabolizing Enzymes. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 551758.
33. Sayed-Ahmed, M.M.; Khattab, M.M.; Gad, M.Z.; Mostafa, N. L-carnitine prevents the progression of atherosclerotic lesions in hypercholesterolaemic rabbits. *Pharm. Res.* **2001**, *44*, 235–242.
34. Henderson, E.L.; Geng, Y.J.; Sukhova, G.K.; Whittemore, A.D.; Knox, J.; Libby, P. Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation* **1999**, *99*, 96–104.
35. Golledge, J.; Mallat, Z.; Tedgui, A.; Norman, P.E. Serum secreted phospholipase A2 is associated with abdominal aortic aneurysm presence but not progression. *Atherosclerosis* **2011**, *216*, 458–460.
36. Boucharab, R.; Boulanger, M.C.; Tastet, L.; Mkannez, G.; Nsaibia, M.J.; Hadji, F.; Dahou, A.; Messadeq, Y.; Arsenaault, B.J.; Pibarot, P.; et al. Activated platelets promote an osteogenic programme and the progression of calcific aortic valve stenosis. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 1362–1373.
37. Pan, X.; Zhou, Y.; Yang, G.; He, Z.; Zhang, H.; Peng, Z.; Peng, W.; Guo, T.; Zeng, M.; Ding, N.; et al. Lysophosphatidic Acid May Be a Novel Biomarker for Early Acute Aortic Dissection. *Front. Surg.* **2021**, *8*, 789992.
38. Durante, W. Role of arginase in vessel wall remodeling. *Front. Immunol.* **2013**, *4*, 111.
39. Fiedler, L. The DDAH/ADMA pathway is a critical regulator of NO signalling in vascular homeostasis. *Cell Adh. Migr.* **2008**, *2*, 149–150.
40. Forte, A.; Balistreri, C.R.; De Feo, M.; Della Corte, A.; Hellstrand, P.; Persson, L.; Nilsson, B.O. Polyamines and microbiota in bicuspid and tricuspid aortic valve aortopathy. *J. Mol. Cell Cardiol.* **2019**, *129*, 179–187.
41. Lizarbe, T.R.; Tarín, C.; Gómez, M.; Lavin, B.; Aracil, E.; Orte, L.M.; Zaragoza, C. Nitric oxide induces the progression of abdominal aortic aneurysms through the matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN. *Am. J. Pathol.* **2009**, *175*, 1421–1430.
42. Liu, X.; Ji, W.; Tian, M.; Chen, H.; Li, C.; Zhang, L.; Yang, Y.; Wang, J.; Ji, M.; Yang, C.; et al. The short-term safety and effectiveness of a new distal perforating stent graft in Type B aortic dissection: A retrospective study. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2021**, *21*, 457.
43. Shimomura, A.; Matsui, I.; Hamano, T.; Ishimoto, T.; Katou, Y.; Takehana, K.; Inoue, K.; Kusunoki, Y.; Mori, D.; Nakano, C.; et al. Dietary L-lysine prevents arterial calcification in adenine-induced uremic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *25*, 1954–1965.
44. Weiss, D.; Kools, J.J.; Taylor, W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* **2001**, *103*, 448–454.
45. Manning, M.W.; Cassis, L.A.; Daugherty, A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2003**, *23*, 483–488.
46. Deng, G.G.; Martin-McNulty, B.; Sukovich, D.A.; Freay, A.; Halks-Miller, M.; Thinnis, T.; Loskutoff, D.J.; Carmeliet, P.; Dole, W.P.; Wang, Y.X. Urokinase-type plasminogen activator plays a critical role in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. *Circ. Res.* **2003**, *92*, 510–517.
47. Ishibashi, S.; Brown, M.S.; Goldstein, J.L.; Gerard, R.D.; Hammer, R.E.; Herz, J. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery. *J. Clin. Investig.* **1993**, *92*, 883–893.
48. Cassis, L.A.; Gupte, M.; Thayer, S.; Zhang, X.; Charnigo, R.; Howatt, D.A.; Rateri, D.L.; Daugherty, A. ANG II infusion promotes abdominal aortic aneurysms independent of increased blood pressure in hypercholesterolemic mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2009**, *296*, H1660-5.

49. Owens, A.P., 3rd; Rateri, D.L.; Howatt, D.A.; Moore, K.J.; Tobias, P.S.; Curtiss, L.K.; Lu, H.; Cassis, L.A.; Daugherty, A. MyD88 deficiency attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation independent of signaling through Toll-like receptors 2 and 4. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, *31*, 2813–2819.
50. Robin, X.; Turck, N.; Hainard, A.; Tiberti, N.; Lisacek, F.; Sanchez, J.C.; Müller, M. pROC: An open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinform.* **2011**, *12*, 77.
51. Schmidt, S.; Schindler, M.; Eriksson, L. Block-wise exploration of molecular descriptors with Multi-block Orthogonal Component Analysis (MOCA). *Mol. Inf.* **2021**, *41*, 2100165.

## Étude n°4 : L'anévrisme de l'aorte abdominale induit par le cholestérol présente une augmentation de la fission mitochondriale, de la mitophagie et une diminution de l'ATP synthase

### Résumé graphique :



L'anévrisme aortique demeure à ce jour la 2<sup>ème</sup> atteinte aortique après l'athérosclérose et la 9<sup>ème</sup> cause de mortalité mondiale. De plus, 75% des anévrismes sont situés au niveau de l'aorte abdominale sous-rénale (AAA). Cette pathologie asymptomatique ne bénéficie à ce jour d'aucun traitement thérapeutique, seule la chirurgie ouverte ou endovasculaire est privilégiée. Un de ses mécanismes physiopathologiques est la dégénérescence médiale, provoquée par une forte inflammation menant à une destruction de la matrice extracellulaire ainsi qu'à la mort des cellules musculaires lisses. Ces cellules occupent une place centrale au sein de la paroi. Son intégrité est régie par le maintien de l'homéostasie de ses composants subcellulaires, dont notamment la mitochondrie en tant que centre énergétique. La fonctionnalité de la mitochondrie est maintenue par des mécanismes de fusion et de fission (la dynamique mitochondriale), de biogenèse et de mitophagie (recyclage des mitochondries). De plus, en tant que centre de synthèse cellulaire, la mitochondrie est ainsi influencée par l'apport exogène de macromolécules telles que les lipides et le cholestérol.

L'objectif de notre étude était d'étudier la relation entre l'homéostasie mitochondriale, le métabolisme et l'AAA. Nous avons utilisé un modèle murin d'AAA, souris *Ldlr*<sup>-/-</sup> nourries soit avec un régime riche en cholestérol (HCD) ou en lipides (HFD) et hypertendues par infusion d'angiotensine II, pendant 28 jours.

Nos résultats ont révélé que les souris nourries par le régime HCD présentaient une pression artérielle supérieure, étaient plus sujettes aux AAA (42%), décédaient plus (38%) et présentaient une profonde dyslipidémie, comparé aux souris nourries avec un régime standard (ND) ou HFD. Aussi, le remodelage matriciel de l'AAA provoqué par le cholestérol présentait une augmentation significative de l'activité protéasique de la MMP2 ainsi que du ratio des expressions transcriptionnelles des *Mmp2/Timp2*. Cet AAA présentait une augmentation de la fission et de la mitophagie comparé aux AAA induit par le régime HFD, mais sans aucun changement de la biogenèse et de la masse mitochondriale. De plus, seuls les AAA provoqué par le cholestérol ont présenté une altération de la fonction mitochondriale avec une diminution de l'ATP synthase, démontrant une perturbation énergétique.

En définitive, cette étude démontre pour la première fois un lien entre le métabolisme lipidique et l'homéostasie mitochondriale dans la pathogenèse de l'anévrisme de l'aorte abdominale, avec le cholestérol comme acteur central.

# Discussion générale

A travers cette thèse, nous avons pu comprendre la place de l'homéostasie mitochondriale et plus particulièrement de la dynamique mitochondriale au sein du système cardiovasculaire, à travers différents champs tissulaires et cellulaires lors de l'hypertension et de sa forme aggravée : l'anévrisme aortique. L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une augmentation des résistances périphériques (vaisseaux de résistance) et par une diminution de la compliance aortique.

## La dysfonction mitochondriale aggrave l'hypertension artérielle par l'altération des vaisseaux de résistance (Étude 1) et de compliance (Étude 2)

Il existe deux types d'HTA : l'hypertension artérielle essentielle ou primaire qui n'a pas de cause reconnue et représente plus de 90 % des cas ; et l'hypertension artérielle secondaire provoquée par une cause bien définie telle qu'une maladie rénale ou le diabète.

D'après la littérature et grâce à différents modèles expérimentaux, l'hypertension peut être déclenchée par la dysfonction endothéliale via une diminution du tonus vasomoteur associée à une augmentation du stress oxydant, potentiellement produit par les mitochondries (Maytin, Leopold, et Loscalzo 1999). En effet, les mitochondries jouent un rôle clé dans les cellules eucaryotes, car elles contrôlent plusieurs mécanismes cellulaires tels que la transduction des signaux et le métabolisme énergétique. Ces organites sont des régulateurs et des acteurs majeurs des mécanismes de mort cellulaire, en particulier de l'autophagie et de l'apoptose (Marchi et al. 2020). Pour réguler ces processus, les cellules doivent préserver une population mitochondriale fonctionnelle. Cette condition est permise par le système de contrôle qualité mitochondriale, dans lequel la dynamique mitochondriale, la biogenèse mitochondriale et la mitophagie (l'autophagie mitochondriale) sont les principaux événements. La fusion et la fission aident à maintenir l'intégrité de la structure mitochondriale et sont des étapes nécessaires pour améliorer le métabolisme et faciliter la coopération et la communication entre les mitochondries (Matsui et al. 2022). Dans le même temps, des événements de fission et de fusion erronés peuvent provoquer la formation d'une population de mitochondries non fonctionnelles, ce qui peut induire la production d'espèces réactives mitochondriales de l'oxygène, nocives pour l'ensemble de la population mitochondriale et pour la cellule. Les mitochondries défectueuses peuvent être éliminées par la mitophagie, qui reconnaît et séquestre l'organite endommagé dans des vésicules d'autophagie, qui sont ensuite livrées au lysosome pour dégradation. Enfin, la préservation du nombre de mitochondrie adéquat de la cellule peut intervenir dans la biogenèse mitochondriale responsable de la génération de nouveaux descendants mitochondriaux. Le déclin et/ou l'activation soutenue de ces mécanismes moléculaires censés contrôler la quantité et la qualité mitochondriales ont été associés à plusieurs maladies humaines, en particulier les maladies métaboliques (Maassen et al. 2004; Wilson et al. 2004), la pathologies neurodégénératives (Manczak et al. 2016; Z. Qi et al. 2019), les cancers (Archer 2013; Westermann 2010) et les troubles cardiovasculaires (L. Chen et al. 2009; Wai et al. 2015; Piquereau et al. 2012; Varanita et al. 2015; Le Page et al. 2016; L et al. 2021).

Partant de ce postulat, nous avons voulu comprendre l'impact de la dysfonction mitochondriale au sein des artères de résistance lors d'une hypertension artérielle chronique (14 jours) et modérée au L-NAME (**Étude 1 : Robert et al., 2021**). Nous avons pu déterminer le rôle protecteur de la protéine de fusion mitochondriale OPA1 contre l'élévation de la pression artérielle et du remodelage artériel pathologique associé. Nous savons aujourd'hui que la protéine OPA1 occupe une place importante en physiologie, notamment au sein de cellules à fortes demandes énergétiques telles que les neurones, les cellules des muscles squelettiques ainsi qu'au sein des cardiomyocytes (Noone, O'Gorman, et Kenny 2022; Wai et al. 2015; Y. Xia et al. 2023). Étant garante de l'intégrité structurelle des crêtes mitochondriales, son rôle protecteur s'explique par sa fonction anti-apoptotique par la séquestration du cytochrome C au sein des jonctions de

crêtes (Frezza et al. 2006; Aurélien Olichon et al. 2003). En effet, sa perte engendre alors une augmentation du stress oxydant (N. Liu et al. 2017; Makino, Scott, et Dillmann 2010).

Par ailleurs, le stress oxydant est défini par l'augmentation des ROS (peroxynitrites, peroxydes d'hydrogènes, anion superoxyde, radicaux hydroxyles) au détriment des enzymes antioxydantes (SOD1, SOD2, SOD3, catalases). Ce processus peut être délétère car il peut altérer la réactivité vasculaire en diminuant la relaxation dépendante de l'endothélium. De manière physiologique, la mitochondrie ne participe que très peu à la production de ROS. Cependant, en cas de dysfonction comme dans le cas de l'hypertension artérielle, elle participe fortement à cette production (Daiber, 2010; Vaka et al., 2018). Dans l'hypertension, les ROS cytosoliques dérivées des sous-unités de la NADPH oxydase telles que les NOX traversent la membrane mitochondriale favorisant les fuites d'électrons et une augmentation du stress oxydant mitochondrial (Daiber 2010; Müllbner et al. 2017). De plus, la mitochondrie peut être considérée comme un système d'amplification centrale du stress oxydant en fonctionnant en diapason avec les NOX cytoplasmiques, augmentant le stress oxydant (Brandt et al. 2016). D'autres protéines mitochondriales sont impliquées dans le contrôle de la production de ROS, notamment les sirtuines avec la SIRT3, déacétylase activant la cyclophiline D et l'enzyme antioxydante mitochondriale SOD2 (Dikalova et al. 2017). La fonction antioxydante de la SIRT3 est attribuée principalement à sa déacétylation et à l'activation de la SOD2. Dans l'hypertension, les niveaux de SIRT3 vasculaire sont réduits et la SOD2 est hyperacétylée. Cet événement entraîne une accumulation mitochondriale d'anion superoxyde et un dysfonctionnement des cellules endothéliales vasculaires propices à la production de stress oxydant (Dikalova et al. 2020; Su et al. 2020). Chez des souris KO pour SIRT3 et hypertendues par induction d'AngII ou de sel DOCA, la perte de cette protéine a induit une dysfonction endothéliale associée à une augmentation de la pression artérielle (P. He et al. 2018). Au niveau cellulaire, la transition épithélio-mésenchymateuse induite par l'Ang II a été associée à une diminution de l'expression de la SIRT3 et au stress oxydant mitochondrial, effets atténués par la surexpression de la SIRT3 (L. Zhou et al. 2020). De plus, la diminution de l'expression et de l'activité d'autres isoformes nucléaires des sirtuines telles que SIRT1 et SIRT6 a également été impliquée dans les processus d'hypertrophie des cardiomyocytes dans l'insuffisance cardiaque et dans l'hypertension artérielle systémique (Jian Gao et al. 2020; Sosnowska et al. 2017).

Cette atteinte de la microcirculation se traduisant par une dysfonction endothéliale médiée par une augmentation de stress oxydant au sein de la paroi peut être initiée par une altération de la macrocirculation, notamment de l'aorte abdominale. Une augmentation de la rigidité aortique associée à une diminution de ses capacités de complaisance et de conductance entraîne une augmentation de la vitesse d'onde de pouls et de la pression pulsée transférée à la microcirculation.

Pour comprendre l'impact de l'altération aortique sur la microcirculation, nous avons étudié le rôle de la mitochondrie dans le maintien de l'intégrité aortique lors d'une hypertension artérielle chronique longue (28 jours) et sévère à l'angiotensine II (**Étude 2**). Nous avons révélé que la protéine OPA1 était aussi nécessaire à la protection contre les dépôts lipidiques au sein de l'aorte abdominale contrairement à l'aorte thoracique descendante, tel qu'observé précédemment au niveau de zones sensibles à l'athérome (Chenhaitly et al. 2022). La délétion partielle d'OPA1 a entraîné un remodelage pariétal fibrotique et une perturbation du métabolisme énergétique mitochondrial. Ces mécanismes peuvent être dus au changement morphologique des crêtes ainsi qu'à la dyslipidémie systémique traduite par une augmentation des LDLs et du cholestérol (Gutierrez et al. 2020).

Il est connu que cette perte du maintien de l'homéostasie mitochondriale conduit à une production anormale de ROS et à des dommages de l'ADNmt, phénomènes considérés comme conduisant à l'initiation et à la progression de l'athérosclérose (Ballinger et al. 2002; J. Chen et al. 2004; Giorgi et al. 2018). Bien que nous ne l'ayons pas analysé dans notre étude, les lipoprotéines de basse densité oxydées (OxLDL) pourraient jouer un rôle majeur dans l'initiation du remodelage athéromateux de l'aorte abdominale (Napoli et al. 1997). Ces OxLDL sont des facteurs proapoptotiques présents dans les plaques d'athérosclérose et contrôlent deux voies mitochondriales : l'axe calcium/calpaïne/pore de perméabilité mitochondriale (mPTP)/cytochrome C/caspase-3 et la libération de facteurs induisant l'apoptose en raison de la dérégulation de l'homéostasie



calcique en relation avec le réticulum endoplasmique (Vindis et al. 2005). La dérégulation de ces deux voies pourrait augmenter l'apoptose des cellules musculaires lisses et endothéliales et diminuer leur signalisation calcique, nécessaire à leur fonctionnement. Ces OxLDL sont capables d'activer la réponse immunitaire innée, favorisant l'infiltration de cellules immunitaires dans le tissu, notamment des macrophages et des neutrophiles (Mathieu, Bouchareb, et Boulanger 2015). Aussi, les mitochondries sont capables de détecter les signaux concernant l'état pro-inflammatoire de la cellule et régulent les cellules immunitaires pendant les lésions tissulaires (Zhong et al. 2018). Ces organites agissent sur l'immunité innée par des mécanismes sensibles au stress oxydant et contribuent à l'activation des inflammasomes (Rimessi et al. 2016; Missiroli et al. 2018), complexes multiprotéiques qui assemblent et stimulent la caspase-1 et favorisent la maturation et la libération d'interleukine (IL-1 $\beta$  et IL-18) à partir de précurseurs inactifs. Il a été confirmé que la voie apoptotique dépendante des mitochondries était une étape importante dans l'activation de l'inflammasome NLRP3. La dysfonction mitochondriale induisant l'apoptose est liée à l'activation de NLRP3 et à la sécrétion d'IL-1 $\beta$  (Shimada et al. 2012).

Un autre aspect essentiel de la fonction mitochondriale est le bon repliement des protéines (réponse UPR). Cette voie de transduction induit la transcription des protéines chaperonnes, des protéases et des enzymes antioxydantes qui se trouvent principalement dans la matrice mitochondriale. La dysfonction mitochondriale entraînerait donc un mauvais repliement protéique ainsi qu'une diminution de la transcription des acteurs nécessaires à la diminution du stress oxydant (Smyrniak et al. 2019).

De plus, ces événements pathologiques peuvent être initiés par une altération du métabolisme énergétique mitochondrial, dont notamment la production d'ATP à travers la chaîne respiratoire mais aussi de la production de transporteurs d'électrons à travers le cycle de Krebs. Bien que nous n'ayons pas vérifié cette hypothèse lors de notre étude, nous pouvons nous appuyer sur des travaux effectués dans le cadre de l'hypertension artérielle pulmonaire. Dans cette pathologie, il est avancé que la dysfonction mitochondriale se définit par un changement métabolique glycolytique plutôt qu'oxydatif via l'effet Warburg (utilisation préférentielle de la glycolyse même en présence d'oxygène). Ce changement métabolique comprend une augmentation de la voie du pentose phosphate, de la glutaminolyse, de la glycolyse et une diminution de la bêta oxydation des acides gras (Culley et Chan 2018).

### **L'anévrisme de l'aorte abdominale provoquée par un régime riche en cholestérol présente une altération du métabolisme énergétique (Étude 3) et de l'homéostasie mitochondriale (Étude 4)**

Une des pathologies directement conséquentes de l'hypertension est l'anévrisme aortique. Dès lors, via ces observations, nous avons étudié la relation entre le métabolisme énergétique, la mitochondrie et l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) afin d'éclaircir sa pathogenèse en étudiant dans un premier temps le profil métabolique de cette pathologie (**Étude 3 : Chao de la Barca, Richard et al., 2022**). Nous avons utilisé des souris mâles hypercholestérolémiques *Ldlr*<sup>-/-</sup>, nourries avec un régime riche en cholestérol associé à l'hypertension artérielle longue (28 jours) et sévère à l'angiotensine II.

Il existe différents modèles d'AAA, comme le modèle induit par l'application péri-aortique de CaCl<sub>2</sub> (Chiou, Chiu, et Pearce 2001), par perfusion intraluminaire (Pyo et al. 2000), ou par l'application péri-aortique d'élastase (Bhamidipati et al. 2012). Ces différents modèles sont des modèles « artificiels » d'AAA, mettant l'accent sur l'un des acteurs de la pathogenèse, qui est la dégradation enzymatique de la paroi artérielle. Ils ne reproduisent pas la pathologie de l'AAA de manière aussi complète que le modèle murin *Ldlr*<sup>-/-</sup> (Ishibashi, Goldstein, et al. 1994) nourri avec un régime riche en cholestérol et soumis à un traitement à l'angiotensine II. En effet, contrairement aux anévrismes humains et au modèle *Ldlr*<sup>-/-</sup>, l'AAA induit artificiellement n'est pas associé à la présence de thrombus intra-luminal (ILT), d'athérosclérose et conduit rarement à une rupture. Selon la littérature, l'utilisation d'un modèle *Ldlr*<sup>-/-</sup> est plus appropriée pour étudier les différentes perturbations métaboliques car elle est la plus proche de la dyslipidémie observée chez les humains atteints d'AAA (Defesche 2004; Oppi, Lüscher, et Stein 2019) et augmente l'incidence de l'AAA par rapport au modèle *ApoE*<sup>-/-</sup> (S. H. Zhang et al. 1992), justifiant notre modèle d'AAA.



Les travaux étudiant le métabolisme sont reflétés par l'utilisation de la métabolomique. Dans ces études et à ce jour, les travaux ont principalement été menés sur le sang ou les sur les aortes de patients, aux instants les plus tardifs de la maladie. Aucune étude n'a été publiée sur des modèles animaux d'anévrismes, permettant d'éclaircir la pathogenèse. Dans les aortes récupérées chirurgicalement, une étude a comparé les anévrismes de l'aorte aux lésions athérosclérotiques précoces (Nishimura et al. 2021). Cette étude a révélé une augmentation du métabolisme de la kynurénine impliquant le tryptophane, la kynurénine et l'acide quinolinique, suggérant que la kynurénase des macrophages pouvait réguler négativement l'inflammation dans les anévrismes aortiques athérosclérotiques. Une autre étude comparant les anévrismes associés aux valves aortiques bicuspides et tricuspides aux témoins appariés selon l'âge, a révélé cinq métabolites discriminants avec une augmentation générale de la concentration de sphingomyélines, suggérant une diminution de l'activité de la sphingomyélinase (Doppler et al. 2017). Dans le sang, Lieberg et al. ont comparé les anévrismes de l'aorte abdominale à croissance lente et rapide à une population témoin en bonne santé (Lieberg et al. 2021). Quatre acides aminés (histidine, asparagine, leucine et isoleucine) et quatre phosphatidylcholines se sont avérés significativement modifiés dans les anévrismes par rapport à la population témoin, alors qu'aucun métabolite discriminant n'a été identifié entre les patients atteints d'anévrismes à croissance lente et rapide. Une autre étude sur le sang a cherché à déterminer si la taille des anévrismes de l'aorte abdominale avait un impact sur le métabolome des patients en comparant des patients atteints de grands anévrismes (>5 cm) et petits (<5 cm) à une population de témoins sains (Ciborowski et al. 2012). Cette étude a révélé que les sphingolipides, les lysophosphatidylcholines, les métabolites du cholestérol et les acylcarnitines discriminaient dans le sang ces deux groupes à différents stades de développement de l'anévrisme. Enfin, trois autres études sur le sang ont porté sur la dissection aortique.

1) La première étude de Ren et al. a comparé des patients ayant subi une dissection aortique à des sujets sains et à des patients souffrant d'hypertension (Y. Ren et al. 2017). Cent quarante métabolites se sont révélés discriminants dans le sang entre les dissections aortiques et le groupe témoin hypertendu, dont la plupart étaient impliqués dans le métabolisme du tryptophane, de l'histidine, des glycérophospholipides et de la choline.

2) La deuxième étude par Zhou et al. a comparé le métabolome plasmatique de patients témoins à ceux de patients atteints de dissection aortique aiguë (X et al. 2019), elle a révélé que plusieurs sphingolipides et céramides avaient leur concentration modifiée entre les patients et les témoins et qu'elle était considérablement réduite dans le sous-groupe de patients atteints de dissection de type A.

3) Enfin, la troisième étude de Yang et al. a comparé le métabolome sanguin de patients atteints de dissection aortique thoracique à des patients atteints d'anévrismes de l'aorte thoracique non disséqués et à des témoins sains (H. Yang et al. 2022). Cette étude a révélé une implication des céramides dans la dissection aortique et en particulier du céramide C18, suggérant une implication possible de ce céramide dans l'inflammation due aux macrophages et à l'expression des MMP.

Notre étude métabolomique est novatrice dans le sens où le profil métabolomique s'est effectué à la fois sur le sang et le tissu permettant d'avoir un message intégré. L'étude coordonnée de ces deux échantillons dans un modèle animal pourrait être très utile pour la recherche physiopathologique et la recherche de biomarqueurs innovants. L'altération du métabolisme énergétique mitochondrial associé au régime riche en cholestérol s'explique plus précisément d'un point de vue métabolomique au niveau aortique par une perturbation du métabolisme lipidique avec une diminution de la phosphatidylcholine, une augmentation de sa forme lysée (lysophosphatidylcholine), d'une diminution de la sphingomyéline ainsi que d'une diminution de la  $\beta$ -oxydation des acides gras au profit de la glycolyse. Ces perturbations s'accompagnent d'une diminution des métabolismes de l'oxyde nitrique (NO) et de la lysine justifiant d'une potentielle dysfonction endothéliale, et d'une augmentation de la production de polyamines et de diméthylarginine asymétrique (ADMA). Au niveau sanguin, cette altération métabolique s'explique par une augmentation de la phosphatidylcholine et de sa forme lysée, de la sphingomyéline, par une baisse de la glutamine et de la  $\beta$ -oxydation des acides gras à l'instar du profil aortique.

Parallèlement à cette étude, nous avons étudié l'impact d'un régime riche en gras et non seulement en cholestérol comme précédemment, afin de comprendre l'impact de ce régime sur le métabolisme mitochondrial et cellulaire et sur l'homéostasie mitochondriale (**Étude 4**). En effet, dans la littérature, il n'est que très rarement spécifié si le régime est riche en cholestérol, en gras, ou les deux, avec des références précises des régimes administrés aux souris. Partant de ces observations, nous avons émis l'hypothèse que l'anévrisme de l'aorte abdominale pouvait avoir une incidence et une progression différentielle en fonction de l'altération métabolique engendrée par ces différents régimes.

Dans notre étude, il s'est avéré que le cholestérol possédait un impact pathologique bien plus sévère que le régime riche en gras sur le métabolisme mitochondrial et sur l'intégrité aortique en augmentant le dépôt lipidique au sein de la paroi, favorisant la formation d'un thrombus intra-pariétal et *in fine* l'AAA. En effet, la littérature existante indique que le modèle *Ldlr*<sup>-/-</sup>, à l'instar du modèle *ApoE*<sup>-/-</sup>, favorise les lésions athérosclérotiques dans la paroi aortique en raison du taux plasmatique élevé de LDL chargées de cholestérol estérifié (Ishibashi, Herz, et al. 1994; Rateri et al. 2014). Un apport accru de cholestérol exogène perturbe le métabolisme lipidique et entrave la clairance des LDL (Dietschy 1984). De manière étonnante, les souris soumises à un régime riche en gras ou à un régime standard présentaient des déficiences équivalentes, en plus de taux identiques de mortalité et d'incidence d'anévrisme. Cela souligne le rôle central du cholestérol dans le développement des AAA.

Ces altérations vasculaires s'accompagnent d'une dérégulation cellulaire à travers un trouble de l'homéostasie mitochondriale où la fission et la mitophagie prédominent, tel que démontré par une étude où l'expression de DRP1 était élevée dans des échantillons humains d'AAA par rapport à celle des témoins sains (Cooper et al. 2021). Cette observation était associée à une réduction du nombre de mitochondries dans les tissus pathologiques, tendance qui s'est inversée lorsque l'inhibiteur de DRP1 (Mdivi-1) a été utilisé. De plus, l'inhibition de DRP1 offrait une protection contre le développement d'AAA chez les souris *ApoE*<sup>-/-</sup> soumises à une perfusion d'angiotensine II, et l'hétérozygotie des souris *DRP1*<sup>+/-</sup> semblait jouer un rôle protecteur dans le développement de l'AAA (Cooper et al. 2021). Physiologiquement, l'augmentation de la fission et de la mitophagie représente des réactions régulatrices potentiellement axées sur la protection cellulaire. Lorsque les mitochondries sont exposées à divers stress environnementaux, la production d'ATP peut être perturbée, les conduisant à devenir des générateurs importants d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), aboutissant à des dommages cellulaires et à l'initiation potentielle de l'apoptose (Kubli et Gustafsson 2012). En réponse, les cellules utilisent la mitophagie pour contrer la production de ROS résultant de mitochondries dysfonctionnelles (Levine et Kroemer 2009). Cela peut représenter un marqueur du développement anévrysmal corrélé à sa gravité.

Ces augmentations de fission et de mitophagie étaient associées à une dysfonction du métabolisme énergétique avec une diminution de l'ATP synthase, fortement délétère pour les cellules ayant une forte consommation d'énergie telles que les cellules musculaires lisses. Ces résultats sont en accord avec la littérature où des recherches récentes ont révélé le lien entre le métabolisme mitochondrial et le développement des anévrismes aortiques, influençant les caractéristiques des cellules musculaires lisses. Notamment, Oller et al. ont démontré que le dysfonctionnement mitochondrial était lié à la réduction du nombre de copies d'ADNmt chez les patients atteints du syndrome de Marfan (MFS) avec des anévrismes thoraciques ainsi que chez leur modèle murin MFS correspondant (Oller et al. 2021). La restauration du métabolisme mitochondrial par supplémentation avec du nicotinamide riboside (précurseur du NAD<sup>+</sup>) a considérablement diminué la taille des anévrismes de l'aorte chez les souris.

Un schéma bilan est proposé récapitulant ce travail de thèse (**Figure 56**).

# Perspectives

## 1. Trois études en cours

Cependant, nos études ayant été réalisées sur des aortes prélevées en fin de traitement à l'angiotensine II (28 jours) avec un AAA déjà établi, il serait nécessaire d'établir une cinétique afin d'étudier la progression anévrismale et ainsi déterminer le moment où la dysfonction mitochondriale intervient. Les échantillons étant déjà inclus, ce travail fera l'objet de **deux études ultérieures** au cours des prochains mois par analyse transcriptomique de l'aorte abdominale par 3'RNAseq (3'SRP) et par analyse métabolomique ciblée sur sang total par la méthode DBS (*Dried Blood Spot*).

De plus, l'étude métabolomique n'ayant été réalisée que sur l'AAA induit par un régime riche en cholestérol, il serait nécessaire d'étudier aussi l'AAA induit par le régime riche en lipide au niveau tissulaire et plasmatique. Ce travail fera l'objet **d'une prochaine étude qui est en cours**. Enfin, pour compléter les études métabolomiques sur plasma, il serait intéressant d'analyser les lipides oxydés à l'aide d'une analyse lipidomique, la métabolomique ne permettant pas de les analyser.

## 2. Travaux futurs ?

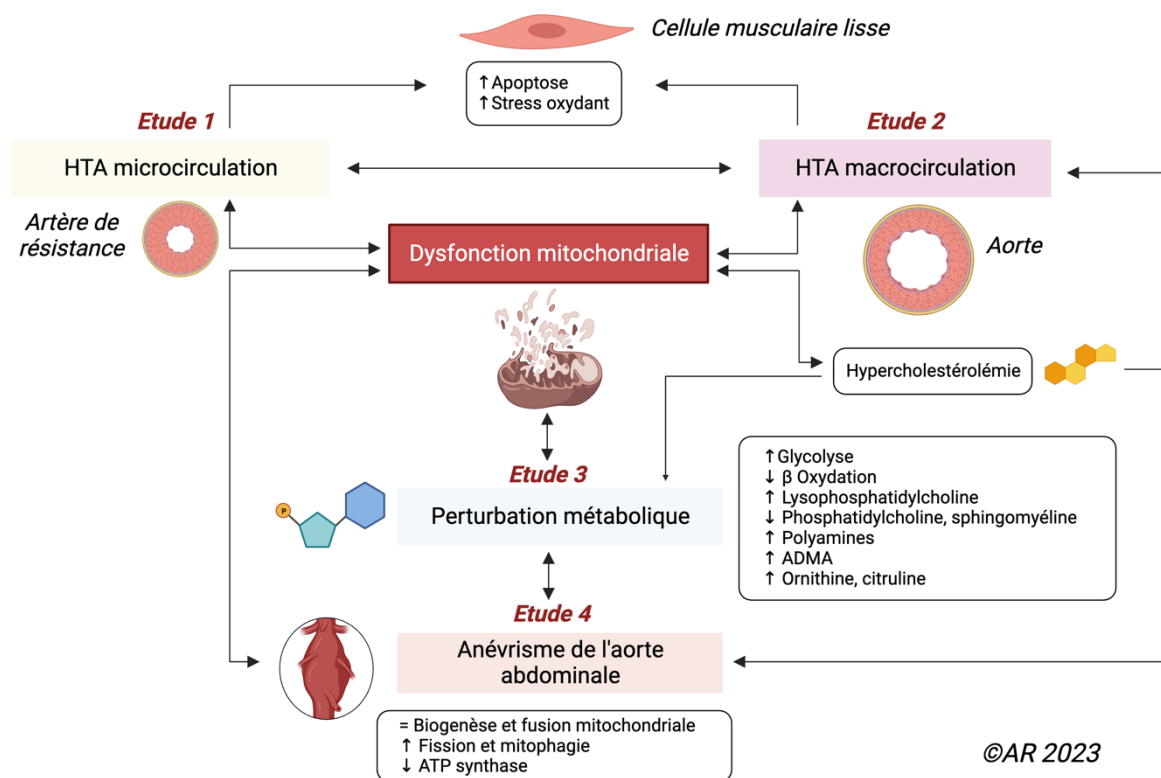
Ce travail sur l'analyse des causes de l'AAA avec la mitochondrie comme acteur central pourrait être complété avec un modèle double KO OPA1<sup>+/-</sup>/Ldlr<sup>-/-</sup> hypertendu via l'infusion d'angiotensine II afin d'étudier la survenue d'AAA et les mécanismes sous-jacents.

Ces études ayant été réalisées majoritairement à l'échelle tissulaire, il serait intéressant d'analyser les cellules vasculaires (cellule endothéliale et musculaire lisse), notamment leur métabolisme énergétique par oxygraphie ainsi que les supercomplexes de la chaîne respiratoire par Blue-Native Page (BN-Page), permettant de faire le lien avec l'intégrité mitochondriale. Nous pourrions aussi envisager d'analyser leur capacité de prolifération, de migration, leur survie/mort cellulaire, le potentiel membranaire mitochondrial ainsi que le stress oxydant cellulaire et mitochondrial afin d'avoir une analyse intégrée.

# Conclusion de la thèse

Ce travail de thèse a permis de révéler que la dysfonction mitochondriale pouvait avoir des impacts négatifs majeurs sur la physiopathologie vasculaire, notamment dans le cadre de l'hypertension artérielle au niveau des artères de résistance et de compliance, aggravant ce facteur de risque. Au niveau de l'aorte abdominale et associée à l'hypercholestérolémie, cette dysfonction mitochondriale induit un remodelage pathologique du vaisseau pouvant tendre à une aggravation telle que l'anévrisme de l'aorte abdominale. En effet, dans ce cadre et associée à l'hypertension, nous avons démontré que ces souris présentaient une dysfonction mitochondriale et une augmentation de l'incidence et de la gravité des AAA potentiellement provoquée par l'altération de l'homéostasie mitochondriale due au cholestérol.

En définitive, ces résultats suggèrent que l'altération de l'intégrité mitochondriale est primaire à la pathologie anévrismale, étant plus une cause qu'une conséquence du remodelage pathologique.



**Figure 55 : Schéma bilan du rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale**

Le schéma ci-dessus propose une vision intégrée du travail de thèse où l'hypertension et l'hypercholestérolémie jouent un rôle délétère sur l'homéostasie du système vasculaire, tant au niveau de la microcirculation que de la macrocirculation, pouvant résulter en un remodelage pathologique sévère tel que l'anévrisme de l'aorte abdominale, avec la dysfonction mitochondriale comme élément déclencheur central.

# Bibliographie

- Abudupaer, Mieradilijiang, Shichao Zhu, Shiqiang Yan, Kehua Xu, Jingjing Zhang, Shaman Luo, Wenrui Ma, et al. 2021. « Aorta Smooth Muscle-on-a-Chip Reveals Impaired Mitochondrial Dynamics as a Therapeutic Target for Aortic Aneurysm in Bicuspid Aortic Valve Disease ». *eLife* 10 (septembre): e69310. <https://doi.org/10.7554/eLife.69310>.
- Acehan, Devrim, Ashim Malhotra, Yang Xu, Mindong Ren, David L. Stokes, et Michael Schlame. 2011. « Cardiolipin Affects the Supramolecular Organization of ATP Synthase in Mitochondria ». *Biophysical Journal* 100 (9): 2184-92. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.03.031>.
- Acilan, Ceyda, Muge Serhatli, Omer Kacar, Zelal Adiguzel, Altug Tuncer, Mutlu Hayran, et Kemal Baysal. 2012. « Smooth Muscle Cells Isolated from Thoracic Aortic Aneurysms Exhibit Increased Genomic Damage, but Similar Tendency for Apoptosis ». *DNA and Cell Biology* 31 (10): 1523-34. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1644>.
- Adam, Matti, Nigel Geoffrey Kooreman, Ann Jagger, Markus U. Wagenhäuser, Dennis Mehrkens, Yongming Wang, Yosuke Kayama, et al. 2018. « Systemic Upregulation of IL-10 (Interleukin-10) Using a Nonimmunogenic Vector Reduces Growth and Rate of Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38 (8): 1796-1805. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310672>.
- Adeva-Andany, María M., Natalia Carneiro-Freire, Mónica Seco-Filgueira, Carlos Fernández-Fernández, et David Mouriño-Bayolo. 2019. « Mitochondrial  $\beta$ -Oxidation of Saturated Fatty Acids in Humans ». *Mitochondrion* 46 (mai): 73-90. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.02.009>.
- Adiguzel, Zelal, Nazli Arda, Omer Kacar, Muge Serhatli, Serpil Gezer Tas, Ahmet Tarik Baykal, Kemal Baysal, et Ceyda Acilan. 2014. « Evaluation of Apoptotic Molecular Pathways for Smooth Muscle Cells Isolated from Thoracic Aortic Aneurysms in Response to Oxidized Sterols ». *Molecular Biology Reports* 41 (12): 7875-84. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3681-9>.
- Ahn, Christopher S., et Christian M. Metallo. 2015. « Mitochondria as Biosynthetic Factories for Cancer Proliferation ». *Cancer & Metabolism* 3 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/s40170-015-0128-2>.
- Ailawadi, Gorav, Christopher W. Moehle, Hong Pei, Sandra P. Walton, Zequan Yang, Irving L. Kron, Christine L. Lau, et Gary K. Owens. 2009. « Smooth Muscle Phenotypic Modulation Is an Early Event in Aortic Aneurysms ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 138 (6): 1392-99. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.075>.
- Ait-Oufella, Hafid, Yu Wang, Olivier Herbin, Simon Bourcier, Stephane Potteaux, Jeremie Joffre, Xavier Loyer, et al. 2013. « Natural Regulatory T Cells Limit Angiotensin II-Induced Aneurysm Formation and Rupture in Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 33 (10): 2374-79. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301280>.
- Alencar, Gabriel F., Katherine M. Owsiany, Santosh Karnewar, Katyayani Sukhvasi, Giuseppe Mocci, Anh T. Nguyen, Corey M. Williams, et al. 2020. « Stem Cell Pluripotency Genes Klf4 and Oct4 Regulate Complex SMC Phenotypic Changes Critical in Late-Stage Atherosclerotic Lesion Pathogenesis ». *Circulation* 142 (21): 2045-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046672>.
- Allaire, E., R. Forough, M. Clowes, B. Starcher, et A. W. Clowes. 1998. « Local Overexpression of TIMP-1 Prevents Aortic Aneurysm Degeneration and Rupture in a Rat Model ». *The Journal of Clinical Investigation* 102 (7): 1413-20. <https://doi.org/10.1172/JCI2909>.
- Alsiraj, Yasir, Sean E. Thatcher, Eric Blalock, Bradley Fleenor, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2018. « Sex Chromosome Complement Defines Diffuse Versus Focal Angiotensin II-Induced Aortic Pathology ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38 (1): 143-53. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310035>.
- AlSiraj, Yasir, Sean E. Thatcher, Ching Ling Liang, Heba Ali, Mark Ensor, et Lisa A. Cassis. 2021. « Therapeutic Assessment of Combination Therapy with a Nephrylsin Inhibitor and Angiotensin Type 1 Receptor Antagonist on Angiotensin II-Induced Atherosclerosis, Abdominal Aortic Aneurysms, and Hypertension ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 377 (3): 326-35. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000525>.
- Al-U'datt, Doa'a, Bruce G. Allen, et Stanley Nattel. 2019. « Role of the Lysyl Oxidase Enzyme Family in Cardiac Function and Disease ». *Cardiovascular Research* 115 (13): 1820-37. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz176>.
- Alvarez, Angeles, Miguel Cerdá-Nicolás, Yafa Naim Abu Nabah, Manuel Mata, Andrew C. Issekutz, Julián Panés, Roy R. Lobb, et Maria-Jesus Sanz. 2004. « Direct Evidence of Leukocyte Adhesion in Arterioles by Angiotensin II ». *Blood* 104 (2): 402-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2974>.
- Amati-Bonneau, Patrizia, Dan Milea, Dominique Bonneau, Arnaud Chevrollier, Marc Ferré, Virginie Guillet, Naïg Gueguen, et al. 2009. « OPA1-Associated Disorders: Phenotypes and Pathophysiology ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 41 (10): 1855-65. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.04.012>.
- Amirbekian, Smbat, Robert C. Long, Michelle A. Consolini, Jin Suo, Nick J. Willett, Sam W. Fielden, Don P. Giddens, W. Robert Taylor, et John N. Oshinski. 2009. « In Vivo Assessment of Blood Flow Patterns in Abdominal Aorta of Mice with MRI: Implications for AAA Localization ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 297 (4): H1290-1295. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00889.2008>.
- An, Zhao, Yang Liu, Zhi-Gang Song, Hao Tang, Yang Yuan, et Zhi-Yun Xu. 2017. « Mechanisms of Aortic Dissection Smooth Muscle Cell Phenotype Switch ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 154 (5): 1511-1521.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.05.066>.
- Anand, Ruchika, Timothy Wai, Michael J. Baker, Nikolay Kladt, Astrid C. Schauss, Elena Rugarli, et Thomas Langer. 2014. « The I-AAA Protease YME1L and OMA1 Cleave OPA1 to Balance Mitochondrial Fusion and Fission ». *The Journal of Cell Biology* 204 (6): 919-29. <https://doi.org/10.1083/jcb.201308006>.
- Ang, L. S., W. A. Boivin, S. J. Williams, H. Zhao, T. Abraham, K. Carmine-Simmen, B. M. McManus, R. C. Bleackley, et D. J. Granville. 2011. « Serpina3n Attenuates Granzyme B-Mediated Decorin Cleavage and Rupture in a Murine Model of Aortic Aneurysm ». *Cell Death & Disease* 2 (septembre): e209. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.88>.
- Anzai, Atsushi, Masayuki Shimoda, Jin Endo, Takashi Kohno, Yoshinori Katsumata, Tomohiro Matsuhashi, Tsunehisa Yamamoto, et al. 2015. « Adventitial CXCL1/G-CSF Expression in Response to Acute Aortic Dissection Triggers Local Neutrophil Recruitment and Activation Leading to Aortic Rupture ». *Circulation Research* 116 (4): 612-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304918>.
- Archer, Stephen L. 2013. « Mitochondrial Dynamics—Mitochondrial Fission and Fusion in Human Diseases ». *The New England Journal of Medicine* 369 (23): 2236-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1215233>.
- Arteaga-Solis, E., B. Gayraud, et F. Ramirez. 2000. « Elastic and Collagenous Networks in Vascular Diseases ». *Cell Structure and Function* 25 (2): 69-72. <https://doi.org/10.1247/csf.25.69>.



- Astrof, Sophie, et Richard O. Hynes. 2009. « Fibronectins in Vascular Morphogenesis ». *Angiogenesis* 12 (2): 165-75. <https://doi.org/10.1007/s10456-009-9136-6>.
- Azuma, Junya, Lars Maegdefessel, Toshiro Kitagawa, Ronald L. Dalman, Michael V. McConnell, et Philip S. Tsao. 2011. « Assessment of Elastase-Induced Murine Abdominal Aortic Aneurysms: Comparison of Ultrasound Imaging with in Situ Video Microscopy ». *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2011: 252141. <https://doi.org/10.1155/2011/252141>.
- Ballinger, Scott W., Cam Patterson, Cynthia A. Knight-Lozano, David L. Burow, Caryl A. Conklin, Zhaoyong Hu, Johannes Reuf, et al. 2002. « Mitochondrial Integrity and Function in Atherogenesis ». *Circulation* 106 (5): 544-49. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000023921.93743.89>.
- Barbier, Mathieu, Marie-Sylvie Gross, Mélodie Aubart, Nadine Hanna, Ketty Kessler, Dong-Chuan Guo, Laurent Tosolini, et al. 2014. « MFAP5 Loss-of-Function Mutations Underscore the Involvement of Matrix Alteration in the Pathogenesis of Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections ». *American Journal of Human Genetics* 95 (6): 736-43. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.10.018>.
- Barbour, John R., Francis G. Spinale, et John S. Ikonomidis. 2007. « Proteinase Systems and Thoracic Aortic Aneurysm Progression ». *The Journal of Surgical Research* 139 (2): 292-307. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.09.020>.
- Barbour, John R., Robert E. Stroud, Abigail S. Lowry, Leslie L. Clark, Allyson M. Leone, Jeffery A. Jones, Francis G. Spinale, et John S. Ikonomidis. 2006. « Temporal Disparity in the Induction of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases after Thoracic Aortic Aneurysm Formation ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 132 (4): 788-95. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.052>.
- Barel, Ortal, May Christine V. Malicdan, Bruria Ben-Zeev, Judith Kandel, Hadass Pri-Chen, Joshi Stephen, Inês G. Castro, et al. 2017. « Deleterious Variants in TRAK1 Disrupt Mitochondrial Movement and Cause Fatal Encephalopathy ». *Brain: A Journal of Neurology* 140 (3): 568-81. <https://doi.org/10.1093/brain/awx002>.
- Barisione, Chiara, Richard Charnigo, Deborah A. Howatt, Jessica J. Moorleghen, Debra L. Rateri, et Alan Daugherty. 2006. « Rapid Dilation of the Abdominal Aorta during Infusion of Angiotensin II Detected by Noninvasive High-Frequency Ultrasonography ». *Journal of Vascular Surgery* 44 (2): 372-76. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.04.047>.
- Basu, Ratnadeep, Dong Fan, Vijay Kandalam, Jiwon Lee, Subhash K. Das, Xiuhua Wang, Troy A. Baldwin, Gavin Y. Oudit, et Zamaneh Kassiri. 2012. « Loss of Timp3 Gene Leads to Abdominal Aortic Aneurysm Formation in Response to Angiotensin II ». *The Journal of Biological Chemistry* 287 (53): 44083-96. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.425652>.
- Baum, Jennifer, et Heather S. Duffy. 2011. « Fibroblasts and Myofibroblasts: What Are We Talking About? ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 57 (4): 376-79. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182116e39>.
- Baxter, B. Timothy, William H. Pearce, Eugene A. Waltke, Fred N. Littooy, John W. Hallett, K. Craig Kent, Gilbert R. Upchurch, et al. 2002. « Prolonged Administration of Doxycycline in Patients with Small Asymptomatic Abdominal Aortic Aneurysms: Report of a Prospective (Phase II) Multicenter Study ». *Journal of Vascular Surgery* 36 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.125018>.
- Bayrhuber, Monika, Thomas Meins, Michael Habeck, Stefan Becker, Karin Giller, Saskia Villinger, Clemens Vornrhein, Christian Griesinger, Markus Zweckstetter, et Kornelius Zeth. 2008. « Structure of the Human Voltage-Dependent Anion Channel ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (40): 15370-75. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808115105>.
- Ben-Sahra, Issam, Gerta Hoxhaj, Stéphane J. H. Ricoult, John M. Asara, et Brendan D. Manning. 2016. « mTORC1 Induces Purine Synthesis through Control of the Mitochondrial Tetrahydrofolate Cycle ». *Science (New York, N.Y.)* 351 (6274): 728-33. <https://doi.org/10.1126/science.aad0489>.
- Bernardo, M. Margarida, et Rafael Fridman. 2003. « TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2) Regulates MMP-2 (Matrix Metalloproteinase-2) Activity in the Extracellular Environment after pro-MMP-2 Activation by MT1 (Membrane Type 1)-MMP ». *Biochemical Journal* 374 (3): 739-45. <https://doi.org/10.1042/bj20030557>.
- Berrier, Allison L., et Kenneth M. Yamada. 2007. « Cell-Matrix Adhesion ». *Journal of Cellular Physiology* 213 (3): 565-73. <https://doi.org/10.1002/jcp.21237>.
- Beyer, K., et M. Klingenberg. 1985. « ADP/ATP Carrier Protein from Beef Heart Mitochondria Has High Amounts of Tightly Bound Cardiolipin, as Revealed by 31P Nuclear Magnetic Resonance ». *Biochemistry* 24 (15): 3821-26. <https://doi.org/10.1021/bi00336a001>.
- Bhamidipati, Castigliano M., Gaurav S. Mehta, Guanyi Lu, Christopher W. Moehle, Carlos Barbery, Paul D. DiMusto, Adriana Laser, Irving L. Kron, Gilbert R. Upchurch, et Gorav Ailawadi. 2012. « Development of a Novel Murine Model of Aortic Aneurysms Using Peri-Adventitial Elastase ». *Surgery* 152 (2): 238-46. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.02.010>.
- Bhutia, Yangzom D., et Vadivel Ganapathy. 2016. « Glutamine Transporters in Mammalian Cells and Their Functions in Physiology and Cancer ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1863 (10): 2531-39. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2015.12.017>.
- Birukova, Anna A., Konstantin G. Birukov, Ksenya Smurova, Djanybek Adyshev, Kozo Kaibuchi, Irina Alieva, Joe G. N. Garcia, et Alexander D. Verin. 2004. « Novel Role of Microtubules in Thrombin-Induced Endothelial Barrier Dysfunction ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 18 (15): 1879-90. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2328com>.
- Boczar, Kevin E., Katie Cheung, Munir Boodhwani, Luc Beauchesne, Carole Dennie, Sudhir Nagpal, Kwan Chan, et Thais Coutinho. 2019. « Sex Differences in Thoracic Aortic Aneurysm Growth ». *Hypertension* 73 (1): 190-96. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11851>.
- Bonkowsky, H. L., J. R. Bloomer, P. S. Ebert, et M. J. Mahoney. 1975. « Heme Synthetase Deficiency in Human Protoporphyrin. Demonstration of the Defect in Liver and Cultured Skin Fibroblasts ». *The Journal of Clinical Investigation* 56 (5): 1139-48. <https://doi.org/10.1172/JCI108189>.
- Boon, Reinier A., Timon Seeger, Susanne Heydt, Ariane Fischer, Eduard Hergenreider, Anton J. G. Horrevoets, Manlio Vinciguerra, et al. 2011. « MicroRNA-29 in Aortic Dilation: Implications for Aneurysm Formation ». *Circulation Research* 109 (10): 1115-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.255737>.
- Borges, Luciano F., Delphine Gomez, Mercedes Quintana, Ziad Touat, Guillaume Jondeau, Anne Leclercq, Olivier Meilhac, et al. 2010. « Fibrinolytic Activity Is Associated with Presence of Cystic Medial Degeneration in Aneurysms of the Ascending Aorta ». *Histopathology* 57 (6): 917-32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03719.x>.
- Borges, Luciano F., Ziad Touat, Anne Leclercq, Ayman Al Haj Zen, Guillaume Jondeau, Brigitte Franc, Monique Philippe, Olivier Meilhac, Paulo S. Gutierrez, et Jean-Baptiste Michel. 2009. « Tissue Diffusion and Retention of Metalloproteinases in Ascending Aortic Aneurysms and Dissections ». *Human Pathology* 40 (3): 306-13. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.08.002>.
- Bossone, Eduardo, et Kim A. Eagle. 2021. « Epidemiology and Management of Aortic Disease: Aortic Aneurysms and Acute Aortic Syndromes ». *Nature Reviews. Cardiology* 18 (5): 331-48. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00472-6>.



- Boyum, Jon, Erika K. Fellingner, Joseph D. Schmoker, Lucy Trombley, Kenneth McPartland, Frank P. Ittleman, et Alan B. Howard. 2004. « Matrix Metalloproteinase Activity in Thoracic Aortic Aneurysms Associated with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 127 (3): 686-91. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.11.049>.
- Brandt, Moritz, Venkata Garlapati, Matthias Oelze, Efthymios Sotiriou, Maike Knorr, Swenja Kröller-Schön, Sabine Kossmann, et al. 2016. « NOX2 Amplifies Acetaldehyde-Mediated Cardiomyocyte Mitochondrial Dysfunction in Alcoholic Cardiomyopathy ». *Scientific Reports* 6 (septembre): 32554. <https://doi.org/10.1038/srep32554>.
- Brew, Keith, et Hideaki Nagase. 2010. « The Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): An Ancient Family with Structural and Functional Diversity ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1803 (1): 55-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.01.003>.
- Brito, Olga Martins de, et Luca Scorrano. 2008. « Mitofusin 2 Tethers Endoplasmic Reticulum to Mitochondria ». *Nature* 456 (7222): 605-10. <https://doi.org/10.1038/nature07534>.
- Brophy, C., J. E. Tilson, et M. D. Tilson. 1988. « Propranolol Delays the Formation of Aneurysms in the Male Blotchy Mouse ». *The Journal of Surgical Research* 44 (6): 687-89. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(88\)90101-1](https://doi.org/10.1016/0022-4804(88)90101-1).
- Brosnan, John T., et Margaret E. Brosnan. 2006. « Branched-Chain Amino Acids: Enzyme and Substrate Regulation ». *The Journal of Nutrition* 136 (1 Suppl): 207S-11S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.207S>.
- Bruijn, Laura E., Brendy E. W. M. van den Akker, Connie M. van Rhijn, Jaap F. Hamming, et Jan H. N. Lindeman. 2020. « Extreme Diversity of the Human Vascular Mesenchymal Cell Landscape ». *Journal of the American Heart Association* 9 (23): e017094. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017094>.
- Brunner, Hanspeter, John R. Cockcroft, John Deanfield, Ann Donald, Ele Ferrannini, Julian Halcox, Wolfgang Kiowski, et al. 2005. « Endothelial Function and Dysfunction. Part II: Association with Cardiovascular Risk Factors and Diseases. A Statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension ». *Journal of Hypertension* 23 (2): 233-46. <https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00001>.
- Buck, Dominique B., Joost A. van Herwaarden, Marc L. Schermerhorn, et Frans L. Moll. 2014. « Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Nature Reviews. Cardiology* 11 (2): 112-23. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.196>.
- Bumdelger, Batmunkh, Hiroki Kokubo, Ryo Kamata, Masayuki Fujii, Mari Ishida, Takafumi Ishida, et Masao Yoshizumi. 2013. « Induction of Timp1 in Smooth Muscle Cells during Development of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Hiroshima Journal of Medical Sciences* 62 (3): 63-67.
- Bumdelger, Batmunkh, Mikage Otani, Kohei Karasaki, Chiemi Sakai, Mari Ishida, Hiroki Kokubo, et Masao Yoshizumi. 2020. « Disruption of Osteoprotegerin Has Complex Effects on Medial Destruction and Adventitial Fibrosis during Mouse Abdominal Aortic Aneurysm Formation ». *PLoS One* 15 (7): e0235553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235553>.
- Bumpus, F. M., K. J. Catt, A. T. Chiu, M. DeGasparo, T. Goodfriend, A. Husain, M. J. Peach, D. G. Taylor, et P. B. Timmermans. 1991. « Nomenclature for Angiotensin Receptors. A Report of the Nomenclature Committee of the Council for High Blood Pressure Research ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 17 (5): 720-21. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.17.5.720>.
- Burger, Joyce, Nicole van Vliet, Paula van Heijningen, Heena Kumra, Gert-Jan Kremers, Maria Alves, Gert van Cappellen, et al. 2019. « Fibulin-4 Deficiency Differentially Affects Cytoskeleton Structure and Dynamics as Well as TGFβ Signaling ». *Cellular Signalling* 58 (juin): 65-78. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.02.008>.
- Burillo, Elena, Jes S. Lindholt, Pedro Molina-Sánchez, Immaculada Jorge, Roxana Martínez-Pinna, Luis Miguel Blanco-Colio, Carlos Tarin, et al. 2015. « ApoA-I/HDL-C Levels Are Inversely Associated with Abdominal Aortic Aneurysm Progression ». *Thrombosis and Haemostasis* 113 (6): 1335-46. <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0874>.
- Bush, E., N. Maeda, W. A. Kuziel, T. C. Dawson, J. N. Wilcox, H. DeLeon, et W. R. Taylor. 2000. « CC Chemokine Receptor 2 Is Required for Macrophage Infiltration and Vascular Hypertrophy in Angiotensin II-Induced Hypertension ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 36 (3): 360-63. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.3.360>.
- Cai, Bing, Baihui Yang, Dong Huang, Di Wang, Jun Tian, Feiyun Chen, et Xi Wang. 2020. « STAT3-Induced up-Regulation of lncRNA NEAT1 as a ceRNA Facilitates Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Elevating TULP3 ». *Bioscience Reports* 40 (1): BSR20193299. <https://doi.org/10.1042/BSR20193299>.
- Cameron, Robert B., Craig C. Beeson, et Rick G. Schnellmann. 2016. « Development of Therapeutics That Induce Mitochondrial Biogenesis for the Treatment of Acute and Chronic Degenerative Diseases ». *Journal of Medicinal Chemistry* 59 (23): 10411-34. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00669>.
- Cameron, Robert B., Yuri K. Peterson, Craig C. Beeson, et Rick G. Schnellmann. 2017. « Structural and Pharmacological Basis for the Induction of Mitochondrial Biogenesis by Formoterol but Not Clenbuterol ». *Scientific Reports* 7 (1): 10578. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11030-5>.
- Campbell, Bruce, John Wilkinson, Mirella Marlow, et Murray Sheldon. 2018. « Long-Term Evidence for New High-Risk Medical Devices ». *Lancet (London, England)* 391 (10136): 2194-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30975-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30975-9).
- Cao, Xue, Zhenguang Cai, Junyan Liu, Yanru Zhao, Xin Wang, Xueqi Li, et Hongyuan Xia. 2017. « miRNA-504 Inhibits P53-dependent Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis and May Prevent Aneurysm Formation ». *Molecular Medicine Reports* 16 (3): 2570-78. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6873>.
- Capaldi, Roderick A., et Robert Aggeler. 2002. « Mechanism of the F(1)F(0)-Type ATP Synthase, a Biological Rotary Motor ». *Trends in Biochemical Sciences* 27 (3): 154-60. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(01\)02051-5](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(01)02051-5).
- Carmeliet, P., L. Moons, R. Lijnen, M. Baes, V. Lemaître, P. Tipping, A. Drew, et al. 1997. « Urokinase-Generated Plasmin Activates Matrix Metalloproteinases during Aneurysm Formation ». *Nature Genetics* 17 (4): 439-44. <https://doi.org/10.1038/ng1297-439>.
- Carrell, Tom W. G., Kevin G. Burnand, Graham M. A. Wells, John M. Clements, et Alberto Smith. 2002. « Stromelysin-1 (Matrix Metalloproteinase-3) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3 Are Overexpressed in the Wall of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Circulation* 105 (4): 477-82. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102621>.
- Carretero, Oscar A. 2005. « Vascular Remodeling and the Kallikrein-Kinin System ». *The Journal of Clinical Investigation* 115 (3): 588-91. <https://doi.org/10.1172/JCI24567>.
- Carta, Luca, Lygia Pereira, Emilio Arteaga-Solis, Sui Y. Lee-Arteaga, Brett Lenart, Barry Starcher, Christian A. Merkel, et al. 2006. « Fibrillins 1 and 2 Perform Partially Overlapping Functions during Aortic Development ». *The Journal of Biological Chemistry* 281 (12): 8016-23. <https://doi.org/10.1074/jbc.M511599200>.
- Carta, Luca, Silvia Smaldone, Lior Zilberberg, David Loch, Harry C. Dietz, Daniel B. Rifkin, et Francesco Ramirez. 2009. « P38 MAPK Is an Early Determinant of Promiscuous Smad2/3 Signaling in the Aortas of Fibrillin-1 (Fbn1)-Null Mice ». *The Journal of Biological Chemistry* 284 (9): 5630-36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806962200>.
- Cassis, Lisa A., Debra L. Rateri, Hong Lu, et Alan Daugherty. 2007. « Bone Marrow Transplantation Reveals That Recipient AT1a Receptors Are Required to Initiate Angiotensin II-Induced Atherosclerosis and Aneurysms ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (2): 380-86. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000254680.71485.92>.

- Cavalier-Smith, Thomas. 2006. « Origin of Mitochondria by Intracellular Enslavement of a Photosynthetic Purple Bacterium ». *Proceedings. Biological Sciences* 273 (1596): 1943-52. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3531>.
- Cech, Thomas R., et Joan A. Steitz. 2014. « The Noncoding RNA Revolution-Trashing Old Rules to Forge New Ones ». *Cell* 157 (1): 77-94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.008>.
- Cereghetti, G. M., A. Stangherlin, O. Martins de Brito, C. R. Chang, C. Blackstone, P. Bernardi, et L. Scorrano. 2008. « Dephosphorylation by Calcineurin Regulates Translocation of Drp1 to Mitochondria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (41): 15803-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808249105>.
- Chaikof, Elliot L., Ronald L. Dalman, Mark K. Eskandari, Benjamin M. Jackson, W. Anthony Lee, M. Ashraf Mansour, Tara M. Mastracci, et al. 2018. « The Society for Vascular Surgery Practice Guidelines on the Care of Patients with an Abdominal Aortic Aneurysm ». *Journal of Vascular Surgery* 67 (1): 2-77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044>.
- Chan, Crystal Yin Tung, Yiu Che Chan, Bernice Lai Yee Cheuk, et Stephen Wing Keung Cheng. 2017. « Clearance of Matrix Metalloproteinase-9 Is Dependent on Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein-1 Expression Downregulated by microRNA-205 in Human Abdominal Aortic Aneurysm ». *Journal of Vascular Surgery* 65 (2): 509-20. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.065>.
- Chan, Nickie C., Anna M. Salazar, Anh H. Pham, Michael J. Sweredoski, Natalie J. Kolawa, Robert L. J. Graham, Sonja Hess, et David C. Chan. 2011. « Broad Activation of the Ubiquitin-Proteasome System by Parkin Is Critical for Mitophagy ». *Human Molecular Genetics* 20 (9): 1726-37. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr048>.
- Chang, Chuang-Rung, et Craig Blackstone. 2007. « Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase Phosphorylation of Drp1 Regulates Its GTPase Activity and Mitochondrial Morphology ». *The Journal of Biological Chemistry* 282 (30): 21583-87. <https://doi.org/10.1074/jbc.C700083200>.
- Chattopadhyay, Abhijnan, Callie S. Kwartler, Kaveeta Kaw, Yanming Li, Anita Kaw, Jiyuan Chen, Scott A. LeMaire, Ying H. Shen, et Dianna M. Milewicz. 2021. « Cholesterol-Induced Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells to Macrophage/Fibroblast-like Cells Is Driven by an Unfolded Protein Response ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 41 (1): 302-16. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315164>.
- Chaudhry, Shazia S., Stuart A. Cain, Amanda Morgan, Sarah L. Dallas, C. Adrian Shuttleworth, et Cay M. Kielty. 2007. « Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGF $\beta$ 1 ». *The Journal of Cell Biology* 176 (3): 355-67. <https://doi.org/10.1083/jcb.200608167>.
- Chehaitly, Ahmad, Anne-Laure Guihot, Coralynne Proux, Linda Grimaud, Jade Aurière, Benoit Legourellec, Jordan Rivron, et al. 2022. « Altered Mitochondrial Opa1-Related Fusion in Mouse Promotes Endothelial Cell Dysfunction and Atherosclerosis ». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 11 (6): 1078. <https://doi.org/10.3390/antiox11061078>.
- Chen, Hou-Zao, Fang Wang, Peng Gao, Jian-Fei Pei, Yue Liu, Ting-Ting Xu, Xiaoqiang Tang, et al. 2016. « Age-Associated Sirtuin 1 Reduction in Vascular Smooth Muscle Links Vascular Senescence and Inflammation to Abdominal Aortic Aneurysm ». *Circulation Research* 119 (10): 1076-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308895>.
- Chen, Hsiuchen, Anne Chomyn, et David C. Chan. 2005. « Disruption of Fusion Results in Mitochondrial Heterogeneity and Dysfunction ». *The Journal of Biological Chemistry* 280 (28): 26185-92. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503062200>.
- Chen, Hsiuchen, Scott A. Detmer, Andrew J. Ewald, Erik E. Griffin, Scott E. Fraser, et David C. Chan. 2003. « Mitofusins Mfn1 and Mfn2 Coordinately Regulate Mitochondrial Fusion and Are Essential for Embryonic Development ». *The Journal of Cell Biology* 160 (2): 189-200. <https://doi.org/10.1083/jcb.200211046>.
- Chen, Jiawei, Jawahar L. Mehta, Nezam Haider, Xingjian Zhang, Jagat Narula, et Dayuan Li. 2004. « Role of Caspases in Ox-LDL-Induced Apoptotic Cascade in Human Coronary Artery Endothelial Cells ». *Circulation Research* 94 (3): 370-76. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000113782.07824.BE>.
- Chen, Le, Qizhi Gong, James P. Stice, et Anne A. Knowlton. 2009. « Mitochondrial OPA1, Apoptosis, and Heart Failure ». *Cardiovascular Research* 84 (1): 91-99. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp181>.
- Chen, Pei-Yu, Lingfeng Qin, Guangxin Li, Jose Malagon-Lopez, Zheng Wang, Sonia Bergaya, Sharvari Gujja, et al. 2020. « Smooth Muscle Cell Reprogramming in Aortic Aneurysms ». *Cell Stem Cell* 26 (4): 542-557.e11. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.013>.
- Chen, Shanshan, Yuanyuan Zhao, Huang Jin, Xiaoyu Qi, Jinrong He, Juan Huang, Yu Ding, et al. 2020. « TROVE2 Strengthens the Anti-Inflammatory Effect via Macrophage Polarization by Estrogen Induction in Abdominal Aortic Aneurysm ». *Life Sciences* 242 (février): 117207. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117207>.
- Chen, Shao-Wei, Shing-Hsien Chou, Ying-Chang Tung, Fu-Chih Hsiao, Chien-Te Ho, Yi-Hsin Chan, Victor Chien-Chia Wu, et al. 2021. « Expression and Role of Lumican in Acute Aortic Dissection: A Human and Mouse Study ». *PLoS One* 16 (7): e0255238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255238>.
- Chen, Shiyuan, Hu Chen, Chaowen Yu, Ran Lu, Tao Song, Xiaogao Wang, Wenbo Tang, et Yong Gao. 2019. « Long Noncoding RNA Myocardial Infarction Associated Transcript Promotes the Development of Thoracic Aortic by Targeting microRNA-145 via the PI3K/Akt Signaling Pathway ». *Journal of Cellular Biochemistry* 120 (9): 14405-13. <https://doi.org/10.1002/jcb.28695>.
- Chen, X., W. Li, H. Yoshida, S. Tsuchida, H. Nishimura, F. Takemoto, S. Okubo, A. Fogo, T. Matsusaka, et I. Ichikawa. 1997. « Targeting Deletion of Angiotensin Type 1B Receptor Gene in the Mouse ». *The American Journal of Physiology* 272 (3 Pt 2): F299-304. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1997.272.3.F299>.
- Chen, Yun, et Gerald W. Dorn. 2013. « PINK1-Phosphorylated Mitofusin 2 Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria ». *Science (New York, N.Y.)* 340 (6131): 471-75. <https://doi.org/10.1126/science.1231031>.
- Cheng, Jeeyun, Sara N. Koenig, Helena S. Kuivaniemi, Vidu Garg, et Chetan P. Hans. 2014. « Pharmacological Inhibitor of Notch Signaling Stabilizes the Progression of Small Abdominal Aortic Aneurysm in a Mouse Model ». *Journal of the American Heart Association* 3 (6): e001064. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001064>.
- Cheung, Katie, Munir Boodhwani, Kwan-Leung Chan, Luc Beauchesne, Alexander Dick, et Thais Coutinho. 2017. « Thoracic Aortic Aneurysm Growth: Role of Sex and Aneurysm Etiology ». *Journal of the American Heart Association* 6 (2): e003792. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003792>.
- Chiang, Hou-Yu, Vyacheslav A. Korshunov, Andrew Serour, Feng Shi, et Jane Sottile. 2009. « Fibronectin Is an Important Regulator of Flow-Induced Vascular Remodeling ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (7): 1074-79. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181081>.
- Chinnery, Patrick Francis, et Gavin Hudson. 2013. « Mitochondrial Genetics ». *British Medical Bulletin* 106 (1): 135-59. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldt017>.
- Chiou, A. C., B. Chiu, et W. H. Pearce. 2001. « Murine Aortic Aneurysm Produced by Periarterial Application of Calcium Chloride ». *The Journal of Surgical Research* 99 (2): 371-76. <https://doi.org/10.1006/jsr.2001.6207>.
- Chua, C. C., R. C. Hamdy, et B. H. Chua. 1998. « Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Angiotensin II in Rat Heart Endothelial Cells ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1401 (2): 187-94. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(97\)00129-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(97)00129-8).

- Ciborowski, Michal, Joanna Teul, Jose Luis Martin-Ventura, Jesús Egido, et Coral Barbas. 2012. « Metabolomics with LC-QTOF-MS Permits the Prediction of Disease Stage in Aortic Abdominal Aneurysm Based on Plasma Metabolic Fingerprint ». *PLoS One* 7 (2): e31982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031982>.
- Cipolat, Sara, Olga Martins de Brito, Barbara Dal Zilio, et Luca Scorrano. 2004. « OPA1 Requires Mitofusin 1 to Promote Mitochondrial Fusion ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (45): 15927-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407043101>.
- Cipolat, Sara, Tomasz Rudka, Dieter Hartmann, Veronica Costa, Lutgarde Serneels, Kathleen Craessaerts, Kristine Metzger, et al. 2006. « Mitochondrial Rhomboid PARL Regulates Cytochrome c Release during Apoptosis via OPA1-Dependent Cristae Remodeling ». *Cell* 126 (1): 163-75. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.021>.
- Clément, Marc, Joel Chappell, Juliette Raffort, Fabien Lareyre, Marie Vandestienne, Annabel L. Taylor, Alison Finigan, et al. 2019. « Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity and Autophagy in Dissecting Aortic Aneurysms ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39 (6): 1149-59. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311727>.
- Clement, Marc, Kevin Guedj, Francesco Andreatta, Marion Morvan, Laetitia Bey, Jamila Khallou-Laschet, Anh-Thu Gaston, et al. 2015. « Control of the T Follicular Helper-Germinal Center B-Cell Axis by CD8<sup>+</sup> Regulatory T Cells Limits Atherosclerosis and Tertiary Lymphoid Organ Development ». *Circulation* 131 (6): 560-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010988>.
- Clouse, W. Darrin, John W. Hallett, Hartzell V. Schaff, Peter C. Spittell, Charles M. Rowland, Duane M. Ilstrup, et L. Joseph Melton. 2004. « Acute Aortic Dissection: Population-Based Incidence Compared with Degenerative Aortic Aneurysm Rupture ». *Mayo Clinic Proceedings* 79 (2): 176-80. <https://doi.org/10.4065/79.2.176>.
- Cogliati, Sara, Enrique Calvo, Marta Loureiro, Adela M. Guaras, Rocio Nieto-Arellano, Carolina Garcia-Poyatos, Iakes Ezkurdia, Nadia Mercader, Jesús Vázquez, et José Antonio Enriquez. 2016. « Mechanism of Super-Assembly of Respiratory Complexes III and IV ». *Nature* 539 (7630): 579-82. <https://doi.org/10.1038/nature20157>.
- Cogliati, Sara, Jose A. Enriquez, et Luca Scorrano. 2016. « Mitochondrial Cristae: Where Beauty Meets Functionality ». *Trends in Biochemical Sciences* 41 (3): 261-73. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.01.001>.
- Collins, M. J., M. Bersi, E. Wilson, et J. D. Humphrey. 2011. « Mechanical Properties of Suprarenal and Infrarenal Abdominal Aorta: Implications for Mouse Models of Aneurysms ». *Medical Engineering & Physics* 33 (10): 1262-69. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.06.003>.
- Coloff, Jonathan L., J. Patrick Murphy, Craig R. Braun, Isaac S. Harris, Laura M. Shelton, Kenjiro Kami, Steven P. Gygi, Laura M. Selfors, et Joan S. Brugge. 2016. « Differential Glutamate Metabolism in Proliferating and Quiescent Mammary Epithelial Cells ». *Cell Metabolism* 23 (5): 867-80. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.03.016>.
- Combs, Michelle D., Russell H. Knutsen, Thomas J. Broekelmann, Holly M. Toennies, Thomas J. Brett, Chantel A. Miller, Daniel L. Kober, et al. 2013. « Microfibril-Associated Glycoprotein 2 (MAGP2) Loss of Function Has Pleiotropic Effects in Vivo ». *The Journal of Biological Chemistry* 288 (40): 28869-80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.497727>.
- Cooper, Hannah A., Stephanie Cicaese, Kyle J. Preston, Tatsuo Kawai, Keisuke Okuno, Eric T. Choi, Shingo Kasahara, et al. 2021. « Targeting Mitochondrial Fission as a Potential Therapeutic for Abdominal Aortic Aneurysm ». *Cardiovascular Research* 117 (3): 971-82. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa133>.
- Cotrufo, Maurizio, Alessandro Della Corte, Luca S. De Santo, Cesare Quarto, Marisa De Feo, Gianpaolo Romano, Cristiano Amarelli, et al. 2005. « Different Patterns of Extracellular Matrix Protein Expression in the Convexity and the Concavity of the Dilated Aorta with Bicuspid Aortic Valve: Preliminary Results ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 130 (2): 504-11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.01.016>.
- Cribbs, J. Thomas, et Stefan Strack. 2007. « Reversible Phosphorylation of Drp1 by Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase and Calcineurin Regulates Mitochondrial Fission and Cell Death ». *EMBO Reports* 8 (10): 939-44. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401062>.
- Crowley, Steven D. 2014. « The Cooperative Roles of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Hypertension ». *Antioxidants & Redox Signaling* 20 (1): 102-20. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5258>.
- Crowley, Steven D., Campbell W. Frey, Samantha K. Gould, Robert Griffiths, Phillip Ruiz, James L. Burchette, David N. Howell, et al. 2008. « Stimulation of Lymphocyte Responses by Angiotensin II Promotes Kidney Injury in Hypertension ». *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 295 (2): F515-524. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00527.2007>.
- Crowther, M., S. Goodall, J. L. Jones, P. R. Bell, et M. M. Thompson. 2000. « Increased Matrix Metalloproteinase 2 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells Cultured from Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 32 (3): 575-83. <https://doi.org/10.1067/mva.2000.108010>.
- Cudd, A., et I. Fridovich. 1982. « Electrostatic Interactions in the Reaction Mechanism of Bovine Erythrocyte Superoxide Dismutase ». *The Journal of Biological Chemistry* 257 (19): 11443-47.
- Culley, Miranda K., et Stephen Y. Chan. 2018. « Mitochondrial Metabolism in Pulmonary Hypertension: Beyond Mountains There Are Mountains ». *The Journal of Clinical Investigation* 128 (9): 3704-15. <https://doi.org/10.1172/JCI120847>.
- Curci, J. A., S. Liao, M. D. Huffman, S. D. Shapiro, et R. W. Thompson. 1998. « Expression and Localization of Macrophage Elastase (Matrix Metalloproteinase-12) in Abdominal Aortic Aneurysms ». *The Journal of Clinical Investigation* 102 (11): 1900-1910. <https://doi.org/10.1172/JCI2182>.
- Curci, J. A., D. Mao, D. G. Bohner, B. T. Allen, B. G. Rubin, J. M. Reilly, G. A. Sicard, et R. W. Thompson. 2000. « Preoperative Treatment with Doxycycline Reduces Aortic Wall Expression and Activation of Matrix Metalloproteinases in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 31 (2): 325-42. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(00\)90163-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(00)90163-0).
- Dai, Dao-Fu, Tony Chen, Hazel Szeto, Madeline Nieves-Cintrón, Vassily Kutyavin, Luis F. Santana, et Peter S. Rabinovitch. 2011. « Mitochondrial Targeted Antioxidant Peptide Ameliorates Hypertensive Cardiomyopathy ». *Journal of the American College of Cardiology* 58 (1): 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.044>.
- Dai, Jianping, Stéphanie Michineau, Grégory Franck, Pascal Desgranges, Jean-Pierre Becquemin, Marianne Gervais, et Eric Allaire. 2011. « Long Term Stabilization of Expanding Aortic Aneurysms by a Short Course of Cyclosporine A through Transforming Growth Factor-Beta Induction ». *PLoS One* 6 (12): e28903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028903>.
- Dai, Q., M. Xu, M. Yao, et B. Sun. 2007. « Angiotensin AT1 Receptor Antagonists Exert Anti-Inflammatory Effects in Spontaneously Hypertensive Rats ». *British Journal of Pharmacology* 152 (7): 1042-48. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707454>.
- Daiber, Andreas. 2010. « Redox Signaling (Cross-Talk) from and to Mitochondria Involves Mitochondrial Pores and Reactive Oxygen Species ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1797 (6-7): 897-906. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2010.01.032>.
- Dale, Matthew A., Wanfen Xiong, Jeffrey S. Carson, Melissa K. Suh, Andrew D. Karpisek, Trevor M. Meisinger, George P. Casale, et B. Timothy Baxter. 2016. « Elastin-Derived Peptides Promote Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Modulating M1/M2 Macrophage Polarization ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 196 (11): 4536-43. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502454>.



- Dalton, M. L., P. F. Gadson, R. W. Wrenn, et T. H. Rosenquist. 1997. « Homocysteine Signal Cascade: Production of Phospholipids, Activation of Protein Kinase C, and the Induction of c-Fos and c-Myb in Smooth Muscle Cells ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 11 (8): 703-11. <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.8.9240971>.
- Daugherty, A., M. W. Manning, et L. A. Cassis. 2000. « Angiotensin II Promotes Atherosclerotic Lesions and Aneurysms in Apolipoprotein E-Deficient Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 105 (11): 1605-12. <https://doi.org/10.1172/JCI17818>.
- . 2001. « Antagonism of AT2 Receptors Augments Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms and Atherosclerosis ». *British Journal of Pharmacology* 134 (4): 865-70. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704331>.
- Daugherty, Alan, Lisa A. Cassis, et Hong Lu. 2011. « Complex Pathologies of Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Zhejiang University. Science. B* 12 (8): 624-28. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1101002>.
- Daugherty, Alan, Zheyang Chen, Hisashi Sawada, Debra L. Rateri, et Mary B. Sheppard. 2017. « Transforming Growth Factor- $\beta$  in Thoracic Aortic Aneurysms: Good, Bad, or Irrelevant? » *Journal of the American Heart Association* 6 (1): e005221. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005221>.
- Daugherty, Alan, Debra L. Rateri, Israel F. Charo, A. Phillip Owens, Deborah A. Howatt, et Lisa A. Cassis. 2010. « Angiotensin II Infusion Promotes Ascending Aortic Aneurysms: Attenuation by CCR2 Deficiency in apoE<sup>-/-</sup> Mice ». *Clinical Science* 118 (11): 681-89. <https://doi.org/10.1042/CS20090372>.
- Daum, Bertram, Andreas Walter, Angelika Horst, Heinz D. Osiewacz, et Werner Kühlbrandt. 2013. « Age-Dependent Dissociation of ATP Synthase Dimers and Loss of Inner-Membrane Cristae in Mitochondria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (38): 15301-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305462110>.
- Davies, Ryan R., Lee J. Goldstein, Michael A. Coady, Shawn L. Tittle, John A. Rizzo, Gary S. Kopf, et John A. Elefteriades. 2002. « Yearly Rupture or Dissection Rates for Thoracic Aortic Aneurysms: Simple Prediction Based on Size ». *The Annals of Thoracic Surgery* 73 (1): 17-27; discussion 27-28. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03236-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03236-2).
- Davies, Vanessa J., Andrew J. Hollins, Malgorzata J. Piechota, Wanfen Yip, Jennifer R. Davies, Kathryn E. White, Phillip P. Nicols, Michael E. Boulton, et Marcela Votruba. 2007. « Opa1 Deficiency in a Mouse Model of Autosomal Dominant Optic Atrophy Impairs Mitochondrial Morphology, Optic Nerve Structure and Visual Function ». *Human Molecular Genetics* 16 (11): 1307-18. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm079>.
- Davis, Frank M., Debra L. Rateri, Anju Balakrishnan, Deborah A. Howatt, Dudley K. Strickland, Selen C. Muratoglu, Christopher M. Haggerty, Brandon K. Fornwalt, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2015. « Smooth Muscle Cell Deletion of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 Augments Angiotensin II-Induced Superior Mesenteric Arterial and Ascending Aortic Aneurysms ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (1): 155-62. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304683>.
- Davis-Dusenbery, Brandi N., Mun Chun Chan, Kelsey E. Reno, Alexandra S. Weisman, Matthew D. Layne, Giorgio Lagna, et Akiko Hata. 2011. « Down-Regulation of Kruppel-like Factor-4 (KLF4) by microRNA-143/145 Is Critical for Modulation of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype by Transforming Growth Factor-Beta and Bone Morphogenetic Protein 4 ». *The Journal of Biological Chemistry* 286 (32): 28097-110. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.236950>.
- De Mey, Jo G. R., Paul M. Schiffers, Rob H. P. Hilgers, et Marijke M. W. Sanders. 2005. « Toward Functional Genomics of Flow-Induced Outward Remodeling of Resistance Arteries ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 288 (3): H1022-1027. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00800.2004>.
- Deas, Emma, Helene Plun-Favreau, Sonia Gandhi, Howard Desmond, Svend Kjaer, Samantha H. Y. Loh, Alan E. M. Renton, et al. 2011. « PINK1 Cleavage at Position A103 by the Mitochondrial Protease PARL ». *Human Molecular Genetics* 20 (5): 867-79. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq526>.
- DeBakey, M. E., G. M. Lawrie, et D. H. Glaeser. 1985. « Patterns of Atherosclerosis and Their Surgical Significance ». *Annals of Surgery* 201 (2): 115-31. <https://doi.org/10.1097/0000658-198502000-00001>.
- DeBerardinis, R. J., et T. Cheng. 2010. « Q's next: The Diverse Functions of Glutamine in Metabolism, Cell Biology and Cancer ». *Oncogene* 29 (3): 313-24. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.358>.
- Dedkova, Elena N., Xiang Ji, Stephen L. Lipsius, et Lothar A. Blatter. 2004. « Mitochondrial Calcium Uptake Stimulates Nitric Oxide Production in Mitochondria of Bovine Vascular Endothelial Cells ». *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 286 (2): C406-415. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00155.2003>.
- Defesche, Joep C. 2004. « Low-Density Lipoprotein Receptor--Its Structure, Function, and Mutations ». *Seminars in Vascular Medicine* 4 (1): 5-11. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822993>.
- Delbosc, Sandrine, Devy Diallo, Tiphaine Dejouvencel, Zohra Lamiral, Liliane Louedec, Jose-Luis Martin-Ventura, Patrick Rossignol, Guy Leseche, Jean-Baptiste Michel, et Olivier Meilhac. 2013. « Impaired High-Density Lipoprotein Anti-Oxidant Capacity in Human Abdominal Aortic Aneurysm ». *Cardiovascular Research* 100 (2): 307-15. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt194>.
- Delettre, C., G. Lenaers, J. M. Griffoin, N. Gigarel, C. Lorenzo, P. Belenguer, L. Pelloquin, et al. 2000. « Nuclear Gene OPA1, Encoding a Mitochondrial Dynamin-Related Protein, Is Mutated in Dominant Optic Atrophy ». *Nature Genetics* 26 (2): 207-10. <https://doi.org/10.1038/79936>.
- Della Corte, Alessandro, Cesare Quarto, Ciro Bancone, Clotilde Castaldo, Franca Di Meglio, Daria Nurzynska, Luca S. De Santo, et al. 2008. « Spatiotemporal Patterns of Smooth Muscle Cell Changes in Ascending Aortic Dilatation with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valve Stenosis: Focus on Cell-Matrix Signaling ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 135 (1): 8-18. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.009>.
- Denton, Richard M. 2009. « Regulation of Mitochondrial Dehydrogenases by Calcium Ions ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1787 (11): 1309-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbabo.2009.01.005>.
- Depuydt, Marie A. C., Koen H. M. Prange, Lotte Slenders, Tiit Örd, Danny Elbersen, Arjan Boltjes, Saskia C. A. de Jager, et al. 2020. « Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics ». *Circulation Research* 127 (11): 1437-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316770>.
- Détaint, Delphine, Laurence Faivre, Gwenaëlle Collod-Beroud, Anne H. Child, Bart L. Loeys, Christine Binquet, Elodie Gautier, et al. 2010. « Cardiovascular Manifestations in Men and Women Carrying a FBN1 Mutation ». *European Heart Journal* 31 (18): 2223-29. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq258>.
- DiDonato, Joseph A., Ying Huang, Kulwant S. Aulak, Orli Even-Or, Gary Gerstenecker, Valentin Gogonea, Yuping Wu, et al. 2013. « Function and Distribution of Apolipoprotein A1 in the Artery Wall Are Markedly Distinct from Those in Plasma ». *Circulation* 128 (15): 1644-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002624>.
- Dietschy, J. M. 1984. « Regulation of Cholesterol Metabolism in Man and in Other Species ». *Klinische Wochenschrift* 62 (8): 338-45. <https://doi.org/10.1007/BF01716251>.
- Dikalov, Sergey I., et Anna E. Dikalova. 2019. « Crosstalk Between Mitochondrial Hyperacetylation and Oxidative Stress in Vascular Dysfunction and Hypertension ». *Antioxidants & Redox Signaling* 31 (10): 710-21. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7632>.

- Dikalova, Anna E., Alfiya T. Bikineyeva, Klaudia Budzyn, Rafal R. Nazarewicz, Louise McCann, William Lewis, David G. Harrison, et Sergey I. Dikalov. 2010. « Therapeutic Targeting of Mitochondrial Superoxide in Hypertension ». *Circulation Research* 107 (1): 106-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.214601>.
- Dikalova, Anna E., Hana A. Itani, Rafal R. Nazarewicz, William G. McMaster, Charles R. Flynn, Roman Uzhachenko, Joshua P. Fessel, Jorge L. Gamboa, David G. Harrison, et Sergey I. Dikalov. 2017. « Sirt3 Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension ». *Circulation Research* 121 (5): 564-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310933>.
- Dikalova, Anna E., Arvind Pandey, Liang Xiao, Liaisan Arslanbaeva, Tatiana Sidorova, Marcos G. Lopez, Frederic T. Billings, et al. 2020. « Mitochondrial Deacetylase Sirt3 Reduces Vascular Dysfunction and Hypertension While Sirt3 Depletion in Essential Hypertension Is Linked to Vascular Inflammation and Oxidative Stress ». *Circulation Research* 126 (4): 439-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315767>.
- Diwan, Abhinav, Maikre Krenz, Faisal M. Syed, Janaka Wansapura, Xiaoping Ren, Andrew G. Koesters, Hairong Li, et al. 2007. « Inhibition of Ischemic Cardiomyocyte Apoptosis through Targeted Ablation of Bnip3 Restrains Postinfarction Remodeling in Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 117 (10): 2825-33. <https://doi.org/10.1172/JCI32490>.
- Dobnikar, Lina, Annabel L. Taylor, Joel Chappell, Phoebe Oldach, Jennifer L. Harman, Erin Oerton, Elaine Dzierzak, Martin R. Bennett, Mikhail Spivakov, et Helle F. Jørgensen. 2018. « Disease-Relevant Transcriptional Signatures Identified in Individual Smooth Muscle Cells from Healthy Mouse Vessels ». *Nature Communications* 9 (1): 4567. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06891-x>.
- Dobrin, P. B., W. H. Baker, et W. C. Gley. 1984. « Elastolytic and Collagenolytic Studies of Arteries. Implications for the Mechanical Properties of Aneurysms ». *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 119 (4): 405-9. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1984.01390160041009>.
- Doppler, Christian, Kathrin Arnhard, Julia Dumfarth, Katharina Heinz, Barbara Messner, Christian Stern, Therese Koal, et al. 2017. « Metabolomic Profiling of Ascending Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections - Implications for Pathophysiology and Biomarker Discovery ». *PLoS One* 12 (5): e0176727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176727>.
- Drummond, Grant R., Stavros Selemidis, Kathy K. Griendling, et Christopher G. Sobey. 2011. « Combating Oxidative Stress in Vascular Disease: NADPH Oxidases as Therapeutic Targets ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 10 (6): 453-71. <https://doi.org/10.1038/nrd3403>.
- Ducker, Gregory S., et Joshua D. Rabinowitz. 2017. « One-Carbon Metabolism in Health and Disease ». *Cell Metabolism* 25 (1): 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>.
- Dupuis, Loren E., E. Lockett Nelson, Brittany Hozik, Sarah C. Porto, Alexandra Rogers-DeCotes, Amanda Fosang, et Christine B. Kern. 2019. « Adamts5<sup>-/-</sup> Mice Exhibit Altered Aggrecan Proteolytic Profiles That Correlate With Ascending Aortic Anomalies ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39 (10): 2067-81. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313077>.
- Duque Lasio, Maria Laura, et Beth A. Kozel. 2018. « Elastin-Driven Genetic Diseases ». *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 71-72 (octobre): 144-60. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.021>.
- Durham, Andrew L., Mei Y. Speer, Marta Scatena, Cecilia M. Giachelli, et Catherine M. Shanahan. 2018. « Role of Smooth Muscle Cells in Vascular Calcification: Implications in Atherosclerosis and Arterial Stiffness ». *Cardiovascular Research* 114 (4): 590-600. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010>.
- D'Urso, Mirko, et Nicholas A. Kurniawan. 2020. « Mechanical and Physical Regulation of Fibroblast-Myofibroblast Transition: From Cellular Mechanoreponse to Tissue Pathology ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 8: 609653. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.609653>.
- Elustondo, Pia, Laura A. Martin, et Barbara Karten. 2017. « Mitochondrial Cholesterol Import ». *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* 1862 (1): 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.08.012>.
- Enriquez, J. A., J. Cabezas-Herrera, M. P. Bayona-Bafaluy, et G. Attardi. 2000. « Very Rare Complementation between Mitochondria Carrying Different Mitochondrial DNA Mutations Points to Intrinsic Genetic Autonomy of the Organelles in Cultured Human Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 275 (15): 11207-15. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.15.11207>.
- Erbel, Raimund, Victor Aboyans, Catherine Boileau, Eduardo Bossone, Roberto Di Bartolomeo, Holger Eggebrecht, Arturo Evangelista, et al. 2014. « 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) ». *European Heart Journal* 35 (41): 2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>.
- Ernst, C. B. 1993. « Abdominal Aortic Aneurysm ». *The New England Journal of Medicine* 328 (16): 1167-72. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304223281607>.
- Eskandari, Mark K., Joseph D. Vijungco, Amy Flores, Jayme Borensztajn, Vera Shively, et William H. Pearce. 2005. « Enhanced Abdominal Aortic Aneurysm in TIMP-1-Deficient Mice ». *The Journal of Surgical Research* 123 (2): 289-93. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.07.247>.
- Esteban-Martínez, Lorena, Elena Sierra-Filardi, Rebeca S. McGreal, María Salazar-Roa, Guillermo Mariño, Esther Seco, Sylvère Durand, et al. 2017. « Programmed Mitophagy Is Essential for the Glycolytic Switch during Cell Differentiation ». *The EMBO Journal* 36 (12): 1688-1706. <https://doi.org/10.15252/embj.201695916>.
- Eura, Yuka, Naotada Ishihara, Toshihiko Oka, et Katsuyoshi Mihara. 2006. « Identification of a Novel Protein That Regulates Mitochondrial Fusion by Modulating Mitofusin (Mfn) Protein Function ». *Journal of Cell Science* 119 (Pt 23): 4913-25. <https://doi.org/10.1242/jcs.03253>.
- Farrell, Kurt, Phillip Simmers, Gautam Mahajan, Ludovic Boytard, Andrew Camardo, Jyotsna Joshi, Anand Ramamurthi, Florence Pinet, et Chandrasekhar R. Kothapalli. 2019. « Alterations in Phenotype and Gene Expression of Adult Human Aneurysmal Smooth Muscle Cells by Exogenous Nitric Oxide ». *Experimental Cell Research* 384 (1): 111589. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111589>.
- Fashandi, Anna Z., Michael Spinosa, Morgan Salmon, Gang Su, William Montgomery, Alexis Mast, Guanyi Lu, et al. 2020. « Female Mice Exhibit Abdominal Aortic Aneurysm Protection in an Established Rupture Model ». *Journal of Surgical Research* 247 (mars): 387-96. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.004>.
- Fava, Marika, Javier Barallobre-Barreiro, Ursula Mayr, Ruifang Lu, Athanasios Didangelos, Ferheen Baig, Marc Lynch, et al. 2018. « Role of ADAMTS-5 in Aortic Dilatation and Extracellular Matrix Remodeling ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38 (7): 1537-48. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310562>.
- Feige, Jérôme N., Marie Lagouge, Carles Canto, Axelle Strehle, Sander M. Houten, Jill C. Milne, Philip D. Lambert, Chikage Matak, Peter J. Elliott, et Johan Auwerx. 2008. « Specific SIRT1 Activation Mimics Low Energy Levels and Protects against Diet-Induced Metabolic Disorders by Enhancing Fat Oxidation ». *Cell Metabolism* 8 (5): 347-58. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.017>.

- Ferguson, Craig D., Paula Clancy, Bernard Bourke, Philip J. Walker, Anthony Dear, Tim Buckenham, Paul Norman, et Jonathan Golledge. 2010. « Association of Statin Prescription with Small Abdominal Aortic Aneurysm Progression ». *American Heart Journal* 159 (2): 307-13. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.11.016>.
- Ferroni, P., S. Basili, V. Paoletti, et G. Davì. 2006. « Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Arterial Hypertension ». *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD* 16 (3): 222-33. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.11.012>.
- Folkesson, Maggie, Monsur Kazi, Chaoyong Zhu, Angela Silveira, Anne-Louise Hemdahl, Anders Hamsten, Ulf Hedin, Jesper Swedenborg, et Per Eriksson. 2007. « Presence of NGAL/MMP-9 Complexes in Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *Thrombosis and Haemostasis* 98 (2): 427-33.
- Folkesson, Maggie, Chunjun Li, Siw Frelbelius, Jesper Swedenborg, Dick Wågsäter, Kevin Jon Williams, Per Eriksson, Joy Roy, et Ming-Ling Liu. 2015. « Proteolytically Active ADAM10 and ADAM17 Carried on Membrane Microvesicles in Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *Thrombosis and Haemostasis* 114 (6): 1165-74. <https://doi.org/10.1160/TH14-10-0899>.
- Fontaine, Vincent, Marie-Paule Jacob, Xavier Houard, Patrick Rossignol, Didier Plissonnier, Eduardo Angles-Cano, et Jean-Baptiste Michel. 2002. « Involvement of the Mural Thrombus as a Site of Protease Release and Activation in Human Aortic Aneurysms ». *The American Journal of Pathology* 161 (5): 1701-10. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64447-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64447-1).
- Fontana, Gabriele A, et Hailey L Gahlon. 2020. « Mechanisms of Replication and Repair in Mitochondrial DNA Deletion Formation ». *Nucleic Acids Research* 48 (20): 11244-58. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa804>.
- Forte, Amalia, Alessandro Della Corte, Mario Grossi, Ciro Bancone, Ciro Maiello, Umberto Galderisi, et Marilena Cipollaro. 2013. « Differential Expression of Proteins Related to Smooth Muscle Cells and Myofibroblasts in Human Thoracic Aortic Aneurysm ». *Histology and Histopathology* 28 (6): 795-803. <https://doi.org/10.14670/HH-28.795>.
- Fortier, Catherine, et Mohsen Agharazii. 2016. « Arterial Stiffness Gradient ». *Pulse (Basel, Switzerland)* 3 (3-4): 159-66. <https://doi.org/10.1159/000438852>.
- Fox, Thomas D. 2012. « Mitochondrial Protein Synthesis, Import, and Assembly ». *Genetics* 192 (4): 1203-34. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.141267>.
- Frey, Helena, Nina Schroeder, Tina Manon-Jensen, Renato V. Iozzo, et Liliana Schaefer. 2013. « Biological Interplay between Proteoglycans and Their Innate Immune Receptors in Inflammation ». *The FEBS Journal* 280 (10): 2165-79. <https://doi.org/10.1111/febs.12145>.
- Frezza, Christian, Sara Cipolat, Olga Martins de Brito, Massimo Micaroni, Galina V. Beznoussenko, Tomasz Rudka, Davide Bartoli, et al. 2006. « OPA1 Controls Apoptotic Cristae Remodeling Independently from Mitochondrial Fusion ». *Cell* 126 (1): 177-89. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.025>.
- Friedman, Jonathan R., Laura L. Lackner, Matthew West, Jared R. DiBenedetto, Jodi Nunnari, et Gia K. Voeltz. 2011. « ER Tubules Mark Sites of Mitochondrial Division ». *Science (New York, N.Y.)* 334 (6054): 358-62. <https://doi.org/10.1126/science.1207385>.
- Frismantiene, Agne, Maria Philippova, Paul Erne, et Therese J. Resink. 2018. « Smooth Muscle Cell-Driven Vascular Diseases and Molecular Mechanisms of VSMC Plasticity ». *Cellular Signalling* 52 (décembre): 48-64. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.08.019>.
- Gabrielson, Marike, Emina Vorkapic, Maggie Folkesson, Martin Welander, Andreas Matussek, Jan Dimberg, Toste Länne, Josefín Skogberg, et Dick Wågsäter. 2016. « Altered PPAR $\gamma$  Coactivator-1 Alpha Expression in Abdominal Aortic Aneurysm: Possible Effects on Mitochondrial Biogenesis ». *Journal of Vascular Research* 53 (1-2): 17-26. <https://doi.org/10.1159/000446653>.
- Galis, Zorina S., et Jaikirshan J. Khatri. 2002. « Matrix Metalloproteinases in Vascular Remodeling and Atherogenesis: The Good, the Bad, and the Ugly ». *Circulation Research* 90 (3): 251-62.
- Gao, Jian, Kunlin Zhang, Yi Wang, Rui Guo, Hao Liu, Caixia Jia, Xiaoli Sun, et al. 2020. « A Machine Learning-Driven Study Indicates Emodin Improves Cardiac Hypertrophy by Modulation of Mitochondrial SIRT3 Signaling ». *Pharmacological Research* 155 (mai): 104739. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104739>.
- Gao, Jing, Tong Wei, Chenglin Huang, Mengwei Sun, et Weili Shen. 2020. « Sirtuin 3 Governs Autophagy-Dependent Glycolysis during Angiotensin II-Induced Endothelial-to-Mesenchymal Transition ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 34 (12): 16645-61. <https://doi.org/10.1096/fj.202001494R>.
- Gao, Ling, Kin L. Siu, Karel Chalupsky, Andrew Nguyen, Peng Chen, Neal L. Weintraub, Zorina Galis, et Hua Cai. 2012. « Role of Uncoupled Endothelial Nitric Oxide Synthase in Abdominal Aortic Aneurysm Formation: Treatment with Folic Acid ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 59 (1): 158-66. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181644>.
- Gao, Yanxiang, Zhizhi Wang, Jianqiao Zhao, Weiliang Sun, Jing Guo, Zufang Yang, Yimin Tu, Changan Yu, Lin Pan, et Jingang Zheng. 2019. « Involvement of B Cells in the Pathophysiology of  $\beta$ -Aminopropionitrile-Induced Thoracic Aortic Dissection in Mice ». *Experimental Animals* 68 (3): 331-39. <https://doi.org/10.1538/expanim.18-0170>.
- Gao, Yanxiang, Wenjing Wu, Changan Yu, Fangming Zhong, Geng Li, Wei Kong, et Jingang Zheng. 2016. « A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motif 1 (ADAMTS1) Expression Increases in Acute Aortic Dissection ». *Science China. Life Sciences* 59 (1): 59-67. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4959-4>.
- Gasc, J. M., S. Shanmugam, M. Sibony, et P. Corvol. 1994. « Tissue-Specific Expression of Type 1 Angiotensin II Receptor Subtypes. An In Situ Hybridization Study ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 24 (5): 531-37. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.5.531>.
- Gavish, Lilach, Dan Gilon, Ronen Beeri, Ayelet Zuckerman, Dean Nachman, et S. David Gertz. 2021. « Photobiomodulation and Estrogen Stabilize Mitochondrial Membrane Potential in Angiotensin- II Challenged Porcine Aortic Smooth Muscle Cells ». *Journal of Biophotonics* 14 (1). <https://doi.org/10.1002/jbio.202000329>.
- Gawłowski, Thomas, Jorge Suarez, Brian Scott, Moises Torres-Gonzalez, Hong Wang, Raphaela Schwappacher, Xuemei Han, John R. Yates, Masahiko Hoshijima, et Wolfgang Dillmann. 2012. « Modulation of Dynamin-Related Protein 1 (DRP1) Function by Increased O-Linked- $\beta$ -N-Acetylglucosamine Modification (O-GlcNAc) in Cardiac Myocytes ». *The Journal of Biological Chemistry* 287 (35): 30024-34. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.390682>.
- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. 2016. « Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 79 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 ». *Lancet (London, England)* 388 (10053): 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Germain, Dominique P. 2007. « Ehlers-Danlos Syndrome Type IV ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2 (juillet): 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-32>.
- Gertz, S. D., A. Kurgan, et D. Eisenberg. 1988. « Aneurysm of the Rabbit Common Carotid Artery Induced by Periarterial Application of Calcium Chloride in Vivo ». *The Journal of Clinical Investigation* 81 (3): 649-56. <https://doi.org/10.1172/JCI113368>.
- Gibbons, G. H., et V. J. Dzau. 1994. « The Emerging Concept of Vascular Remodeling ». *The New England Journal of Medicine* 330 (20): 1431-38. <https://doi.org/10.1056/NEJM199405193302008>.
- Gibson, M. A., J. L. Hughes, J. C. Fanning, et E. G. Cleary. 1986. « The Major Antigen of Elastin-Associated Microfibrils Is a 31-kDa Glycoprotein ». *The Journal of Biological Chemistry* 261 (24): 11429-36.



- Giles, R. E., H. Blanc, H. M. Cann, et D. C. Wallace. 1980. « Maternal Inheritance of Human Mitochondrial DNA ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 77 (11): 6715-19. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.11.6715>.
- Gimpl, G., K. Burger, et F. Fahrenholz. 1997. « Cholesterol as Modulator of Receptor Function ». *Biochemistry* 36 (36): 10959-74. <https://doi.org/10.1021/bi963138w>.
- Giorgi, Carlotta, Saverio Marchi, Ines C. M. Simoes, Ziyu Ren, Giampaolo Morciano, Mariasole Perrone, Paulina Patalas-Krawczyk, et al. 2018. « Mitochondria and Reactive Oxygen Species in Aging and Age-Related Diseases ». *International Review of Cell and Molecular Biology* 340: 209-344. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.006>.
- Glerum, D. M., D. Claeys, W. Mertens, et A. Azzi. 1990. « The Tricarboxylate Carrier from Rat Liver Mitochondria. Purification, Reconstitution and Kinetic Characterization ». *European Journal of Biochemistry* 194 (2): 681-84. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1990.tb15668.x>.
- Goliopoulou, Athina, Evangelos Oikonomou, Alexis Antonopoulos, Nikolaos Koumallos, Maria Gazouli, Panagiotis Theofilis, Vasiliki-Chara Mystakidi, et al. 2022. « Expression of Tissue microRNAs in Ascending Aortic Aneurysms and Dissections ». *Angiology*, mai, 33197221098295. <https://doi.org/10.1177/00033197221098295>.
- Golledge, Jonathan. 2019. « Abdominal Aortic Aneurysm: Update on Pathogenesis and Medical Treatments ». *Nature Reviews. Cardiology* 16 (4): 225-42. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0114-9>.
- Gomes, Ligia C., Giulietta Di Benedetto, et Luca Scorrano. 2011. « During Autophagy Mitochondria Elongate, Are Spared from Degradation and Sustain Cell Viability ». *Nature Cell Biology* 13 (5): 589-98. <https://doi.org/10.1038/ncb2220>.
- Gorman, Gráinne S., Patrick F. Chinnery, Salvatore DiMauro, Michio Hirano, Yasutoshi Koga, Robert McFarland, Anu Suomalainen, David R. Thorburn, Massimo Zeviani, et Douglass M. Turnbull. 2016. « Mitochondrial Diseases ». *Nature Reviews. Disease Primers* 2 (octobre): 16080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>.
- Grabowska, Wioleta, Ewa Sikora, et Anna Bielak-Zmijewska. 2017. « Sirtuins, a Promising Target in Slowing down the Ageing Process ». *Biogerontology* 18 (4): 447-76. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>.
- Greene, Andrew W., Karl Grenier, Miguel A. Aguilera, Stephanie Muike, Rasoul Farazifard, M. Emdadul Haque, Heidi M. McBride, David S. Park, et Edward A. Fon. 2012. « Mitochondrial Processing Peptidase Regulates PINK1 Processing, Import and Parkin Recruitment ». *EMBO Reports* 13 (4): 378-85. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.14>.
- Griendling, K. K., B. Lassègue, et R. W. Alexander. 1996. « Angiotensin Receptors and Their Therapeutic Implications ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 36: 281-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.36.040196.001433>.
- Griendling, K. K., D. Sorescu, et M. Ushio-Fukai. 2000. « NAD(P)H Oxidase: Role in Cardiovascular Biology and Disease ». *Circulation Research* 86 (5): 494-501. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.494>.
- Griparic, Lorena, Takayuki Kanazawa, et Alexander M. van der Blik. 2007. « Regulation of the Mitochondrial Dynamin-like Protein Opa1 by Proteolytic Cleavage ». *The Journal of Cell Biology* 178 (5): 757-64. <https://doi.org/10.1083/jcb.200704112>.
- Grootenboer, N., J. L. Bosch, J. M. Hendriks, et M. R. H. M. van Sambeek. 2009. « Epidemiology, Aetiology, Risk of Rupture and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Does Sex Matter? ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 38 (3): 278-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.05.004>.
- Gu, Guorong, Weizhong Cheng, Chenling Yao, Jun Yin, Chaoyang Tong, Andrew Rao, Lawrence Yen, Matthew Ku, et Jianyu Rao. 2011. « Quantitative Proteomics Analysis by Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation Identified Lumican as a Potential Marker for Acute Aortic Dissection ». *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2011: 920763. <https://doi.org/10.1155/2011/920763>.
- Guo, Dong-chuan, Ellen S. Regalado, Limin Gong, Xueyan Duan, Regie Lyn P. Santos-Cortez, Pauline Arnaud, Zhao Ren, et al. 2016. « LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections ». *Circulation Research* 118 (6): 928-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307130>.
- Guo, Jingjing, Zhu Wang, Ming Xue, Lei Mi, Mengpeng Zhao, Chao Ma, Jian Wu, et Xinqiang Han. 2021. « Metformin Protects against Abdominal Aortic Aneurysm by Atg7-Induced Autophagy ». *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wrocław Medical University*, octobre. <https://doi.org/10.17219/acem/142026>.
- Guo, X., Q. Chang, H. Pei, X. Sun, X. Qian, C. Tian, et H. Lin. 2017. « Long Non-Coding RNA-mRNA Correlation Analysis Reveals the Potential Role of HOTAIR in Pathogenesis of Sporadic Thoracic Aortic Aneurysm ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 54 (3): 303-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.010>.
- Gurung, Rijan, Andrew Mark Choong, Chin Cheng Woo, Roger Foo, et Vitaly Sorokin. 2020. « Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation in Abdominal Aortic Aneurysm ». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (17): 6334. <https://doi.org/10.3390/ijms21176334>.
- Gustafsson, Åsa B., et Gerald W. Dorn. 2019. « Evolving and Expanding the Roles of Mitophagy as a Homeostatic and Pathogenic Process ». *Physiological Reviews* 99 (1): 853-92. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2018>.
- Gustafsson, Claes M., Maria Falkenberg, et Nils-Göran Larsson. 2016. « Maintenance and Expression of Mammalian Mitochondrial DNA ». *Annual Review of Biochemistry* 85 (juin): 133-60. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014402>.
- Gutierrez, Paulo Sampaio, Mário Luiz Marques Piubelli, Kalil Georgetto Naal, Ricardo Ribeiro Dias, et Luciano Figueiredo Borges. 2020. « Mitochondria in Aneurysms and Dissections of the Human Ascending Aorta ». *Cardiovascular Pathology* 47 (juillet): 107207. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107207>.
- Guyenet, Patrice G. 2006. « The Sympathetic Control of Blood Pressure ». *Nature Reviews. Neuroscience* 7 (5): 335-46. <https://doi.org/10.1038/nrn1902>.
- Guzik, Tomasz J., Nyssa E. Hoch, Kathryn A. Brown, Louise A. McCann, Ayaz Rahman, Sergey Dikalov, Jorg Goronzy, Cornelia Weyand, et David G. Harrison. 2007. « Role of the T Cell in the Genesis of Angiotensin II Induced Hypertension and Vascular Dysfunction ». *The Journal of Experimental Medicine* 204 (10): 2449-60. <https://doi.org/10.1084/jem.20070657>.
- Hadi, Tarik, Ludovic Boytard, Michele Silvestro, Dornazadat Alebrahim, Samson Jacob, Jordyn Feinstein, Krista Barone, et al. 2018. « Macrophage-Derived Netrin-1 Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Activating MMP3 in Vascular Smooth Muscle Cells ». *Nature Communications* 9 (1): 5022. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07495-1>.
- Hagan, P. G., C. A. Nienaber, E. M. Isselbacher, D. Bruckman, D. J. Karavite, P. L. Russman, A. Evangelista, et al. 2000. « The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New Insights into an Old Disease ». *JAMA* 283 (7): 897-903. <https://doi.org/10.1001/jama.283.7.897>.
- Haileselassie, Bereketab, Riddhita Mukherjee, Amit U. Joshi, Brooke A. Napier, Liliana M. Massis, Nicolai Patrick Ostberg, Bruno B. Queliconi, Denise Monack, Daniel Bernstein, et Daria Mochly-Rosen. 2019. « Drp1/Fis1 Interaction Mediates Mitochondrial Dysfunction in Septic Cardiomyopathy ». *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 130 (mai): 160-69. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2019.04.006>.

- Hamacher-Brady, A., N. R. Brady, S. E. Logue, M. R. Sayen, M. Jinno, L. A. Kirshenbaum, R. A. Gottlieb, et A. B. Gustafsson. 2007. « Response to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Involves Bnip3 and Autophagy ». *Cell Death and Differentiation* 14 (1): 146-57. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401936>.
- Han, Lu, Lu Dai, Yuan-Fei Zhao, Hai-Yang Li, Ou Liu, Feng Lan, Wen-Jian Jiang, et Hong-Jia Zhang. 2018. « CD40L Promotes Development of Acute Aortic Dissection via Induction of Inflammation and Impairment of Endothelial Cell Function ». *Aging* 10 (3): 371-85. <https://doi.org/10.18632/aging.101394>.
- Han, Xiao-Jian, Yun-Fei Lu, Shun-Ai Li, Taku Kaitusaka, Yasufumi Sato, Kazuhito Tomizawa, Angus C. Nairn, Kohji Takei, Hideki Matsui, et Masayuki Matsushita. 2008. « CaM Kinase I Alpha-Induced Phosphorylation of Drp1 Regulates Mitochondrial Morphology ». *The Journal of Cell Biology* 182 (3): 573-85. <https://doi.org/10.1083/jcb.200802164>.
- Hance, Kirk A., Monika Tataria, Scott J. Ziporin, Jason K. Lee, et Robert W. Thompson. 2002. « Monocyte Chemotactic Activity in Human Abdominal Aortic Aneurysms: Role of Elastin Degradation Peptides and the 67-kD Cell Surface Elastin Receptor ». *Journal of Vascular Surgery* 35 (2): 254-61. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.120382>.
- Harmon, Andrew W., et Atsushi Nakano. 2013. « Nkx2-5 Lineage Tracing Visualizes the Distribution of Second Heart Field-Derived Aortic Smooth Muscle ». *Genesis (New York, N.Y.: 2000)* 51 (12): 862-69. <https://doi.org/10.1002/dvg.22721>.
- Hassoun, E. A., F. Li, A. Abushaban, et S. J. Stohs. 2001. « Production of Superoxide Anion, Lipid Peroxidation and DNA Damage in the Hepatic and Brain Tissues of Rats after Subchronic Exposure to Mixtures of TCDD and Its Congeners ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 21 (3): 211-19. <https://doi.org/10.1002/jat.744>.
- Haun, Florian, Tomohiro Nakamura, Alicia D. Shiu, Dong-Hyung Cho, Taiji Tsunemi, Emily A. Holland, Albert R. La Spada, et Stuart A. Lipton. 2013. « S-Nitrosylation of Dynamin-Related Protein 1 Mediates Mutant Huntingtin-Induced Mitochondrial Fragmentation and Neuronal Injury in Huntington's Disease ». *Antioxidants & Redox Signaling* 19 (11): 1173-84. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4928>.
- He, Ping, Zhuoming Li, Zhongbao Yue, Hui Gao, Guoshuai Feng, Panxia Wang, Yi Huang, et al. 2018. « SIRT3 Prevents Angiotensin II-Induced Renal Tubular Epithelial-Mesenchymal Transition by Ameliorating Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction ». *Molecular and Cellular Endocrinology* 460 (janvier): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.04.027>.
- He, Xiang, Shifei Wang, Mengsha Li, Lintao Zhong, Hao Zheng, Yili Sun, Yanxian Lai, et al. 2019. « Long Noncoding RNA GAS5 Induces Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Promoting Smooth Muscle Apoptosis ». *Theranostics* 9 (19): 5558-76. <https://doi.org/10.7150/thno.34463>.
- Henriques, Tracy A., Jing Huang, Susan S. D'Souza, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2004. « Orchidectomy, but Not Ovariectomy, Regulates Angiotensin II-Induced Vascular Diseases in Apolipoprotein E-Deficient Mice ». *Endocrinology* 145 (8): 3866-72. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1615>.
- Henriques, Tracy, Xuan Zhang, Frederique B. Yiannikouris, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2008. « Androgen Increases AT1a Receptor Expression in Abdominal Aortas to Promote Angiotensin II-Induced AAAs in Apolipoprotein E-Deficient Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28 (7): 1251-56. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.160382>.
- Heo, Jin-Mi, Alban Ordureau, Joao A. Paulo, Jesse Rinehart, et J. Wade Harper. 2015. « The PINK1-PARKIN Mitochondrial Ubiquitylation Pathway Drives a Program of OPTN/NDP52 Recruitment and TBK1 Activation to Promote Mitophagy ». *Molecular Cell* 60 (1): 7-20. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.016>.
- Herzig, Sébastien, Etienne Raemy, Sylvie Montessuit, Jean-Luc Veuthey, Nicola Zamboni, Benedikt Westermann, Edmund R. S. Kunji, et Jean-Claude Martinou. 2012. « Identification and Functional Expression of the Mitochondrial Pyruvate Carrier ». *Science (New York, N.Y.)* 337 (6090): 93-96. <https://doi.org/10.1126/science.1218530>.
- High, Frances A., et Jonathan A. Epstein. 2008. « The Multifaceted Role of Notch in Cardiac Development and Disease ». *Nature Reviews. Genetics* 9 (1): 49-61. <https://doi.org/10.1038/nrg2279>.
- Hiratzka, Loren F., George L. Bakris, Joshua A. Beckman, Robert M. Bersin, Vincent F. Carr, Donald E. Casey, Kim A. Eagle, et al. 2010. « 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Thoracic Aortic Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine ». *Circulation* 121 (13): e266-369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e>.
- Hoch, Nyssa E., Tomasz J. Guzik, Wei Chen, Tenecia Deans, Samer A. Maalouf, Petra Gratzke, Cornelia Weyand, et David G. Harrison. 2009. « Regulation of T-Cell Function by Endogenously Produced Angiotensin II ». *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 296 (2): R208-216. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90521.2008>.
- Horvath, Susanne E., et Günther Daum. 2013. « Lipids of Mitochondria ». *Progress in Lipid Research* 52 (4): 590-614. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.07.002>.
- Ho-Tin-Noé, Benoît, et Jean-Baptiste Michel. 2011. « Initiation of Angiogenesis in Atherosclerosis: Smooth Muscle Cells as Mediators of the Angiogenic Response to Atheroma Formation ». *Trends in Cardiovascular Medicine* 21 (7): 183-87. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.05.007>.
- Houard, X., F. Rouzet, Z. Touat, M. Philippe, M. Dominguez, V. Fontaine, L. Sarda-Mantel, et al. 2007. « Topology of the Fibrinolytic System within the Mural Thrombus of Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *The Journal of Pathology* 212 (1): 20-28. <https://doi.org/10.1002/path.2148>.
- Hu, Wenxian, Zhaowei Wang, Qiang Li, Jinjun Wang, Lin Li, et Guixi Jiang. 2019. « Upregulation of lincRNA-P21 in Thoracic Aortic Aneurysms Is Involved in the Regulation of Proliferation and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells by Activating TGF- $\beta$ 1 Signaling Pathway ». *Journal of Cellular Biochemistry* 120 (3): 4113-20. <https://doi.org/10.1002/jcb.27696>.
- Huang, Ben, Shuyang Lu, Hao Lai, Jun Li, Yongxin Sun, et Chunsheng Wang. 2019. « LncRNA LOXL1-AS Is up-Regulated in Thoracic Aortic Aneurysm and Regulated Proliferation and Apoptosis of Aortic Smooth Muscle Cells ». *Bioscience Reports* 39 (9): BSR20191649. <https://doi.org/10.1042/BSR20191649>.
- Huang, Bi, Yuting Niu, Zhaoran Chen, Yanmin Yang, et Xiaojian Wang. 2020. « Integrin A9 Is Involved in the Pathopoiesis of Acute Aortic Dissection via Mediating Phenotype Switch of Vascular Smooth Muscle Cell ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 533 (3): 519-25. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.095>.
- Huang, Wenhui, Cheng Huang, Huanyu Ding, Jianfang Luo, Yuan Liu, Ruixin Fan, Fei Xiao, Xiaoping Fan, et Zhisheng Jiang. 2020. « Involvement of miR-145 in the Development of Aortic Dissection via Inducing Proliferation, Migration, and Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells ». *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 34 (1): e23028. <https://doi.org/10.1002/jcla.23028>.
- Huang, Xiaofan, Zhang Yue, Jia Wu, Jiuling Chen, Sihua Wang, Jie Wu, Linyun Ren, et al. 2018. « MicroRNA-21 Knockout Exacerbates Angiotensin II-Induced Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice With Abnormal Transforming Growth Factor- $\beta$ -SMAD3

- Huchtagowder, Vishwanathan, Nina Sausgruber, Katherine H. Kim, Brad Angle, Lihua Y. Marmorstein, et Zsolt Urban. 2006. « Fibulin-4: A Novel Gene for an Autosomal Recessive Cutis Laxa Syndrome ». *American Journal of Human Genetics* 78 (6): 1075-80. <https://doi.org/10.1086/504304>.
- Hultgårdh-Nilsson, A., J. Borén, et S. Chakravarti. 2015. « The Small Leucine-Rich Repeat Proteoglycans in Tissue Repair and Atherosclerosis ». *Journal of Internal Medicine* 278 (5): 447-61. <https://doi.org/10.1111/joim.12400>.
- Hwang, Jin-Yong, Pamela Y. Johnson, Kathleen R. Braun, Aleksander Hinek, Jens W. Fischer, Kevin D. O'Brien, Barry Starcher, Alexander W. Clowes, Mervyn J. Merrilees, et Thomas N. Wight. 2008. « Retrovirally Mediated Overexpression of Glycosaminoglycan-Deficient Biglycan in Arterial Smooth Muscle Cells Induces Tropoelastin Synthesis and Elastic Fiber Formation in Vitro and in Neointimae after Vascular Injury ». *The American Journal of Pathology* 173 (6): 1919-28. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070875>.
- « Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart D - 9780323429733 ». s. d. US Elsevier Health. Consulté le 30 mars 2023. <https://www.us.elsevierhealth.com/hypertension-a-companion-to-braunwalds-heart-disease-9780323429733.html>.
- Iida, Yasunori, Baohui Xu, Geoffrey M. Schultz, Vinca Chow, Julie J. White, Shola Sulaimon, Ayala Hezi-Yamit, Susan Rea Peterson, et Ronald L. Dalman. 2012. « Efficacy and Mechanism of Angiotensin II Receptor Blocker Treatment in Experimental Abdominal Aortic Aneurysms ». *PLoS One* 7 (12): e49642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049642>.
- Ikonen, Elina. 2006. « Mechanisms for Cellular Cholesterol Transport: Defects and Human Disease ». *Physiological Reviews* 86 (4): 1237-61. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2005>.
- Ikonomidis, John S., William C. Gibson, Jessica E. Butler, David M. McClister, Sarah E. Sweterlitsch, Robert P. Thompson, Rupak Mukherjee, et Francis G. Spinale. 2004. « Effects of Deletion of the Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 Gene on the Progression of Murine Thoracic Aortic Aneurysms ». *Circulation* 110 (11 Suppl 1): I1268-273. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138384.68947.20>.
- Imanishi, Masaki, Yoichi Chiba, Noriko Tomita, Shinji Matsunaga, Toshitaka Nakagawa, Masaki Ueno, Kazuhiro Yamamoto, Toshiaki Tamaki, et Shuhei Tomita. 2016. « Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  in Smooth Muscle Cells Protects Against Aortic Aneurysms-Brief Report ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36 (11): 2158-62. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307784>.
- Imanishi, Masaki, Yuki Izawa-Ishizawa, Takumi Sakurada, Yusuke Kohara, Yuya Horinouchi, Eriko Sairyu, Yoshito Zamami, et al. 2018. « Nitrosonifedipine, a Photodegradation Product of Nifedipine, Suppresses Pharmacologically Induced Aortic Aneurysm Formation ». *Pharmacology* 102 (5-6): 287-99. <https://doi.org/10.1159/000492577>.
- IMPROVE Trial Investigators. 2017. « Comparative Clinical Effectiveness and Cost Effectiveness of Endovascular Strategy v Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: Three Year Results of the IMPROVE Randomised Trial ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (novembre): j4859. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4859>.
- Intengan, H. D., et E. L. Schiffrin. 2001. « Vascular Remodeling in Hypertension: Roles of Apoptosis, Inflammation, and Fibrosis ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 38 (3 Pt 2): 581-87. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.096249>.
- Ishibashi, S., J. L. Goldstein, M. S. Brown, J. Herz, et D. K. Burns. 1994. « Massive Xanthomatosis and Atherosclerosis in Cholesterol-Fed Low Density Lipoprotein Receptor-Negative Mice ». *The Journal of Clinical Investigation* 93 (5): 1885-93. <https://doi.org/10.1172/JCI117179>.
- Ishibashi, S., J. Herz, N. Maeda, J. L. Goldstein, et M. S. Brown. 1994. « The Two-Receptor Model of Lipoprotein Clearance: Tests of the Hypothesis in "Knockout" Mice Lacking the Low Density Lipoprotein Receptor, Apolipoprotein E, or Both Proteins ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (10): 4431-35. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.10.4431>.
- Ishihara, Naotada, Yuka Eura, et Katsuyoshi Mihara. 2004. « Mitofusin 1 and 2 Play Distinct Roles in Mitochondrial Fusion Reactions via GTPase Activity ». *Journal of Cell Science* 117 (Pt 26): 6535-46. <https://doi.org/10.1242/jcs.01565>.
- Isogai, Zenzo, Robert N. Ono, Shin Ushiro, Douglas R. Keene, Yan Chen, Roberta Mazzieri, Noe L. Charbonneau, Dieter P. Reinhardt, Daniel B. Rifkin, et Lynn Y. Sakai. 2003. « Latent Transforming Growth Factor Beta-Binding Protein 1 Interacts with Fibrillin and Is a Microfibril-Associated Protein ». *The Journal of Biological Chemistry* 278 (4): 2750-57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209256200>.
- Isselbacher, Eric M. 2005. « Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms ». *Circulation* 111 (6): 816-28. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A>.
- Izawa-Ishizawa, Yuki, Masaki Imanishi, Yoshito Zamami, Hiroki Toya, Tomoko Nagao, Marin Morishita, Koichi Tsuneyama, et al. 2019. « Development of a Novel Aortic Dissection Mouse Model and Evaluation of Drug Efficacy Using In-Vivo Assays and Database Analyses ». *Journal of Hypertension* 37 (1): 73-83. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001898>.
- Jackson, Veronica, Therese Olsson, Sanela Kurtovic, Lasse Folkersen, Valentina Paloschi, Dick Wågsäter, Anders Franco-Cereceda, et Per Eriksson. 2012. « Matrix Metalloproteinase 14 and 19 Expression Is Associated with Thoracic Aortic Aneurysms ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 144 (2): 459-66. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.043>.
- Jacobsen, Jonas, Robert Visse, Hans Peter Sørensen, Jan J. Enghild, Keith Brew, Ulla M. Wewer, et Hideaki Nagase. 2008. « Catalytic Properties of ADAM12 and Its Domain Deletion Mutants ». *Biochemistry* 47 (2): 537-47. <https://doi.org/10.1021/bi701629c>.
- Jarrett, Kelsey E., Ciaran Lee, Marco De Giorgi, Ayrea Hurley, Baiba K. Gillard, Alexandria M. Doerfler, Ang Li, Henry J. Pownall, Gang Bao, et William R. Lagor. 2018. « Somatic Editing of Ldlr With Adeno-Associated Viral-CRISPR Is an Efficient Tool for Atherosclerosis Research ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38 (9): 1997-2006. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311221>.
- Ji, Yuanyuan, Juntian Liu, Zhidong Wang, et Na Liu. 2009. « Angiotensin II Induces Inflammatory Response Partly via Toll-like Receptor 4-Dependent Signaling Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells ». *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 23 (4-6): 265-76. <https://doi.org/10.1159/000218173>.
- Jia, Li-Xin, Wen-Mei Zhang, Tao-Tao Li, Yan Liu, Chun-Mei Piao, You-Cai Ma, Yu Lu, et al. 2017. « ER Stress Dependent Microparticles Derived from Smooth Muscle Cells Promote Endothelial Dysfunction during Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 131 (12): 1287-99. <https://doi.org/10.1042/CS20170252>.
- Jia, Li-Xin, Wen-Mei Zhang, Hong-Jia Zhang, Tao-Tao Li, Yue-Li Wang, Yan-Wen Qin, Hong Gu, et Jie Du. 2015. « Mechanical Stretch-Induced Endoplasmic Reticulum Stress, Apoptosis and Inflammation Contribute to Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection ». *The Journal of Pathology* 236 (3): 373-83. <https://doi.org/10.1002/path.4534>.
- Jiang, Hongcheng, Wanjun Liu, Xingwei He, et Hesong Zeng. 2022. « Establishment of a Meta-Analysis Based Novel Aortic Dissection Mouse Model ». *Scientific Reports* 12 (1): 21434. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25369-x>.
- Jiao, Haifeng, Dong Jiang, Xiaoyu Hu, Wanqing Du, Liangliang Ji, Yuzhuo Yang, Xiaopeng Li, et al. 2021. « Mitocytosis, a Migrasome-Mediated Mitochondrial Quality-Control Process ». *Cell* 184 (11): 2896-2910.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.027>.



- Johnston, William F., Morgan Salmon, Gang Su, Guanyi Lu, Gorav Ailawadi, et Gilbert R. Upchurch. 2015. « Aromatase Is Required for Female Abdominal Aortic Aneurysm Protection ». *Journal of Vascular Surgery* 61 (6): 1565-1574.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.01.032>.
- Jones, Gregory T., Gerard Tromp, Helena Kuivaniemi, Solveig Gretarsdottir, Annette F. Baas, Betti Giusti, Ewa Strauss, et al. 2017. « Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies for Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Four New Disease-Specific Risk Loci ». *Circulation Research* 120 (2): 341-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308765>.
- Jones, Jeffrey A., Robert E. Stroud, Elizabeth C. O'Quinn, Laurel E. Black, Jeremy L. Barth, John A. Eleftheriades, Joseph E. Bavaria, et al. 2011. « Selective microRNA Suppression in Human Thoracic Aneurysms: Relationship of miR-29a to Aortic Size and Proteolytic Induction ». *Circulation. Cardiovascular Genetics* 4 (6): 605-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.960419>.
- Judge, Daniel P., Nancy J. Biery, Douglas R. Keene, Jessica Geubtner, Loretha Myers, David L. Huso, Lynn Y. Sakai, et Harry C. Dietz. 2004. « Evidence for a Critical Contribution of Haploinsufficiency in the Complex Pathogenesis of Marfan Syndrome ». *The Journal of Clinical Investigation* 114 (2): 172-81. <https://doi.org/10.1172/JCI20641>.
- Jurewicz, Mollie, David H. McDermott, Joan M. Sechler, Kathryn Tinckam, Ayumi Takakura, Charles B. Carpenter, Edgar Milford, et Reza Abdi. 2007. « Human T and Natural Killer Cells Possess a Functional Renin-Angiotensin System: Further Mechanisms of Angiotensin II-Induced Inflammation ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 18 (4): 1093-1102. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070707>.
- Kaarniranta, Kai, Elzbieta Pawlowska, Joanna Szczepanska, Aleksandra Jablkowska, et Janusz Blasiak. 2019. « Role of Mitochondrial DNA Damage in ROS-Mediated Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration (AMD) ». *International Journal of Molecular Sciences* 20 (10): 2374. <https://doi.org/10.3390/ijms20102374>.
- Kagan, Valerian E., Vladimir A. Tyurin, Jianfei Jiang, Yulia Y. Tyurina, Vladimir B. Ritov, Andrew A. Amoscato, Anatoly N. Osipov, et al. 2005. « Cytochrome c Acts as a Cardiolipin Oxygenase Required for Release of Proapoptotic Factors ». *Nature Chemical Biology* 1 (4): 223-32. <https://doi.org/10.1038/nchembio727>.
- Kandimalla, Ramesh, et P. Hemachandra Reddy. 2016. « Multiple Faces of Dynamin-Related Protein 1 and Its Role in Alzheimer's Disease Pathogenesis ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1862 (4): 814-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.018>.
- Kane, Lesley A., Michael Lazarou, Adam I. Fogel, Yan Li, Koji Yamano, Shireen A. Sarraf, Soojay Banerjee, et Richard J. Youle. 2014. « PINK1 Phosphorylates Ubiquitin to Activate Parkin E3 Ubiquitin Ligase Activity ». *The Journal of Cell Biology* 205 (2): 143-53. <https://doi.org/10.1083/jcb.201402104>.
- Kanematsu, Yasuhisa, Miyuki Kanematsu, Chie Kurihara, Tsung-Ling Tsou, Yoshitsugu Nuki, Elena I. Liang, Hiroshi Makino, et Tomoki Hashimoto. 2010. « Pharmacologically Induced Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms in Mice ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 55 (5): 1267-74. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140558>.
- Kansakar, Urna, Stanislovas S. Jankauskas, Jessica Gambardella, et Gaetano Santulli. 2021. « Targeting the Phenotypic Switch of Vascular Smooth Muscle Cells to Tackle Atherosclerosis ». *Atherosclerosis* 324 (mai): 117-20. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.034>.
- Karnik, Satyajit K., Benjamin S. Brooke, Antonio Bayes-Genis, Lise Sorensen, Joshua D. Wythe, Robert S. Schwartz, Mark T. Keating, et Dean Y. Li. 2003. « A Critical Role for Elastin Signaling in Vascular Morphogenesis and Disease ». *Development (Cambridge, England)* 130 (2): 411-23. <https://doi.org/10.1242/dev.00223>.
- Kattoor, Ajoy John, Naga Venkata K. Pothineni, Deepak Palagiri, et Jawahar L. Mehta. 2017. « Oxidative Stress in Atherosclerosis ». *Current Atherosclerosis Reports* 19 (11): 42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
- Kawai, Tatsuo, Takehiko Takayanagi, Steven J. Forrester, Kyle J. Preston, Takashi Obama, Toshiyuki Tsuji, Tomonori Kobayashi, et al. 2017. « Vascular ADAM17 (a Disintegrin and Metalloproteinase Domain 17) Is Required for Angiotensin II/ $\beta$ -Aminopropionitrile-Induced Abdominal Aortic Aneurysm ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 70 (5): 959-63. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09822>.
- Kechagia, Jenny Z., Johanna Ivaska, et Pere Roca-Cusachs. 2019. « Integrins as Biomechanical Sensors of the Microenvironment ». *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 20 (8): 457-73. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0134-2>.
- Kell, Douglas B. 2004. « Metabolomics and Systems Biology: Making Sense of the Soup ». *Current Opinion in Microbiology* 7 (3): 296-307. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2004.04.012>.
- Kent, K. Craig, Robert M. Zwolak, Natalia N. Egorova, Thomas S. Riles, Andrew Manganaro, Alan J. Moskowitz, Annetine C. Gelijns, et Giampaolo Greco. 2010. « Analysis of Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in a Cohort of More than 3 Million Individuals ». *Journal of Vascular Surgery* 52 (3): 539-48. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.090>.
- Keulen, J. Karlijn van, Dominique P. de Kleijn, Manon M. Oude Nijhuis, Els Busser, Evelyn Velema, Rob Fijnheer, Yolanda van der Graaf, Frans L. Moll, Jean Paul de Vries, et Gerard Pasterkamp. 2007. « Levels of Extra Domain A Containing Fibronectin in Human Atherosclerotic Plaques Are Associated with a Stable Plaque Phenotype ». *Atherosclerosis* 195 (1): e83-91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.03.014>.
- Kim, Hyungsoo, Maria C. Scimia, Deepti Wilkinson, Ramon D. Trelles, Malcolm R. Wood, David Bowtell, Andrew Dillin, Mark Mercola, et Ze'ev A. Ronai. 2011. « Fine-Tuning of Drp1/Fis1 Availability by AKAP121/Siah2 Regulates Mitochondrial Adaptation to Hypoxia ». *Molecular Cell* 44 (4): 532-44. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.045>.
- Kondapalli, Chandana, Agne Kazlauskaitė, Ning Zhang, Helen I. Woodroof, David G. Campbell, Robert Gourlay, Lynn Burchell, et al. 2012. « PINK1 Is Activated by Mitochondrial Membrane Potential Depolarization and Stimulates Parkin E3 Ligase Activity by Phosphorylating Serine 65 ». *Open Biology* 2 (5): 120080. <https://doi.org/10.1098/rsob.120080>.
- Körfer, Daniel, Caspar Grond-Ginsbach, Maani Hakimi, Dittmar Böckler, et Philipp Erhart. 2022. « Arterial Aneurysm Localization Is Sex-Dependent ». *Journal of Clinical Medicine* 11 (9): 2450. <https://doi.org/10.3390/jcm11092450>.
- Kornfeld, Opher S., Nir Qvit, Bereketeb Haileselassie, Mehrdad Shamloo, Paolo Bernardi, et Daria Mochly-Rosen. 2018. « Interaction of Mitochondrial Fission Factor with Dynamin Related Protein 1 Governs Physiological Mitochondrial Function in Vivo ». *Scientific Reports* 8 (1): 14034. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32228-1>.
- Korobova, Farida, Vinay Ramabhadran, et Henry N. Higgs. 2013. « An Actin-Dependent Step in Mitochondrial Fission Mediated by the ER-Associated Formin INF2 ». *Science (New York, N.Y.)* 339 (6118): 464-67. <https://doi.org/10.1126/science.1228360>.
- Koshiba, Takumi, Scott A. Detmer, Jens T. Kaiser, Hsiuchen Chen, J. Michael McCaffery, et David C. Chan. 2004. « Structural Basis of Mitochondrial Tethering by Mitofusin Complexes ». *Science (New York, N.Y.)* 305 (5685): 858-62. <https://doi.org/10.1126/science.1099793>.
- Koullias, George J., Pars Ravichandran, Dimitris P. Korkolis, David L. Rimm, et John A. Eleftheriades. 2004. « Increased Tissue Microarray Matrix Metalloproteinase Expression Favors Proteolysis in Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections ». *The Annals of Thoracic Surgery* 78 (6): 2106-10; discussion 2110-2111. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.05.088>.

- Koyano, Fumika, Kei Okatsu, Hidetaka Kosako, Yasushi Tamura, Etsu Go, Mayumi Kimura, Yoko Kimura, et al. 2014. « Ubiquitin Is Phosphorylated by PINK1 to Activate Parkin ». *Nature* 510 (7503): 162-66. <https://doi.org/10.1038/nature13392>.
- Kraus, Felix, et Michael T. Ryan. 2017. « The Constriction and Scission Machineries Involved in Mitochondrial Fission ». *Journal of Cell Science* 130 (18): 2953-60. <https://doi.org/10.1242/jcs.199562>.
- Kubli, Dieter A., et Åsa B. Gustafsson. 2012. « Mitochondria and Mitophagy: The Yin and Yang of Cell Death Control ». *Circulation Research* 111 (9): 1208-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.265819>.
- Kuhlencordt, P. J., R. Gyurko, F. Han, M. Scherrer-Crosbie, T. H. Aretz, R. Hajar, M. H. Picard, et P. L. Huang. 2001. « Accelerated Atherosclerosis, Aortic Aneurysm Formation, and Ischemic Heart Disease in Apolipoprotein E/Endothelial Nitric Oxide Synthase Double-Knockout Mice ». *Circulation* 104 (4): 448-54. <https://doi.org/10.1161/hc2901.091399>.
- Kuile, B. H. ter, et H. V. Westerhoff. 2001. « Transcriptome Meets Metabolome: Hierarchical and Metabolic Regulation of the Glycolytic Pathway ». *FEBS Letters* 500 (3): 169-71. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02613-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02613-8).
- Kukat, Christian, Karen M. Davies, Christian A. Wurm, Henrik Spähr, Nina A. Bonekamp, Inge Kühl, Friederike Joos, et al. 2015. « Cross-Strand Binding of TFAM to a Single mtDNA Molecule Forms the Mitochondrial Nucleoid ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (36): 11288-93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512131112>.
- Kukat, Christian, Christian A. Wurm, Henrik Spähr, Maria Falkenberg, Nils-Göran Larsson, et Stefan Jakobs. 2011. « Super-Resolution Microscopy Reveals That Mammalian Mitochondrial Nucleoids Have a Uniform Size and Frequently Contain a Single Copy of mtDNA ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (33): 13534-39. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109263108>.
- Kuno, K., N. Kanada, E. Nakashima, F. Fujiki, F. Ichimura, et K. Matsushima. 1997. « Molecular Cloning of a Gene Encoding a New Type of Metalloproteinase-Disintegrin Family Protein with Thrombospondin Motifs as an Inflammation Associated Gene ». *The Journal of Biological Chemistry* 272 (1): 556-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.1.556>.
- Kurihara, Tomohiro, Ryoko Shimizu-Hirota, Masayuki Shimoda, Takeshi Adachi, Hideyuki Shimizu, Stephen J. Weiss, Hiroshi Itoh, Shingo Hori, Naoki Aikawa, et Yasunori Okada. 2012. « Neutrophil-Derived Matrix Metalloproteinase 9 Triggers Acute Aortic Dissection ». *Circulation* 126 (25): 3070-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097097>.
- Kurobe, Hirotsugu, Yoichiro Hirata, Yuki Matsuoka, Noriko Sugasawa, Mayuko Higashida, Taisuke Nakayama, Mark Webster Maxfield, et al. 2013. « Protective Effects of Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist against Aortic Aneurysm Progression in a Novel Murine Model ». *The Journal of Surgical Research* 185 (1): 455-62. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.002>.
- Kurobe, Hirotsugu, Yuki Matsuoka, Yoichiro Hirata, Noriko Sugasawa, Mark W. Maxfield, Masataka Sata, et Tetsuya Kitagawa. 2013. « Azelnidipine Suppresses the Progression of Aortic Aneurysm in Wild Mice Model through Anti-Inflammatory Effects ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146 (6): 1501-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.073>.
- Kuzmik, Gregory A., Adam X. Sang, et John A. Elefteriades. 2012. « Natural History of Thoracic Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 56 (2): 565-71. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.04.053>.
- Kvakan, Heda, Markus Kleinewiefeld, Fatimunnisa Qadri, Joon-Keun Park, Robert Fischer, Ines Schwarz, Hans-Peter Rahn, et al. 2009. « Regulatory T Cells Ameliorate Angiotensin II-Induced Cardiac Damage ». *Circulation* 119 (22): 2904-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832782>.
- L, Bouche, Kamel R, Tamareille S, Garcia G, Villedieu C, Pillot B, Gueguen N, et al. 2021. « DRP1 Haploinsufficiency Attenuates Cardiac Ischemia/Reperfusion Injuries ». *PLoS One* 16 (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248554>.
- Lagna, Giorgio, Manching M. Ku, Peter H. Nguyen, Nicole A. Neuman, Brandi N. Davis, et Akiko Hata. 2007. « Control of Phenotypic Plasticity of Smooth Muscle Cells by Bone Morphogenetic Protein Signaling through the Myocardin-Related Transcription Factors ». *The Journal of Biological Chemistry* 282 (51): 37244-55. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708137200>.
- Lai, Chao-Han, Ching-Wen Chang, Fang-Tzu Lee, Cheng-Hsiang Kuo, Jong-Hau Hsu, Chung-Pin Liu, Hua-Lin Wu, et Jwu-Lai Yeh. 2020. « Targeting Vascular Smooth Muscle Cell Dysfunction with Xanthine Derivative KMUP-3 Inhibits Abdominal Aortic Aneurysm in Mice ». *Atherosclerosis* 297 (mars): 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.029>.
- Lai, Chao-Han, Jang-Yang Chang, Kuan-Chieh Wang, Fang-Tzu Lee, Hua-Lin Wu, et Tsung-Lin Cheng. 2020. « Pharmacological Inhibition of Cathepsin S Suppresses Abdominal Aortic Aneurysm in Mice ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 59 (6): 990-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.01.008>.
- Landenhed, Maya, Gunnar Engström, Anders Gottsäter, Michael P. Caulfield, Bo Hedblad, Christopher Newton-Cheh, Olle Melander, et J. Gustav Smith. 2015. « Risk Profiles for Aortic Dissection and Ruptured or Surgically Treated Aneurysms: A Prospective Cohort Study ». *Journal of the American Heart Association* 4 (1): e001513. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001513>.
- Lapteva, N., M. Nieda, Y. Ando, K. Ide, Y. Hatta-Ohashi, G. Dymshits, Y. Ishikawa, T. Juji, et K. Tokunaga. 2001. « Expression of Renin-Angiotensin System Genes in Immature and Mature Dendritic Cells Identified Using Human cDNA Microarray ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 285 (4): 1059-65. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5215>.
- Lapteva, Natalia, Kazuki Ide, Mie Nieda, Yoshitaka Ando, Yoko Hatta-Ohashi, Mutsuhiko Minami, Grigory Dymshits, Koichi Egawa, Takeo Juji, et Katsushi Tokunaga. 2002. « Activation and Suppression of Renin-Angiotensin System in Human Dendritic Cells ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 296 (1): 194-200. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)00855-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)00855-0).
- Laser, Adriana, Abhijit Ghosh, Karen Roelofs, Omar Sadiq, Brendan McEvoy, Paul DiMusto, Jon Eliason, et Gilbert R. Upchurch. 2014. « Increased Estrogen Receptor Alpha in Experimental Aortic Aneurysms in Females Compared with Males ». *The Journal of Surgical Research* 186 (1): 467-74. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.07.050>.
- Laurent, Stephane, John Cockcroft, Luc Van Bortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannattasio, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, et al. 2006. « Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications ». *European Heart Journal* 27 (21): 2588-2605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>.
- Lazarou, Michael, Danielle A. Sliter, Lesley A. Kane, Shireen A. Sarraf, Chunxin Wang, Jonathon L. Burman, Dionisia P. Sideris, Adam I. Fogel, et Richard J. Youle. 2015. « The Ubiquitin Kinase PINK1 Recruits Autophagy Receptors to Induce Mitophagy ». *Nature* 524 (7565): 309-14. <https://doi.org/10.1038/nature14893>.
- Le Lièvre, C. S., et N. M. Le Douarin. 1975. « Mesenchymal Derivatives of the Neural Crest: Analysis of Chimaeric Quail and Chick Embryos ». *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 34 (1): 125-54.
- Le Page, Sophie, Marjorie Niro, Jérémy Fauconnier, Laura Cellier, Sophie Tamareille, Abdallah Gharib, Arnaud Chevrollier, et al. 2016. « Increase in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injuries in Opal<sup>+</sup>/− Mouse Model ». *PLoS One* 11 (10): e0164066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164066>.
- Lee, Vivian S., Carmen M. Halabi, Thomas J. Broekelmann, Philip C. Trackman, Nathan O. Stitzel, et Robert P. Mecham. 2019. « Intracellular Retention of Mutant Lysyl Oxidase Leads to Aortic Dilatation in Response to Increased Hemodynamic Stress ». *JCI Insight* 5 (juin): 127748. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127748>.

- Lee, Vivian S., Carmen M. Halabi, Erin P. Hoffman, Nikkola Carmichael, Ignaty Leshchiner, Christine G. Lian, Andrew J. Bierhals, et al. 2016. « Loss of Function Mutation in LOX Causes Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113 (31): 8759-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601442113>.
- Legros, Frédéric, Anne Lombès, Paule Frachon, et Manuel Rojo. 2002. « Mitochondrial Fusion in Human Cells Is Efficient, Requires the Inner Membrane Potential, and Is Mediated by Mitofusins ». *Molecular Biology of the Cell* 13 (12): 4343-54. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-06-0330>.
- LeMaire, Scott A., et Ludivine Russell. 2011. « Epidemiology of Thoracic Aortic Dissection ». *Nature Reviews. Cardiology* 8 (2): 103-13. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.187>.
- Leng, Yiming, Ying Zhang, Xinyu Li, Zeyu Wang, Quan Zhuang, et Yao Lu. 2021. « Receptor Interacting Protein Kinases 1/3: The Potential Therapeutic Target for Cardiovascular Inflammatory Diseases ». *Frontiers in Pharmacology* 12: 762334. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.762334>.
- Leroux-Berger, Margot, Isabelle Queguiner, Thiago T. Maciel, Andrew Ho, Frédéric Relaix, et Hervé Kempf. 2011. « Pathologic Calcification of Adult Vascular Smooth Muscle Cells Differs on Their Crest or Mesodermal Embryonic Origin ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 26 (7): 1543-53. <https://doi.org/10.1002/jbmr.382>.
- Levene, C. I. 1962. « Studies on the Mode of Action of Lathyrogenic Compounds ». *The Journal of Experimental Medicine* 116 (2): 119-30. <https://doi.org/10.1084/jem.116.2.119>.
- Levine, B., et G. Kroemer. 2009. « Autophagy in Aging, Disease and Death: The True Identity of a Cell Death Impostor ». *Cell Death and Differentiation* 16 (1): 1-2. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.139>.
- Li, D. Y., B. Brooke, E. C. Davis, R. P. Mecham, L. K. Sorensen, B. B. Boak, E. Eichwald, et M. T. Keating. 1998. « Elastin Is an Essential Determinant of Arterial Morphogenesis ». *Nature* 393 (6682): 276-80. <https://doi.org/10.1038/30522>.
- Li, Daniel Y., Albert Busch, Hong Jin, Ekaterina Chernogubova, Jaroslav Pelisek, Joakim Karlsson, Bengt Sennblad, et al. 2018. « H19 Induces Abdominal Aortic Aneurysm Development and Progression ». *Circulation* 138 (15): 1551-68. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032184>.
- Li, Tianbo, Chencheng Liu, Lingchao Liu, Han Xia, Yingbin Xiao, Xuefeng Wang, et Yong Wang. 2019. « Regulatory Mechanism of MicroRNA-145 in the Pathogenesis of Acute Aortic Dissection ». *Yonsei Medical Journal* 60 (4): 352-59. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.4.352>.
- Li, Yanming, Pingping Ren, Ashley Dawson, Hernan G. Vasquez, Waleed Ageedi, Chen Zhang, Wei Luo, et al. 2020. « Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Dynamic Cell Populations and Differential Gene Expression Patterns in Control and Aneurysmal Human Aortic Tissue ». *Circulation* 142 (14): 1374-88. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046528>.
- Li, Yuan, Qingya Dang, Zhiyi Li, Chuting Han, Yan Yang, Miaoling Li, et Pengyun Li. 2022. « Restoration of Mitochondrial Function Is Essential in the Endothelium-Dependent Vasodilation Induced by Acacetin in Hypertensive Rats ». *International Journal of Molecular Sciences* 23 (19): 11350. <https://doi.org/10.3390/ijms231911350>.
- Liang, Bing, Jianbo Che, Hui Zhao, Zhi Zhang, et Gongning Shi. 2017. « MiR-195 Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Media Remodeling by Targeting Smad3 ». *Cardiovascular Therapeutics* 35 (6). <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12286>.
- Liao, Mingfang, Sili Zou, Jianfeng Weng, Lewei Hou, Lin Yang, Zhiqing Zhao, Junmin Bao, et Zaiping Jing. 2011. « A microRNA Profile Comparison between Thoracic Aortic Dissection and Normal Thoracic Aorta Indicates the Potential Role of microRNAs in Contributing to Thoracic Aortic Dissection Pathogenesis ». *Journal of Vascular Surgery* 53 (5): 1341-1349.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.11.113>.
- Licholai, Sabina, Michal Blaz, Boguslaw Kapelak, et Marek Sanak. 2016. « Unbiased Profile of MicroRNA Expression in Ascending Aortic Aneurysm Tissue Appoints Molecular Pathways Contributing to the Pathology ». *The Annals of Thoracic Surgery* 102 (4): 1245-52. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.061>.
- Lieberg, Jüri, Anders Wanhainen, Aigar Ottas, Mare Vähi, Mihkel Zilmer, Ursel Soomets, Martin Björck, et Jaak Kals. 2021. « Metabolomic Profile of Abdominal Aortic Aneurysm ». *Metabolites* 11 (8): 555. <https://doi.org/10.3390/metabo11080555>.
- Lin, Cho-Hao, et Brenda Lilly. 2014. « Notch Signaling Governs Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells ». *Vascular Pharmacology* 63 (2): 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.09.004>.
- Liu, Chang, Congcong Zhang, Lixin Jia, Boya Chen, Luxin Liu, Jie Sun, Wenmei Zhang, et al. 2018. « Interleukin-3 Stimulates Matrix Metalloproteinase 12 Production from Macrophages Promoting Thoracic Aortic Aneurysm/Dissection ». *Clinical Science (London, England; 1979)* 132 (6): 655-68. <https://doi.org/10.1042/CS20171529>.
- Liu, Cong-Lin, Xin Liu, Yunzhe Wang, Zhiyong Deng, Tianxiao Liu, Galina K. Sukhova, Gregory R. Wojtkiewicz, et al. 2020. « Reduced Nhe1 (Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> Exchanger-1) Function Protects ApoE-Deficient Mice From Ang II (Angiotensin II)-Induced Abdominal Aortic Aneurysms ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 76 (1): 87-100. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14485>.
- Liu, Jing, Hong Lu, Deborah A. Howatt, Anju Balakrishnan, Jessica J. Moorleghen, Mary Sorci-Thomas, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2015. « Associations of ApoA1 and ApoB-Containing Lipoproteins with AngII-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (8): 1826-34. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305482>.
- Liu, Jing, Hisashi Sawada, Deborah A. Howatt, Jessica J. Moorleghen, Olga Vsevolozhskaya, Alan Daugherty, et Hong S. Lu. 2020. « Hypercholesterolemia Accelerates Both the Initiation and Progression of Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms ». *Annals of Vascular Medicine and Research* 6 (2): 1099.
- Liu, Lei, Du Feng, Guo Chen, Ming Chen, Qiaoxia Zheng, Pingping Song, Qi Ma, et al. 2012. « Mitochondrial Outer-Membrane Protein FUNDC1 Mediates Hypoxia-Induced Mitophagy in Mammalian Cells ». *Nature Cell Biology* 14 (2): 177-85. <https://doi.org/10.1038/ncb2422>.
- Liu, Ning, Jichao Wu, Linxue Zhang, Zhaopeng Gao, Yu Sun, Miao Yu, Yajun Zhao, Shiyun Dong, Fanghao Lu, et Weihua Zhang. 2017. « Hydrogen Sulphide Modulating Mitochondrial Morphology to Promote Mitophagy in Endothelial Cells under High-Glucose and High-Palmitate ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 21 (12): 3190-3203. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13223>.
- Liu, Xuanyu, Wen Chen, Guoyan Zhu, Hang Yang, Wenke Li, Mingyao Luo, Chang Shu, et Zhou Zhou. 2022. « Single-Cell RNA Sequencing Identifies an Il1rn<sup>+</sup>/Trem1<sup>+</sup> Macrophage Subpopulation as a Cellular Target for Mitigating the Progression of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection ». *Cell Discovery* 8 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00362-2>.
- Llopis, J., J. M. McCaffery, A. Miyawaki, M. G. Farquhar, et R. Y. Tsien. 1998. « Measurement of Cytosolic, Mitochondrial, and Golgi pH in Single Living Cells with Green Fluorescent Proteins ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (12): 6803-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6803>.
- Loeys, Bart L., Junji Chen, Enid R. Neptune, Daniel P. Judge, Megan Podowski, Tammy Holm, Jennifer Meyers, et al. 2005. « A Syndrome of Altered Cardiovascular, Craniofacial, Neurocognitive and Skeletal Development Caused by Mutations in TGFBRI or TGFBRII ». *Nature Genetics* 37 (3): 275-81. <https://doi.org/10.1038/ng1511>.



- London, Gerard M., et Bruno Pannier. 2010. « Arterial Functions: How to Interpret the Complex Physiology ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 25 (12): 3815-23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq614>.
- Long, Jonathan Z., Katrin J. Svensson, Linus Tsai, Xing Zeng, Hyun C. Roh, Xingxing Kong, Rajesh R. Rao, et al. 2014. « A Smooth Muscle-like Origin for Beige Adipocytes ». *Cell Metabolism* 19 (5): 810-20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.025>.
- Longo, G. Matthew, Steven J. Buda, Nicola Fiotta, Wanfen Xiong, Timothy Griener, Steven Shapiro, et B. Timothy Baxter. 2005. « MMP-12 Has a Role in Abdominal Aortic Aneurysms in Mice ». *Surgery* 137 (4): 457-62. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.12.004>.
- Longo, G. Matthew, Wanfen Xiong, Timothy C. Greiner, Yong Zhao, Nicola Fiotti, et B. Timothy Baxter. 2002. « Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Work in Concert to Produce Aortic Aneurysms ». *The Journal of Clinical Investigation* 110 (5): 625-32. <https://doi.org/10.1172/JCI15334>.
- López-Candales, A., D. R. Holmes, S. Liao, M. J. Scott, S. A. Wickline, et R. W. Thompson. 1997. « Decreased Vascular Smooth Muscle Cell Density in Medial Degeneration of Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *The American Journal of Pathology* 150 (3): 993-1007.
- Lu, Haocheng, Wa Du, Lu Ren, Milton H. Hamblin, Richard C. Becker, Y. Eugene Chen, et Yanbo Fan. 2021. « Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms ». *Journal of the American Heart Association* 10 (24): e023601. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023601>.
- Lu, Hong, Deborah A. Howatt, Anju Balakrishnan, Mark J. Graham, Adam E. Mullick, et Alan Daugherty. 2016. « Hypercholesterolemia Induced by a PCSK9 Gain-of-Function Mutation Augments Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in C57BL/6 Mice-Brief Report ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36 (9): 1753-57. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307613>.
- Lu, Hsin-Ying, Hung-Lung Hsu, Chih-Han Li, Shao-Jung Li, Shing-Jong Lin, Chun-Ming Shih, et Chun-Che Shih. 2021. « Hydrogen Sulfide Attenuates Aortic Remodeling in Aortic Dissection Associating with Moderated Inflammation and Oxidative Stress through a NO-Dependent Pathway ». *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 10 (5): 682. <https://doi.org/10.3390/antiox10050682>.
- Lu, Xiaohui, Jingyuan Zhang, Huijiao Liu, Wenqiang Ma, Leo Yu, Xin Tan, Shubin Wang, Fazheng Ren, Xiru Li, et Xiangdong Li. 2021. « Cannabidiol Attenuates Pulmonary Arterial Hypertension by Improving Vascular Smooth Muscle Cells Mitochondrial Function ». *Theranostics* 11 (11): 5267-78. <https://doi.org/10.7150/thno.55571>.
- Luo, Bing-Hao, Christopher V. Carman, et Timothy A. Springer. 2007. « Structural Basis of Integrin Regulation and Signaling ». *Annual Review of Immunology* 25: 619-47. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141618>.
- Luu, Vincent Z., Biswajit Chowdhury, Mohammed Al-Omran, David A. Hess, et Subodh Verma. 2018. « Role of Endothelial Primary Cilia as Fluid Mechano-sensors on Vascular Health ». *Atherosclerosis* 275 (août): 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.818>.
- Ma, Liang, Ying Li, Junya Peng, Danni Wu, Xiaoxin Zhao, Yitong Cui, Lilian Chen, Xiaojun Yan, Yanan Du, et Li Yu. 2015. « Discovery of the Migrasome, an Organelle Mediating Release of Cytoplasmic Contents during Cell Migration ». *Cell Research* 25 (1): 24-38. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.135>.
- Ma, Qing, Jiancheng Liu, Chunbo Li, et Dong Wang. 2021. « miR-140-5p Inhibits the Proliferation, Migration and Invasion of Vascular Smooth Muscle Cells by Suppressing the Expression of NCKAP1 ». *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 59 (1): 22-29. <https://doi.org/10.5603/FHC.a2021.0003>.
- Ma, Runwei, Jiyang Wang, Xingjian Wu, Zongning Chen, Xiaoyu Zhang, Xu Yang, et Yi Song. s. d. « Diagnostic Value of miR-133 in Aortic Dissection and Its Mechanism », 10.
- Ma, Xiaohui, Hairong Yao, Yuhong Yang, Long Jin, Yu Wang, Lina Wu, Shengli Yang, et Kang Cheng. 2018. « miR-195 Suppresses Abdominal Aortic Aneurysm through the TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B and VEGF/PI3K/Akt Pathway ». *International Journal of Molecular Medicine* 41 (4): 2350-58. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3426>.
- Maassen, J. Antonie, Leen M. T Hart, Einar Van Essen, Rob J. Heine, Giel Nijpels, Roshan S. Jahangir Tafrechi, Anton K. Raap, George M. C. Janssen, et Herman H. P. J. Lemkes. 2004. « Mitochondrial Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Presentation ». *Diabetes* 53 Suppl 1 (février): S103-109. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s103>.
- Macdonald, Patrick J., Christopher A. Francy, Natalia Stepanyants, Lance Lehman, Anthony Baglio, Jason A. Mears, Xin Qi, et Rajesh Ramachandran. 2016. « Distinct Splice Variants of Dynamin-Related Protein 1 Differentially Utilize Mitochondrial Fission Factor as an Effector of Cooperative GTPase Activity ». *The Journal of Biological Chemistry* 291 (1): 493-507. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.680181>.
- Madhur, Meena S., Heinrich E. Lob, Louise A. McCann, Yoichiro Iwakura, Yelena Blinder, Tomasz J. Guzik, et David G. Harrison. 2010. « Interleukin 17 Promotes Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 55 (2): 500-507. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094>.
- Maegdefessel, Lars, Junya Azuma, Ryuji Toh, Alicia Deng, Denis R. Merk, Azad Raiesdana, Nicholas J. Leeper, et al. 2012. « MicroRNA-21 Blocks Abdominal Aortic Aneurysm Development and Nicotine-Augmented Expansion ». *Science Translational Medicine* 4 (122): 122ra22. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003441>.
- Maegdefessel, Lars, Junya Azuma, Ryuji Toh, Denis R. Merk, Alicia Deng, Jocelyn T. Chin, Uwe Raaz, et al. 2012. « Inhibition of microRNA-29b Reduces Murine Abdominal Aortic Aneurysm Development ». *The Journal of Clinical Investigation* 122 (2): 497-506. <https://doi.org/10.1172/JCI61598>.
- Maegdefessel, Lars, Joshua M. Spin, Uwe Raaz, Suzanne M. Eken, Ryuji Toh, Junya Azuma, Matti Adam, et al. 2014. « miR-24 Limits Aortic Vascular Inflammation and Murine Abdominal Aneurysm Development ». *Nature Communications* 5 (octobre): 5214. <https://doi.org/10.1038/ncomms6214>.
- Majesky, Mark W. 2007. « Developmental Basis of Vascular Smooth Muscle Diversity ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (6): 1248-58. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.141069>.
- Makino, A., B. T. Scott, et W. H. Dillmann. 2010. « Mitochondrial Fragmentation and Superoxide Anion Production in Coronary Endothelial Cells from a Mouse Model of Type 1 Diabetes ». *Diabetologia* 53 (8): 1783-94. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1770-4>.
- Mäki-Petäjä, Kaisa M., Frances C. Hall, Anthony D. Booth, Sharon M. L. Wallace, null Yasmin, Philip W. P. Bearcroft, Srinivasan Harish, et al. 2006. « Rheumatoid Arthritis Is Associated with Increased Aortic Pulse-Wave Velocity, Which Is Reduced by Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy ». *Circulation* 114 (11): 1185-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641>.
- Makrygiannis, Georgios, Audrey Courtois, Pierre Drion, Jean-Olivier Defraigne, Helena Kuivaniemi, et Natzi Sakalihan. 2014. « Sex Differences in Abdominal Aortic Aneurysm: The Role of Sex Hormones ». *Annals of Vascular Surgery* 28 (8): 1946-58. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.07.008>.
- Malashicheva, Anna, Daria Kostina, Aleksandra Kostina, Olga Irtyuga, Irina Voronkina, Larisa Smagina, Elena Ignatieva, et al. 2016. « Phenotypic and Functional Changes of Endothelial and Smooth Muscle Cells in Thoracic Aortic Aneurysms ». *International Journal of Vascular Medicine* 2016: 3107879. <https://doi.org/10.1155/2016/3107879>.

- Malka, Florence, Olwenn Guillery, Carmen Cifuentes-Diaz, Emmanuelle Guillou, Pascale Belenguer, Anne Lombès, et Manuel Rojo. 2005. « Separate Fusion of Outer and Inner Mitochondrial Membranes ». *EMBO Reports* 6 (9): 853-59. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400488>.
- Manczak, Maria, Ramesh Kandimalla, David Fry, Hiromi Sesaki, et P. Hemachandra Reddy. 2016. « Protective Effects of Reduced Dynamin-Related Protein 1 against Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Dysfunction and Synaptic Damage in Alzheimer's Disease ». *Human Molecular Genetics* 25 (23): 5148-66. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw330>.
- Mannella, Carmen A. 2006. « Structure and Dynamics of the Mitochondrial Inner Membrane Cristae ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1763 (5-6): 542-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.04.006>.
- Manning, Michael W., Lisa A. Cassi, Jing Huang, Stephen J. Szilvassy, et Alan Daugherty. 2002. « Abdominal Aortic Aneurysms: Fresh Insights from a Novel Animal Model of the Disease ». *Vascular Medicine (London, England)* 7 (1): 45-54. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm413ra>.
- Mao, D., J. K. Lee, S. J. VanVickle, et R. W. Thompson. 1999. « Expression of Collagenase-3 (MMP-13) in Human Abdominal Aortic Aneurysms and Vascular Smooth Muscle Cells in Culture ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 261 (3): 904-10. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1142>.
- Marchesi, Chiara, Pierre Paradis, et Ernesto L. Schiffrin. 2008. « Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Inflammation ». *Trends in Pharmacological Sciences* 29 (7): 367-74. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.003>.
- Marchi, Saverio, Carlotta Giorgi, Lorenzo Galluzzi, et Paolo Pinton. 2020. « Ca<sup>2+</sup> Fluxes and Cancer ». *Molecular Cell* 78 (6): 1055-69. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.017>.
- Marsboom, Glenn, Peter T. Toth, John J. Ryan, Zhigang Hong, Xichen Wu, Yong-Hu Fang, Thenappan Thenappan, et al. 2012. « Dynamin-Related Protein 1-Mediated Mitochondrial Mitotic Fission Permits Hyperproliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Offers a Novel Therapeutic Target in Pulmonary Hypertension ». *Circulation Research* 110 (11): 1484-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.263848>.
- Martinez-Lemus, Luis A., Michael A. Hill, et Gerald A. Meininger. 2009. « The Plastic Nature of the Vascular Wall: A Continuum of Remodeling Events Contributing to Control of Arteriolar Diameter and Structure ». *Physiology (Bethesda, Md.)* 24 (février): 45-57. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2008>.
- Martinez-Pinna, R., J. S. Lindholt, J. Madrigal-Matute, L. M. Blanco-Colio, M. Esteban-Salan, M. M. Torres-Fonseca, T. Lefebvre, et al. 2014. « From Tissue Iron Retention to Low Systemic Haemoglobin Levels, New Pathophysiological Biomarkers of Human Abdominal Aortic Aneurysm ». *Thrombosis and Haemostasis* 112 (1): 87-95. <https://doi.org/10.1160/TH13-08-0721>.
- Martinez-Pinna, Roxana, Julio Madrigal-Matute, Carlos Tarin, Elena Burillo, Margarita Esteban-Salan, Carlos Pastor-Vargas, Jes S. Lindholt, et al. 2013. « Proteomic Analysis of Intraluminal Thrombus Highlights Complement Activation in Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 33 (8): 2013-20. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301191>.
- Martin-McNulty, Baby, Doris M. Tham, Valdeci da Cunha, Jerrick J. Ho, Dennis W. Wilson, John C. Rutledge, Gary G. Deng, Ronald Vergona, Mark E. Sullivan, et Yi-Xin Wang. 2003. « 17 Beta-Estradiol Attenuates Development of Angiotensin II-Induced Aortic Abdominal Aneurysm in Apolipoprotein E-Deficient Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (9): 1627-32. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000085842.20866.6A>.
- Mathieu, Patrick, Rihab Bouchareb, et Marie-Chloé Boulanger. 2015. « Innate and Adaptive Immunity in Calcific Aortic Valve Disease ». *Journal of Immunology Research* 2015: 851945. <https://doi.org/10.1155/2015/851945>.
- Matsui, Maiko, Rihab Bouchareb, Mara Storto, Yasin Hussain, Andrew Gregg, Steven O. Marx, et Geoffrey S. Pitt. 2022. « Increased Ca<sup>2+</sup> Influx through CaV1.2 Drives Aortic Valve Calcification ». *JCI Insight* 7 (5): e155569. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155569>.
- Matthews, Gideon D., Noa Gur, Werner J. H. Koopman, Ophry Pines, et Lily Vardimon. 2010. « Weak Mitochondrial Targeting Sequence Determines Tissue-Specific Subcellular Localization of Glutamine Synthetase in Liver and Brain Cells ». *Journal of Cell Science* 123 (Pt 3): 351-59. <https://doi.org/10.1242/jcs.060749>.
- Maxfield, Frederick R., et Ira Tabas. 2005. « Role of Cholesterol and Lipid Organization in Disease ». *Nature* 438 (7068): 612-21. <https://doi.org/10.1038/nature04399>.
- Maytin, M., J. Leopold, et J. Loscalzo. 1999. « Oxidant Stress in the Vasculature ». *Current Atherosclerosis Reports* 1 (2): 156-64. <https://doi.org/10.1007/s11883-999-0012-z>.
- McCormick, Michael L., Dan Gavrilu, et Neal L. Weintraub. 2007. « Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (3): 461-69. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000257552.94483.14>.
- McGarry, J. D., et N. F. Brown. 1997. « The Mitochondrial Carnitine Palmitoyltransferase System. From Concept to Molecular Analysis ». *European Journal of Biochemistry* 244 (1): 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00001.x>.
- Mecham, Robert P., et Mark A. Gibson. 2015. « The Microfibril-Associated Glycoproteins (MAGPs) and the Microfibrillar Niche ». *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 47 (septembre): 13-33. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.003>.
- Medley, Shayna C., Bharath H. Rathnakar, Constantin Georgescu, Jonathan D. Wren, et Lorin E. Olson. 2020. « Fibroblast-Specific Stat1 Deletion Enhances the Myofibroblast Phenotype during Tissue Repair ». *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 28 (4): 448-59. <https://doi.org/10.1111/wrr.12807>.
- Medzhitov, Ruslan, et Tiffany Horng. 2009. « Transcriptional Control of the Inflammatory Response ». *Nature Reviews. Immunology* 9 (10): 692-703. <https://doi.org/10.1038/nri2634>.
- Meeusen, Shelly, J. Michael McCaffery, et Jodi Nunnari. 2004. « Mitochondrial Fusion Intermediates Revealed in Vitro ». *Science (New York, N.Y.)* 305 (5691): 1747-52. <https://doi.org/10.1126/science.1100612>.
- Meijer, C. Arnaud, Theo Stijnen, Martin N. J. M. Wasser, Jaap F. Hamming, J. Hajo van Bockel, Jan H. N. Lindeman, et Pharmaceutical Aneurysm Stabilisation Trial Study Group. 2013. « Doxycycline for Stabilization of Abdominal Aortic Aneurysms: A Randomized Trial ». *Annals of Internal Medicine* 159 (12): 815-23. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00007>.
- Meilhac, Olivier, Benoît Ho-Tin-Noé, Xavier Houard, Monique Philippe, Jean-Baptiste Michel, et Eduardo Anglés-Cano. 2003. « Pericellular Plasmin Induces Smooth Muscle Cell Anoikis ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 17 (10): 1301-3. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0687fje>.
- Meng, Y. H., C. Tian, L. Liu, L. Wang, et Q. Chang. 2014. « Elevated Expression of Connective Tissue Growth Factor, Osteopontin and Increased Collagen Content in Human Ascending Thoracic Aortic Aneurysms ». *Vascular* 22 (1): 20-27. <https://doi.org/10.1177/1708538112472282>.
- Merrilees, Mervyn J., Joan M. Lemire, Jens W. Fischer, Michael G. Kinsella, Kathleen R. Braun, Alexander W. Clowes, et Thomas N. Wight. 2002. « Retrovirally Mediated Overexpression of Versican v3 by Arterial Smooth Muscle Cells Induces Tropoelastin Synthesis and

- Elastic Fiber Formation in Vitro and in Neointima after Vascular Injury ». *Circulation Research* 90 (4): 481-87. <https://doi.org/10.1161/hh0402.105791>.
- Mi, Mäyränpää, Trosien Ja, Fontaine V, Folkesson M, Kazi M, Eriksson P, Swedenborg J, et Hedin U. 2009. « Mast Cells Associate with Neovessels in the Media and Adventitia of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 50 (2). <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.03.055>.
- Michel, Jean-Baptiste. 2020. « Phylogenetic Determinants of Cardiovascular Frailty, Focus on Hemodynamics and Arterial Smooth Muscle Cells ». *Physiological Reviews* 100 (4): 1779-1837. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2019>.
- Michel, Jean-Baptiste, Guillaume Jondeau, et Dianna M. Milewicz. 2018. « From Genetics to Response to Injury: Vascular Smooth Muscle Cells in Aneurysms and Dissections of the Ascending Aorta ». *Cardiovascular Research* 114 (4): 578-89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy006>.
- Michel, Jean-Baptiste, José-Luis Martin-Ventura, Jesus Egido, Natzi Sakalihan, Vladislav Treska, Jes Lindholt, Eric Allaire, et al. 2011. « Novel Aspects of the Pathogenesis of Aneurysms of the Abdominal Aorta in Humans ». *Cardiovascular Research* 90 (1): 18-27. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq337>.
- Michel, Jean-Baptiste, Olivier Thauinat, Xavier Houard, Olivier Meilhac, Giuseppina Caligiuri, et Antonino Nicoletti. 2007. « Topological Determinants and Consequences of Adventitial Responses to Arterial Wall Injury ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27 (6): 1259-68. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.106.137851>.
- Milewicz, Dianna M., Kathleen M. Trybus, Dong-chuan Guo, H. Lee Sweeney, Ellen Regalado, Kristine Kamm, et James T. Stull. 2017. « Altered Smooth Muscle Cell Force Generation as a Driver of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (1): 26-34. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.303229>.
- Mishra, Prashant, Valerio Carelli, Giovanni Manfredi, et David C. Chan. 2014. « Proteolytic Cleavage of Opa1 Stimulates Mitochondrial Inner Membrane Fusion and Couples Fusion to Oxidative Phosphorylation ». *Cell Metabolism* 19 (4): 630-41. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.011>.
- Missiroli, Sonia, Simone Patergnani, Natascia Caroccia, Gaia Pedriali, Mariasole Perrone, Maurizio Previati, Mariusz R. Wieckowski, et Carlotta Giorgi. 2018. « Mitochondria-Associated Membranes (MAMs) and Inflammation ». *Cell Death & Disease* 9 (3): 329. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0027-2>.
- Miyamoto, Alison, Rhiana Lau, Patrick W. Hein, J. Michael Shipley, et Gerry Weinmaster. 2006. « Microfibrillar Proteins MAGP-1 and MAGP-2 Induce Notch1 Extracellular Domain Dissociation and Receptor Activation ». *The Journal of Biological Chemistry* 281 (15): 10089-97. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600298200>.
- Mochida, Akihiro, Tomoya Mita, Kosuke Azuma, Yusuke Osonoi, Atsushi Masuyama, Kenichi Nakajima, Hiromasa Goto, et al. 2021. « Defective Autophagy in Vascular Smooth Muscle Cells Enhances the Healing of Abdominal Aortic Aneurysm ». *Physiological Reports* 9 (17): e15000. <https://doi.org/10.14814/phy2.15000>.
- Moiseeva, E. P. 2001. « Adhesion Receptors of Vascular Smooth Muscle Cells and Their Functions ». *Cardiovascular Research* 52 (3): 372-86. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00399-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00399-6).
- Monné, Magnus, et Ferdinando Palmieri. 2014. « Antiporters of the Mitochondrial Carrier Family ». *Current Topics in Membranes* 73: 289-320. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800223-0.00008-6>.
- Moore, Linn, Dong Fan, Ratnadeep Basu, Vijay Kandalam, et Zamanah Kassiri. 2012. « Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMPs) in Heart Failure ». *Heart Failure Reviews* 17 (4-5): 693-706. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9266-y>.
- Moran, Corey S., Erik Biros, Smriti M. Krishna, Susan K. Morton, Daniel J. Sexton, et Jonathan Golledge. 2021. « Kallikrein-1 Blockade Inhibits Aortic Expansion in a Mouse Model and Reduces Prostaglandin E2 Secretion From Human Aortic Aneurysm Explants ». *Journal of the American Heart Association* 10 (5): e019372. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019372>.
- Moran, Corey S., Moira McCann, Mirko Karan, Paul Norman, Natkunam Ketheesan, et Jonathan Golledge. 2005. « Association of Osteoprotegerin with Human Abdominal Aortic Aneurysm Progression ». *Circulation* 111 (23): 3119-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.464727>.
- Mordas, Amelia, et Kostas Tokatlidis. 2015. « The MIA Pathway: A Key Regulator of Mitochondrial Oxidative Protein Folding and Biogenesis ». *Accounts of Chemical Research* 48 (8): 2191-99. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00150>.
- Mori, M., et K. Terada. 1998. « Mitochondrial Protein Import in Animals ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1403 (1): 12-27. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(98\)00021-4](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(98)00021-4).
- Moussaieff, Arieh, Matthieu Rouleau, Daniel Kitsberg, Merav Cohen, Gahl Levy, Dinorah Barasch, Alina Nemirovski, et al. 2015. « Glycolysis-Mediated Changes in Acetyl-CoA and Histone Acetylation Control the Early Differentiation of Embryonic Stem Cells ». *Cell Metabolism* 21 (3): 392-402. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.002>.
- Mukherjee, Kamalika, Ajeeth K. Pingili, Purnima Singh, Ahmad N. Dhodi, Shubha R. Dutta, Frank J. Gonzalez, et Kafait U. Malik. 2021. « Testosterone Metabolite 6 $\beta$ -Hydroxytestosterone Contributes to Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in *ApoE*<sup>-/-</sup> Male Mice ». *Journal of the American Heart Association* 10 (7): e018536. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018536>.
- Mukoyama, M., M. Nakajima, M. Horiuchi, H. Sasamura, R. E. Pratt, et V. J. Dzau. 1993. « Expression Cloning of Type 2 Angiotensin II Receptor Reveals a Unique Class of Seven-Transmembrane Receptors ». *The Journal of Biological Chemistry* 268 (33): 24539-42.
- Müllebnner, Andrea, Gabriel G. Dorighello, Andrey V. Kozlov, et J. Catharina Duvigneau. 2017. « Interaction between Mitochondrial Reactive Oxygen Species, Heme Oxygenase, and Nitric Oxide Synthase Stimulates Phagocytosis in Macrophages ». *Frontiers in Medicine* 4: 252. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00252>.
- Muller, Dominik N., Erdenechimeg Shagdarsuren, Joon-Keun Park, Ralf Dechend, Eero Mervaala, Franziska Hampich, Anette Fiebeler, et al. 2002. « Immunosuppressive Treatment Protects against Angiotensin II-Induced Renal Damage ». *The American Journal of Pathology* 161 (5): 1679-93. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64445-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64445-8).
- Mulvany, M. J., G. L. Baumbach, C. Aalkjaer, A. M. Heagerty, N. Korsgaard, E. L. Schiffrin, et D. D. Heistad. 1996. « Vascular Remodeling ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 28 (3): 505-6.
- Munier-Lehmann, Hélène, Pierre-Olivier Vidalain, Frédéric Tangy, et Yves L. Janin. 2013. « On Dihydroorotate Dehydrogenases and Their Inhibitors and Uses ». *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (8): 3148-67. <https://doi.org/10.1021/jm301848w>.
- Murphy, Gillian. 2011. « Tissue Inhibitors of Metalloproteinases ». *Genome Biology* 12 (11): 233. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-11-233>.
- Murray, Peter J., et Thomas A. Wynn. 2011. « Protective and Pathogenic Functions of Macrophage Subsets ». *Nature Reviews. Immunology* 11 (11): 723-37. <https://doi.org/10.1038/nri3073>.
- Murtada, S.-I., J. Ferruzzi, H. Yanagisawa, et J. D. Humphrey. 2016. « Reduced Biaxial Contractility in the Descending Thoracic Aorta of Fibulin-5 Deficient Mice ». *Journal of Biomechanical Engineering* 138 (5): 051008. <https://doi.org/10.1115/1.4032938>.
- Musumeci, Marco, Sonia Maccari, Paola Sestili, Michele Signore, Paola Molinari, Caterina Ambrosio, Tonino Stati, et al. 2011. « Propranolol Enhances Cell Cycle-Related Gene Expression in Pressure Overloaded Hearts ». *British Journal of Pharmacology* 164 (8): 1917-28. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01504.x>.



- Nakao, Tetsushi, Takahiro Horie, Osamu Baba, Masataka Nishiga, Tomohiro Nishino, Masayasu Izuhara, Yasuhide Kuwabara, et al. 2017. « Genetic Ablation of MicroRNA-33 Attenuates Inflammation and Abdominal Aortic Aneurysm Formation via Several Anti-Inflammatory Pathways ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 37 (11): 2161-70. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309768>.
- Nance, Dwight M., et Virginia M. Sanders. 2007. « Autonomic Innervation and Regulation of the Immune System (1987-2007) ». *Brain, Behavior, and Immunity* 21 (6): 736-45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008>.
- Napoli, C., F. P. D'Armiento, F. P. Mancini, A. Postiglione, J. L. Witztum, G. Palumbo, et W. Palinski. 1997. « Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas and Is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia. Intimal Accumulation of Low Density Lipoprotein and Its Oxidation Precede Monocyte Recruitment into Early Atherosclerotic Lesions ». *The Journal of Clinical Investigation* 100 (11): 2680-90. <https://doi.org/10.1172/JCI119813>.
- Narayanan, A. S., R. C. Siegel, et G. R. Martin. 1972. « On the Inhibition of Lysyl Oxidase by -Aminopropionitrile ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 46 (2): 745-51. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(72\)80203-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(72)80203-1).
- Narayanan, Nithya, Neetu Tyagi, Amy Shah, Sebastian Pagni, et Suresh C. Tyagi. 2013. « Hyperhomocysteinemia during Aortic Aneurysm, a Plausible Role of Epigenetics ». *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology* 5 (1): 32-42.
- Narendra, Derek P., et Richard J. Youle. 2011. « Targeting Mitochondrial Dysfunction: Role for PINK1 and Parkin in Mitochondrial Quality Control ». *Antioxidants & Redox Signaling* 14 (10): 1929-38. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3799>.
- Nargesi, Arash Aghajani, Mohamed C. Farah, Xiang-Yang Zhu, Lei Zhang, Hui Tang, Kyra L. Jordan, Ishran M. Saadiq, Amir Lerman, Lilach O. Lerman, et Alfonso Eirin. 2021. « Renovascular Hypertension Induces Myocardial Mitochondrial Damage, Contributing to Cardiac Injury and Dysfunction in Pigs With Metabolic Syndrome ». *American Journal of Hypertension* 34 (2): 172-82. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa202>.
- Neill, Thomas, Liliana Schaefer, et Renato V. Iozzo. 2012. « Decorin: A Guardian from the Matrix ». *The American Journal of Pathology* 181 (2): 380-87. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.04.029>.
- Neptune, Enid R., Pamela A. Frischmeyer, Dan E. Arking, Loretha Myers, Tracie E. Bunton, Barbara Gayraud, Francesco Ramirez, Lynn Y. Sakai, et Harry C. Dietz. 2003. « Dysregulation of TGF-Beta Activation Contributes to Pathogenesis in Marfan Syndrome ». *Nature Genetics* 33 (3): 407-11. <https://doi.org/10.1038/ng1116>.
- Neupert, W. 1997. « Protein Import into Mitochondria ». *Annual Review of Biochemistry* 66: 863-917. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.863>.
- Newman, K. M., J. Jean-Claude, H. Li, J. V. Scholes, Y. Ogata, H. Nagase, et M. D. Tilson. 1994. « Cellular Localization of Matrix Metalloproteinases in the Abdominal Aortic Aneurysm Wall ». *Journal of Vascular Surgery* 20 (5): 814-20. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(94\)70169-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(94)70169-5).
- Newton, Kim. 2015. « RIPK1 and RIPK3: Critical Regulators of Inflammation and Cell Death ». *Trends in Cell Biology* 25 (6): 347-53. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.01.001>.
- Ni, Xian-Qiang, Wei-Wei Lu, Jin-Sheng Zhang, Qing Zhu, Jin-Ling Ren, Yan-Rong Yu, Xiu-Ying Liu, et al. 2018. « Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress by Intermedin-53 Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE KO Mice ». *Endocrine* 62 (1): 90-106. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1657-6>.
- Nickenig, G., O. Jung, K. Strehlow, O. Zolk, W. Linz, B. A. Schölkens, et M. Böhm. 1997. « Hypercholesterolemia Is Associated with Enhanced Angiotensin AT1-Receptor Expression ». *The American Journal of Physiology* 272 (6 Pt 2): H2701-2707. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2701>.
- Nishimoto, Masayoshi, Shinji Takai, Hitoshi Fukumoto, Koutaro Tsunemi, Atsushi Yuda, Yoshihide Sawada, Mayumi Yamada, et al. 2002. « Increased Local Angiotensin II Formation in Aneurysmal Aorta ». *Life Sciences* 71 (18): 2195-2205. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01998-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01998-7).
- Nishimura, Masanori, Atsushi Yamashita, Yunosuke Matsuura, Junichi Okutsu, Aiko Fukahori, Tsuyoshi Hirata, Tomohiro Nishizawa, et al. 2021. « Upregulated Kynurenine Pathway Enzymes in Aortic Atherosclerotic Aneurysm: Macrophage Kynureninase Downregulates Inflammation ». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 28 (11): 1214-40. <https://doi.org/10.5551/jat.58248>.
- Nollendorfs, A., T. C. Greiner, H. Nagase, et B. T. Baxter. 2001. « The Expression and Localization of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase in Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 34 (2): 316-22. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.115962>.
- Noone, John, Donal J. O'Gorman, et Helena C. Kenny. 2022. « OPA1 Regulation of Mitochondrial Dynamics in Skeletal and Cardiac Muscle ». *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 33 (10): 710-21. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.07.003>.
- O'Dell, B. L., D. F. Elsdén, J. Thomas, S. M. Partridge, R. H. Smith, et R. Palmer. 1966. « Inhibition of the Biosynthesis of the Cross-Links in Elastin by a Lathyrogen ». *Nature* 209 (5021): 401-2. <https://doi.org/10.1038/209401a0>.
- Ohlsson, Claes, Marcus Langenskiöld, Kristian Smidfelt, Matti Poutanen, Henrik Ryberg, Anna-Karin Norlén, Joakim Nordanstig, Göran Bergström, et Åsa Tivesten. 2022. « Low Progesterone and Low Estradiol Levels Associate With Abdominal Aortic Aneurysms in Men ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 107 (4): e1413-25. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab867>.
- Ohno, Nobuhiko, Hao Chiang, Don J. Mahad, Grahame J. Kidd, LiPing Liu, Richard M. Ransohoff, Zu-Hang Sheng, Hitoshi Komuro, et Bruce D. Trapp. 2014. « Mitochondrial Immobilization Mediated by Syntaphilin Facilitates Survival of Demyelinated Axons ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (27): 9953-58. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401155111>.
- Ohyama, K., Y. Yamano, T. Sano, Y. Nakagomi, T. Hamakubo, I. Morishima, et T. Inagami. 1995. « Disulfide Bridges in Extracellular Domains of Angiotensin II Receptor Type IA ». *Regulatory Peptides* 57 (2): 141-47. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(95\)00030-f](https://doi.org/10.1016/0167-0115(95)00030-f).
- Oishi, Yumiko, et Ichiro Manabe. 2018. « Macrophages in Inflammation, Repair and Regeneration ». *International Immunology* 30 (11): 511-28. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy054>.
- Olichon, A., G. Elachouri, L. Baricault, C. Delettre, P. Belenguer, et G. Lenaers. 2007. « OPA1 Alternate Splicing Uncouples an Evolutionary Conserved Function in Mitochondrial Fusion from a Vertebrate Restricted Function in Apoptosis ». *Cell Death and Differentiation* 14 (4): 682-92. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402048>.
- Olichon, Aurélien, Laurent Baricault, Nicole Gas, Emmanuelle Guillou, Annie Valette, Pascale Belenguer, et Guy Lenaers. 2003. « Loss of OPA1 Perturbates the Mitochondrial Inner Membrane Structure and Integrity, Leading to Cytochrome c Release and Apoptosis ». *The Journal of Biological Chemistry* 278 (10): 7743-46. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200677200>.
- Oller, Jorge, Enrique Gabandé-Rodríguez, María Jesús Ruiz-Rodríguez, Gabriela Desdín-Micó, Juan Francisco Aranda, Raquel Rodríguez-Diez, Constanza Ballesteros-Martínez, et al. 2021. « Extracellular Tuning of Mitochondrial Respiration Leads to Aortic Aneurysm ». *Circulation* 143 (21): 2091-2109. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051171>.

- Oppi, Sara, Thomas F. Lüscher, et Sokrates Stein. 2019. « Mouse Models for Atherosclerosis Research-Which Is My Line? » *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 6: 46. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00046>.
- Ortega, Rebeca, Aida Collado, Francisca Selles, Herminia Gonzalez-Navarro, Maria-Jesus Sanz, José T. Real, et Laura Piqueras. 2019. « SGLT-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition Reduces Ang II (Angiotensin II)-Induced Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm in ApoE (Apolipoprotein E) Knockout Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39 (8): 1614-28. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312659>.
- Osonoi, Yusuke, Tomoya Mita, Kosuke Azuma, Kenichi Nakajima, Atsushi Masuyama, Hiromasa Goto, Yuya Nishida, et al. 2018. « Defective Autophagy in Vascular Smooth Muscle Cells Enhances Cell Death and Atherosclerosis ». *Autophagy* 14 (11): 1991-2006. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1501132>.
- Ouimet, Mireille, et Yves L. Marcel. 2012. « Regulation of Lipid Droplet Cholesterol Efflux from Macrophage Foam Cells ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (3): 575-81. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.240705>.
- Owens, A. Phillip, Debra L. Rateri, Deborah A. Howatt, Kathryn J. Moore, Peter S. Tobias, Linda K. Curtiss, Hong Lu, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2011. « MyD88 Deficiency Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation Independent of Signaling through Toll-like Receptors 2 and 4 ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31 (12): 2813-19. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.238642>.
- Owens, Gary K., Meena S. Kumar, et Brian R. Wamhoff. 2004. « Molecular Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation in Development and Disease ». *Physiological Reviews* 84 (3): 767-801. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2003>.
- Ozdemir, B. A., A. Karthikesalingam, S. Sinha, J. D. Poloniecki, A. Vidal-Diez, R. J. Hinchliffe, M. M. Thompson, et P. J. E. Holt. 2015. « Association of Hospital Structures with Mortality from Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm ». *The British Journal of Surgery* 102 (5): 516-24. <https://doi.org/10.1002/bjs.9759>.
- Palikaras, K., E. Lionaki, et N. Tavernarakis. 2015. « Balancing Mitochondrial Biogenesis and Mitophagy to Maintain Energy Metabolism Homeostasis ». *Cell Death and Differentiation* 22 (9): 1399-1401. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.86>.
- Palmer, Catherine S., Laura D. Osellame, Diana Stojanovski, et Michael T. Ryan. 2011. « The Regulation of Mitochondrial Morphology: Intricate Mechanisms and Dynamic Machinery ». *Cellular Signalling* 23 (10): 1534-45. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.05.021>.
- Paloschi, Valentina, Sanela Kurtovic, Lasse Folkersen, Delphine Gomez, Dick Wågsäter, Joy Roy, Johan Petrini, et al. 2011. « Impaired Splicing of Fibronectin Is Associated with Thoracic Aortic Aneurysm Formation in Patients with Bicuspid Aortic Valve ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31 (3): 691-97. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218461>.
- Pan, Guangwei, Mengyang Liao, Yong Dai, Yang Li, Xiaole Yan, Wuqian Mai, Jinping Liu, Yuhua Liao, Zhihua Qiu, et Zihua Zhou. 2021. « Inhibition of Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 Prevents Thoracic Aortic Dissection and Rupture ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8: 748486. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.748486>.
- Pan, Huize, Chenyi Xue, Benjamin J. Auerbach, Jiaxin Fan, Alexander C. Bashore, Jian Cui, Dina Y. Yang, et al. 2020. « Single-Cell Genomics Reveals a Novel Cell State During Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Potential Therapeutic Targets for Atherosclerosis in Mouse and Human ». *Circulation* 142 (21): 2060-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048378>.
- Pan, Lihong, Peiyuan Bai, Xinyu Weng, Jin Liu, Yingjie Chen, Siqin Chen, Xiurui Ma, Kai Hu, Aijun Sun, et Junbo Ge. 2022. « Legumain Is an Endogenous Modulator of Integrin Avβ3 Triggering Vascular Degeneration, Dissection, and Rupture ». *Circulation* 145 (9): 659-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056640>.
- Pannu, Hariyadarshi, Van Tran Fadulu, Jessica Chang, Andrea Lafont, Sumera N. Hasham, Elizabeth Sparks, Philip F. Giampietro, et al. 2005. « Mutations in Transforming Growth Factor-Beta Receptor Type II Cause Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections ». *Circulation* 112 (4): 513-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537340>.
- Pape, Linda A., Thomas T. Tsai, Eric M. Isselbacher, Jae K. Oh, Patrick T. O'gara, Arturo Evangelista, Rossella Fattori, et al. 2007. « Aortic Diameter  $\geq$  5.5 Cm Is Not a Good Predictor of Type A Aortic Dissection: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) ». *Circulation* 116 (10): 1120-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720>.
- Papke, Christina L., et Hiromi Yanagisawa. 2014. « Fibulin-4 and Fibulin-5 in Elastogenesis and beyond: Insights from Mouse and Human Studies ». *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 37 (juillet): 142-49. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.02.004>.
- Patelis, N., D. Moris, D. Schizas, C. Damaskos, D. Perrea, C. Bakoyiannis, T. Liakakos, et S. Georgopoulos. 2017. « Animal Models in the Research of Abdominal Aortic Aneurysms Development ». *Physiological Research* 66 (6): 899-915. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933579>.
- Patergnani, Simone, Jan M. Suski, Chiara Agnoletto, Angela Bononi, Massimo Bonora, Elena De Marchi, Carlotta Giorgi, et al. 2011. « Calcium Signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs) ». *Cell Communication and Signaling: CCS* 9 (septembre): 19. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-9-19>.
- Pavloff, N., P. W. Staskus, N. S. Kishnani, et S. P. Hawkes. 1992. « A New Inhibitor of Metalloproteinases from Chicken: ChIMP-3. A Third Member of the TIMP Family ». *The Journal of Biological Chemistry* 267 (24): 17321-26.
- Pedroza, Albert J., Yasushi Tashima, Rohan Shad, Paul Cheng, Robert Wirka, Samantha Churovich, Ken Nakamura, et al. 2020. « Single-Cell Transcriptomic Profiling of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Modulation in Marfan Syndrome Aortic Aneurysm ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 40 (9): 2195-2211. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314670>.
- Pei, H., C. Tian, X. Sun, X. Qian, P. Liu, W. Liu, et Q. Chang. 2015. « Overexpression of MicroRNA-145 Promotes Ascending Aortic Aneurysm Media Remodeling through TGF-B1 ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 49 (1): 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.10.018>.
- Peng, Junlu, Xinqi He, Lei Zhang, et Peng Liu. 2018. « MicroRNA-26a Protects Vascular Smooth Muscle Cells against H2O2-induced Injury through Activation of the PTEN/AKT/mTOR Pathway ». *International Journal of Molecular Medicine* 42 (3): 1367-78. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3746>.
- Pepin, M., U. Schwarze, A. Superti-Furga, et P. H. Byers. 2000. « Clinical and Genetic Features of Ehlers-Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type ». *The New England Journal of Medicine* 342 (10): 673-80. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421001>.
- Pérez-Arellano, Isabel, Francisco Carmona-Alvarez, Ana I. Martínez, Jesús Rodríguez-Díaz, et Javier Cervera. 2010. « Pyrroline-5-Carboxylate Synthase and Proline Biosynthesis: From Osmotolerance to Rare Metabolic Disease ». *Protein Science: A Publication of the Protein Society* 19 (3): 372-82. <https://doi.org/10.1002/pro.340>.
- Perry, Seth W., John P. Norman, Justin Barbieri, Edward B. Brown, et Harris A. Gelbard. 2011. « Mitochondrial Membrane Potential Probes and the Proton Gradient: A Practical Usage Guide ». *BioTechniques* 50 (2): 98-115. <https://doi.org/10.2144/000113610>.
- Petsophonsakul, Ploingarm, Malgorzata Furmanik, Michael Forsythe, Marc Dweck, Geert Willem Schuurink, Ehsan Natour, Chris Reutelingsperger, Michael Jacobs, Barend Mees, et Leon Schurgers. 2019. « Role of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic

- Switching and Calcification in Aortic Aneurysm Formation ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39 (7): 1351-68. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312787>.
- Pfanner, Nikolaus, Martin van der Laan, Paolo Amati, Roderick A. Capaldi, Amy A. Caudy, Agnieszka Chacinska, Manjula Darshi, et al. 2014. « Uniform Nomenclature for the Mitochondrial Contact Site and Cristae Organizing System ». *The Journal of Cell Biology* 204 (7): 1083-86. <https://doi.org/10.1083/jcb.201401006>.
- Picard, Martin, Meagan J. McManus, György Csordás, Péter Várnai, Gerald W. Dorn, Dewight Williams, György Hajnóczky, et Douglas C. Wallace. 2015. « Trans-Mitochondrial Coordination of Cristae at Regulated Membrane Junctions ». *Nature Communications* 6 (février): 6259. <https://doi.org/10.1038/ncomms7259>.
- Pickles, Sarah, Pierre Vigié, et Richard J. Youle. 2018. « Mitophagy and Quality Control Mechanisms in Mitochondrial Maintenance ». *Current Biology: CB* 28 (4): R170-85. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.004>.
- Pilecki, Bartosz, Paulo V. S. D. de Carvalho, Katrine L. Kirketerp-Møller, Anders Schlosser, Karin Kejling, Magdalena Dubik, Nicklas P. Madsen, et al. 2021. « MFAP4 Deficiency Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation Through Regulation of Macrophage Infiltration and Activity ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8: 764337. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.764337>.
- Pilecki, Bartosz, Anne T. Holm, Anders Schlosser, Jesper B. Moeller, Alexander P. Wohl, Alexandra V. Zuk, Stefanie E. Heumüller, et al. 2016. « Characterization of Microfibrillar-Associated Protein 4 (MFAP4) as a Tropoelastin- and Fibrillin-Binding Protein Involved in Elastic Fiber Formation ». *The Journal of Biological Chemistry* 291 (3): 1103-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.681775>.
- Pinnell, S. R., et G. R. Martin. 1968. « The Cross-Linking of Collagen and Elastin: Enzymatic Conversion of Lysine in Peptide Linkage to Alpha-Amino adipic-Delta-Semialdehyde (Allysine) by an Extract from Bone ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 61 (2): 708-16. <https://doi.org/10.1073/pnas.61.2.708>.
- Piqueras, L., P. Kubes, A. Alvarez, E. O'Connor, A. C. Issekutz, J. V. Esplugues, et M. J. Sanz. 2000. « Angiotensin II Induces Leukocyte-Endothelial Cell Interactions in Vivo via AT(1) and AT(2) Receptor-Mediated P-Selectin Upregulation ». *Circulation* 102 (17): 2118-23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.17.2118>.
- Piquereau, Jerome, Fanny Caffin, Marta Novotova, Alexandre Prola, Anne Garnier, Philippe Mateo, Dominique Fortin, et al. 2012. « Down-Regulation of OPA1 Alters Mouse Mitochondrial Morphology, PTP Function, and Cardiac Adaptation to Pressure Overload ». *Cardiovascular Research* 94 (3): 408-17. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs117>.
- Pivetta, Eliana, Bruna Wassermann, Lisa Del Bel Belluz, Carla Danussi, Teresa Maria Elisa Modica, Orlando Maiorani, Giulia Bosisio, et al. 2016. « Local Inhibition of Elastase Reduces EMILIN1 Cleavage Reactivating Lymphatic Vessel Function in a Mouse Lymphoedema Model ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 130 (14): 1221-36. <https://doi.org/10.1042/CS20160064>.
- Pluijm, Ingrid van der, Joyce Burger, Paula M van Heijningen, Arne IJpma, Nicole van Vliet, Chiara Milanese, Kees Schoonderwoerd, et al. 2018. « Decreased Mitochondrial Respiration in Aneurysmal Aortas of Fibulin-4 Mutant Mice Is Linked to PGC1A Regulation ». *Cardiovascular Research* 114 (13): 1776-93. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy150>.
- Pober, Jordan S., et William C. Sessa. 2007. « Evolving Functions of Endothelial Cells in Inflammation ». *Nature Reviews. Immunology* 7 (10): 803-15. <https://doi.org/10.1038/nri2171>.
- Poduri, Aruna, A. Phillip Owens, Deborah A. Howatt, Jessica J. Moorleghen, Anju Balakrishnan, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2012. « Regional Variation in Aortic AT1b Receptor mRNA Abundance Is Associated with Contractility but Unrelated to Atherosclerosis and Aortic Aneurysms ». *PLoS One* 7 (10): e48462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048462>.
- Police, Sara B., Kelly Putnam, Sean Thatcher, Frederique Batifoulier-Yiannikouris, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2010. « Weight Loss in Obese C57BL/6 Mice Limits Adventitial Expansion of Established Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 298 (6): H1932-1938. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00961.2009>.
- Police, Sara B., Sean E. Thatcher, Richard Charnigo, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2009. « Obesity Promotes Inflammation in Periaortic Adipose Tissue and Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29 (10): 1458-64. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192658>.
- Ponseti, I. V., et W. A. Baird. 1952. « Scoliosis and Dissecting Aneurysm of the Aorta in Rats Fed with Lathyrus Odoratus Seeds ». *The American Journal of Pathology* 28 (6): 1059-77.
- Pouget, Claire, Rodolphe Gautier, Marie-Aimee Teillet, et Thierry Jaffredo. 2006. « Somite-Derived Cells Replace Ventral Aortic Hemangioblasts and Provide Aortic Smooth Muscle Cells of the Trunk ». *Development (Cambridge, England)* 133 (6): 1013-22. <https://doi.org/10.1242/dev.02269>.
- Pozzi, A., K. K. Wary, F. G. Giancotti, et H. A. Gardner. 1998. « Integrin Alpha1beta1 Mediates a Unique Collagen-Dependent Proliferation Pathway in Vivo ». *The Journal of Cell Biology* 142 (2): 587-94. <https://doi.org/10.1083/jcb.142.2.587>.
- Propranolol Aneurysm Trial Investigators. 2002. « Propranolol for Small Abdominal Aortic Aneurysms: Results of a Randomized Trial ». *Journal of Vascular Surgery* 35 (1): 72-79. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.121308>.
- Prudent, Julien, Rodolfo Zunino, Ayumu Sugiura, Sevan Mattie, Gordon C. Shore, et Heidi M. McBride. 2015. « MAPL SUMOylation of Drp1 Stabilizes an ER/Mitochondrial Platform Required for Cell Death ». *Molecular Cell* 59 (6): 941-55. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.08.001>.
- Pyo, R., J. K. Lee, J. M. Shipley, J. A. Curci, D. Mao, S. J. Ziporin, T. L. Ennis, S. D. Shapiro, R. M. Senior, et R. W. Thompson. 2000. « Targeted Gene Disruption of Matrix Metalloproteinase-9 (Gelatinase B) Suppresses Development of Experimental Abdominal Aortic Aneurysms ». *The Journal of Clinical Investigation* 105 (11): 1641-49. <https://doi.org/10.1172/JCI8931>.
- Qi, Feiran, Yan Liu, Kunlin Zhang, Yanzhenzi Zhang, Ke Xu, Mei Zhou, Huinan Zhao, et al. 2022. « Artificial Intelligence Uncovers Natural MMP Inhibitor Crocin as a Potential Treatment of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9: 871486. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.871486>.
- Qi, Xin, Nir Qvit, Yu-Chin Su, et Daria Mochly-Rosen. 2013. « A Novel Drp1 Inhibitor Diminishes Aberrant Mitochondrial Fission and Neurotoxicity ». *Journal of Cell Science* 126 (Pt 3): 789-802. <https://doi.org/10.1242/jcs.114439>.
- Qi, Zhihao, Zhen Huang, Feng Xie, et Linxi Chen. 2019. « Dynamin-Related Protein 1: A Critical Protein in the Pathogenesis of Neural System Dysfunctions and Neurodegenerative Diseases ». *Journal of Cellular Physiology* 234 (7): 10032-46. <https://doi.org/10.1002/jcp.27866>.
- Qiu, Zhi-Huang, Jian He, Tian-Ci Chai, Yu-Ling Zhang, Hao Zhou, Hui Zheng, Xiao-Song Chen, Li Zhang, Yu-Mei Li, et Liang-Wan Chen. 2021. « miR-145 Attenuates Phenotypic Transformation of Aortic Vascular Smooth Muscle Cells to Prevent Aortic Dissection ». *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 35 (12): e23773. <https://doi.org/10.1002/jcla.23773>.
- Rabajdová, Miroslava, Peter Urban, Ivana Špaková, Artemiou Panagiotis, Michaela Ferencáková, Dušan Rybár, Nikita Bobrov, František Sabol, et Mária Mareková. 2017. « Detection of Pathological Changes in the Aorta during Thoracic Aortic Aneurysm Progression on Molecular Level ». *Disease Markers* 2017: 9185934. <https://doi.org/10.1155/2017/9185934>.



- Raffetto, Joseph D., et Raouf A. Khalil. 2008. « Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease ». *Biochemical Pharmacology* 75 (2): 346-59. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.004>.
- Raines, E. W., et R. Ross. 1993. « Smooth Muscle Cells and the Pathogenesis of the Lesions of Atherosclerosis ». *British Heart Journal* 69 (1 Suppl): S30-37. [https://doi.org/10.1136/hrt.69.1\\_suppl.s30](https://doi.org/10.1136/hrt.69.1_suppl.s30).
- Ramadan, Azza, Krishna K. Singh, Adrian Quan, Pamela J. Plant, Mohammed Al-Omran, Hwee Teoh, et Subodh Verma. 2018. « Loss of Vascular Smooth Muscle Cell Autophagy Exacerbates Angiotensin II-Associated Aortic Remodeling ». *Journal of Vascular Surgery* 68 (3): 859-71. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.08.086>.
- Rateri, Debra L., Frank M. Davis, Anju Balakrishnan, Deborah A. Howatt, Jessica J. Moorleghen, William N. O'Connor, Richard Charnigo, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2014. « Angiotensin II Induces Region-Specific Medial Disruption during Evolution of Ascending Aortic Aneurysms ». *The American Journal of Pathology* 184 (9): 2586-95. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.05.014>.
- Rateri, Debra L., Deborah A. Howatt, Jessica J. Moorleghen, Richard Charnigo, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2011. « Prolonged Infusion of Angiotensin II in apoE(-/-) Mice Promotes Macrophage Recruitment with Continued Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm ». *The American Journal of Pathology* 179 (3): 1542-48. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.05.049>.
- Rauch, Alexander, Anders K. Haakonsson, Jesper G. S. Madsen, Mette Larsen, Isabel Forss, Martin R. Madsen, Elvira L. Van Hauwaert, et al. 2019. « Osteogenesis Depends on Commissioning of a Network of Stem Cell Transcription Factors That Act as Repressors of Adipogenesis ». *Nature Genetics* 51 (4): 716-27. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0359-1>.
- Reid, R. A., J. Moyle, et P. Mitchell. 1966. « Synthesis of Adenosine Triphosphate by a Protonmotive Force in Rat Liver Mitochondria ». *Nature* 212 (5059): 257-58. <https://doi.org/10.1038/212257a0>.
- Reinboth, Betty, Eric Hanssen, Edward G. Cleary, et Mark A. Gibson. 2002. « Molecular Interactions of Biglycan and Decorin with Elastic Fiber Components: Biglycan Forms a Ternary Complex with Tropoelastin and Microfibril-Associated Glycoprotein 1 ». *The Journal of Biological Chemistry* 277 (6): 3950-57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109540200>.
- Remuzzi, G., C. Zoja, E. Gagliardini, D. Corna, M. Abbate, et A. Benigni. 1999. « Combining an Antiproteinuric Approach with Mycophenolate Mofetil Fully Suppresses Progressive Nephropathy of Experimental Animals ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10 (7): 1542-49. <https://doi.org/10.1681/ASN.V1071542>.
- Ren, Pingping, Michael Hughes, Swapna Krishnamoorthy, Sili Zou, Lin Zhang, Darrell Wu, Chen Zhang, et al. 2017. « Critical Role of ADAMTS-4 in the Development of Sporadic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice ». *Scientific Reports* 7 (1): 12351. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12248-z>.
- Ren, Pingping, Darrell Wu, Richard Appel, Lin Zhang, Chen Zhang, Wei Luo, Avril A. B. Robertson, et al. 2020. « Targeting the NLRP3 Inflammasome With Inhibitor MCC950 Prevents Aortic Aneurysms and Dissections in Mice ». *Journal of the American Heart Association* 9 (7): e014044. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014044>.
- Ren, Weihong, Yan Liu, Xuerui Wang, Lixin Jia, Chunmei Piao, Feng Lan, et Jie Du. 2016. «  $\beta$ -Aminopropionitrile Monofumarate Induces Thoracic Aortic Dissection in C57BL/6 Mice ». *Scientific Reports* 6 (juin): 28149. <https://doi.org/10.1038/srep28149>.
- Ren, Weihong, Yan Liu, Xuerui Wang, Chunmei Piao, Youcai Ma, Shulan Qiu, Lixin Jia, et al. 2018. « The Complement C3a-C3aR Axis Promotes Development of Thoracic Aortic Dissection via Regulation of MMP2 Expression ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 200 (5): 1829-38. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601386>.
- Ren, Yong, Qizhu Tang, Wenwei Liu, Yongqian Tang, Rui Zhu, et Bin Li. 2017. « Serum Biomarker Identification by Mass Spectrometry in Acute Aortic Dissection ». *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology* 44 (6): 2147-57. <https://doi.org/10.1159/000485954>.
- Renard, Marjolijn, Bert Callewaert, Machteld Baetens, Laurence Campens, Kay MacDermot, Jean-Pierre Fryns, Maryse Bonduelle, et al. 2013. « Novel MYH11 and ACTA2 Mutations Reveal a Role for Enhanced TGF $\beta$  Signaling in FTAAD ». *International Journal of Cardiology* 165 (2): 314-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.079>.
- Rest, M. van der, et R. Garrone. 1991. « Collagen Family of Proteins ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 5 (13): 2814-23.
- Ricci, M. A., J. M. Slaiby, G. R. Gadowski, E. D. Hendley, P. Nichols, et D. B. Pilcher. 1996. « Effects of Hypertension and Propranolol upon Aneurysm Expansion in the Anidjar/Dobrin Aneurysm Model ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 800 (novembre): 89-96. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb33301.x>.
- Rimessi, Alessandro, Maurizio Previati, Federica Nigro, Mariusz R. Wiecekowsi, et Paolo Pinton. 2016. « Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Inflammation: Molecular Mechanisms, Diseases and Promising Therapies ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 81 (Pt B): 281-93. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.06.015>.
- Rimoldi, Stefano F., Urs Scherrer, et Franz H. Messerli. 2014. « Secondary Arterial Hypertension: When, Who, and How to Screen? ». *European Heart Journal* 35 (19): 1245-54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534>.
- Robert, Pauline, Phuc Minh Chau Nguyen, Alexis Richard, Céline Grenier, Arnaud Chevrollier, Mathilde Munier, Linda Grimaud, et al. 2021. « Protective Role of the Mitochondrial Fusion Protein OPA1 in Hypertension ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 35 (7): e21678. <https://doi.org/10.1096/fj.202000238RRR>.
- Roberts, C. S., et W. C. Roberts. 1991. « Aortic Dissection with the Entrance Tear in Abdominal Aorta ». *American Heart Journal* 121 (6 Pt 1): 1834-35. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90044-i](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90044-i).
- Robinson, P. N., et M. Godfrey. 2000. « The Molecular Genetics of Marfan Syndrome and Related Microfibrilopathies ». *Journal of Medical Genetics* 37 (1): 9-25. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.1.9>.
- Roccabianca, S., C. Bellini, et J. D. Humphrey. 2014. « Computational Modelling Suggests Good, Bad and Ugly Roles of Glycosaminoglycans in Arterial Wall Mechanics and Mechanobiology ». *Journal of the Royal Society, Interface* 11 (97): 20140397. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0397>.
- Roche-Molina, Marta, David Sanz-Rosa, Francisco M. Cruz, Jaime García-Prieto, Sergio López, Rocío Abia, Francisco J. G. Muriana, Valentín Fuster, Borja Ibáñez, et Juan A. Bernal. 2015. « Induction of Sustained Hypercholesterolemia by Single Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Transfer of Mutant hPCSK9 ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (1): 50-59. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303617>.
- Roman, Mary J., Richard B. Devereux, Liliana R. Preiss, Federico M. Asch, Kim A. Eagle, Kathryn W. Holmes, Scott A. LeMaire, et al. 2017. « Associations of Age and Sex With Marfan Phenotype: The National Heart, Lung, and Blood Institute GenTAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry ». *Circulation. Cardiovascular Genetics* 10 (3): e001647. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001647>.
- Rombouts, Karlijn B., Tara A. R. Merrienboer, Johannes C. F. Ket, Natalija Bogunovic, Jolanda Velden, et Kak Khee Yeung. 2022. « The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in the Development of Aortic Aneurysms and Dissections ». *European Journal of Clinical Investigation* 52 (4). <https://doi.org/10.1111/eci.13697>.

- Rosignol, Patrick, Benoît Ho-Tin-Noé, Roger Vranckx, Marie-Christine Bouton, Olivier Meilhac, H. Roger Lijnen, Marie-Claude Guillin, Jean-Baptiste Michel, et Eduardo Anglés-Cano. 2004. « Protease Nexin-1 Inhibits Plasminogen Activation-Induced Apoptosis of Adherent Cells ». *The Journal of Biological Chemistry* 279 (11): 10346-56. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310964200>.
- Rouer, M., B. H. Xu, H. J. Xuan, H. Tanaka, N. Fujimura, K. J. Glover, Y. Furusho, M. Gerritsen, et R. L. Dalman. 2014. « Rapamycin Limits the Growth of Established Experimental Abdominal Aortic Aneurysms ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 47 (5): 493-500. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.02.006>.
- Ruddy, Jean Marie, Jeffrey A. Jones, Francis G. Spinale, et John S. Ikonomidis. 2008. « Regional Heterogeneity within the Aorta: Relevance to Aneurysm Disease ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 136 (5): 1123-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.06.027>.
- Ruderman, Neil, et Marc Prentki. 2004. « AMP Kinase and Malonyl-CoA: Targets for Therapy of the Metabolic Syndrome ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 3 (4): 340-51. <https://doi.org/10.1038/nrd1344>.
- Ruprecht, Jonathan J., et Edmund R. S. Kunji. 2020. « The SLC25 Mitochondrial Carrier Family: Structure and Mechanism ». *Trends in Biochemical Sciences* 45 (3): 244-58. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.11.001>.
- Safar, M. E., et E. D. Frohlich. 1995. « The Arterial System in Hypertension. A Prospective View ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 26 (1): 10-14. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.1.10>.
- Safar, Michel E. 2004. « Peripheral Pulse Pressure, Large Arteries, and Microvessels ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 44 (2): 121-22. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000135448.73199.75>.
- . 2018. « Arterial Stiffness as a Risk Factor for Clinical Hypertension ». *Nature Reviews. Cardiology* 15 (2): 97-105. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.155>.
- Sakalihasan, Natzli, Jean-Baptiste Michel, Athanasios Katsargyris, Helena Kuivaniemi, Jean-Olivier Defraigne, Alain Nchimi, Janet T. Powell, Koichi Yoshimura, et Rebecka Hultgren. 2018. « Abdominal Aortic Aneurysms ». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (1): 34. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0030-7>.
- Sandoval, Hector, Perumal Thiagarajan, Swapan K. Dasgupta, Armin Schumacher, Josef T. Prchal, Min Chen, et Jin Wang. 2008. « Essential Role for Nix in Autophagic Maturation of Erythroid Cells ». *Nature* 454 (7201): 232-35. <https://doi.org/10.1038/nature07006>.
- Saracini, Claudia, Paola Bolli, Elena Sticchi, Giovanni Pratesi, Raffaele Pulli, Francesco Sofi, Carlo Pratesi, Gian Franco Gensini, Rosanna Abbate, et Betti Giusti. 2012. « Polymorphisms of Genes Involved in Extracellular Matrix Remodeling and Abdominal Aortic Aneurysm ». *Journal of Vascular Surgery* 55 (1): 171-179.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.051>.
- Saraff, Kiran, Fjoralba Babamusta, Lisa A. Cassis, et Alan Daugherty. 2003. « Aortic Dissection Precedes Formation of Aneurysms and Atherosclerosis in Angiotensin II-Infused, Apolipoprotein E-Deficient Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (9): 1621-26. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000085631.76095.64>.
- Schaheen, Basil, Emily A. Downs, Vlad Serbulea, Camila C. P. Almenara, Michael Spinosa, Gang Su, Yunge Zhao, et al. 2016. « B-Cell Depletion Promotes Aortic Infiltration of Immunosuppressive Cells and Is Protective of Experimental Aortic Aneurysm ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36 (11): 2191-2202. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307559>.
- Schepers, Dorien, Giada Tortora, Hiroko Morisaki, Gretchen MacCarrick, Mark Lindsay, David Liang, Sarju G. Mehta, et al. 2018. « A Mutation Update on the LDS-Associated Genes TGFB2/3 and SMAD2/3 ». *Human Mutation* 39 (5): 621-34. <https://doi.org/10.1002/humu.23407>.
- Schilling, E. D., et F. M. Strong. 1954. « ISOLATION, STRUCTURE AND SYNTHESIS OF A LATHYRUS FACTOR FROM L. ODORATUS1 ». *Journal of the American Chemical Society* 76 (10): 2848-2848. <https://doi.org/10.1021/ja01639a084>.
- Schlatmann, T. J., et A. E. Becker. 1977. « Histologic Changes in the Normal Aging Aorta: Implications for Dissecting Aortic Aneurysm ». *The American Journal of Cardiology* 39 (1): 13-20. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(77\)80004-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(77)80004-0).
- Schneider, David J., Yabing Chen, et Burton E. Sobel. 2008. « The Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Apoptosis ». *Thrombosis and Haemostasis* 100 (6): 1037-40.
- Schriebl, A. J., M. J. Collins, D. M. Pierce, G. A. Holzapfel, L. E. Niklason, et J. D. Humphrey. 2012. « Remodeling of Intramural Thrombus and Collagen in an Ang-II Infusion ApoE-/- Model of Dissecting Aortic Aneurysms ». *Thrombosis Research* 130 (3): e139-146. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.04.009>.
- Schurgers, Leon J., Asim C. Akbulut, Dawid M. Kaczor, Maurice Halder, Rory R. Koenen, et Rafael Kramann. 2018. « Initiation and Propagation of Vascular Calcification Is Regulated by a Concert of Platelet- and Smooth Muscle Cell-Derived Extracellular Vesicles ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5: 36. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00036>.
- Schwartz, W. 1973. « Lynn Margulis, Origin of Eukaryotic Cells. Evidence and Research Implications for a Theory of the Origin and Evolution of Microbial, Plant, and Animal Cells on the Precambrian Earth. XXII u. 349 S., 89 Abb., 49 Tab. New Haven-London 1970: Yale University Press \$ 15.00 ». *Zeitschrift Für Allgemeine Mikrobiologie* 13 (2): 186-186. <https://doi.org/10.1002/jobm.19730130220>.
- Schwarzbauer, J. E., J. W. Tamkun, I. R. Lemischka, et R. O. Hynes. 1983. « Three Different Fibronectin mRNAs Arise by Alternative Splicing within the Coding Region ». *Cell* 35 (2 Pt 1): 421-31. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90175-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90175-7).
- Schweers, Rachel L., Ji Zhang, Mindy S. Randall, Melanie R. Loyd, Weimin Li, Frank C. Dorsey, Mondira Kundu, et al. 2007. « NIX Is Required for Programmed Mitochondrial Clearance during Reticulocyte Maturation ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (49): 19500-505. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708818104>.
- Serasinghe, Madhavika N., et Jerry E. Chipuk. 2017. « Mitochondrial Fission in Human Diseases ». *Handbook of Experimental Pharmacology* 240: 159-88. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_38](https://doi.org/10.1007/164_2016_38).
- Shadwick, R. E. 1999. « Mechanical Design in Arteries ». *The Journal of Experimental Biology* 202 (Pt 23): 3305-13. <https://doi.org/10.1242/jeb.202.23.3305>.
- Shamsi, Farnaz, Mary Piper, Li-Lun Ho, Tian Lian Huang, Anushka Gupta, Aaron Streets, Matthew D. Lynes, et Yu-Hua Tseng. 2021. « Vascular Smooth Muscle-Derived Trpv1+ Progenitors Are a Source of Cold-Induced Thermogenic Adipocytes ». *Nature Metabolism* 3 (4): 485-95. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00373-z>.
- Shankman, Laura S., Delphine Gomez, Olga A. Cherepanova, Morgan Salmon, Gabriel F. Alencar, Ryan M. Haskins, Pamela Swiatlowska, et al. 2015. « KLF4-Dependent Phenotypic Modulation of Smooth Muscle Cells Has a Key Role in Atherosclerotic Plaque Pathogenesis ». *Nature Medicine* 21 (6): 628-37. <https://doi.org/10.1038/nm.3866>.
- Shen, Chong, Xiangfeng Lu, Yun Li, Qi Zhao, Xiaoli Liu, Liping Hou, Laiyuan Wang, Shufeng Chen, Jianfeng Huang, et Dongfeng Gu. 2009. « Emilin1 Gene and Essential Hypertension: A Two-Stage Association Study in Northern Han Chinese Population ». *BMC Medical Genetics* 10 (novembre): 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-118>.
- Shen, Mengcheng, Jiwon Lee, Ratnadeep Basu, Siva S. V. P. Sakamuri, Xiuhua Wang, Dong Fan, et Zamaneh Kassiri. 2015. « Divergent Roles of Matrix Metalloproteinase 2 in Pathogenesis of Thoracic Aortic Aneurysm ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (4): 888-98. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.305115>.

- Shen, W., K. Asai, M. Uechi, M. A. Mathier, R. P. Shannon, S. F. Vatner, et J. S. Ingwall. 1999. « Progressive Loss of Myocardial ATP Due to a Loss of Total Purines during the Development of Heart Failure in Dogs: A Compensatory Role for the Parallel Loss of Creatine ». *Circulation* 100 (20): 2113-18. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.20.2113>.
- Sherratt, Michael J., Clair Baldock, J. Louise Haston, David F. Holmes, Carolyn J. P. Jones, C. Adrian Shuttleworth, Timothy J. Wess, et Cay M. Kielty. 2003. « Fibrillin Microfibrils Are Stiff Reinforcing Fibres in Compliant Tissues ». *Journal of Molecular Biology* 332 (1): 183-93. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(03\)00829-5](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(03)00829-5).
- Shimada, Kenichi, Timothy R. Crother, Justin Karlin, Jargalsaikhan Dagvadorj, Norika Chiba, Shuang Chen, V. Krishnan Ramanujan, et al. 2012. « Oxidized Mitochondrial DNA Activates the NLRP3 Inflammasome during Apoptosis ». *Immunity* 36 (3): 401-14. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.009>.
- Shimodaira, Masanori, Tomohiro Nakayama, Naoyuki Sato, Takahiro Naganuma, Mai Yamaguchi, Noriko Aoi, Mikano Sato, Yoichi Izumi, Masayoshi Soma, et Koichi Matsumoto. 2010. « Association Study of the Elastin Microfibril Interfacier 1 (EMILIN1) Gene in Essential Hypertension ». *American Journal of Hypertension* 23 (5): 547-55. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.16>.
- Siasos, Gerasimos, Konstantinos Mourouzis, Evangelos Oikonomou, Sotirios Tsalamandris, Vasiliki Tsigkou, Konstantinos Vlasis, Manolis Vavuranakis, et al. 2015. « The Role of Endothelial Dysfunction in Aortic Aneurysms ». *Current Pharmaceutical Design* 21 (28): 4016-34. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150826094156>.
- Sickmann, Albert, Jörg Reinders, Yvonne Wagner, Cornelia Joppich, René Zahedi, Helmut E. Meyer, Birgit Schönfisch, et al. 2003. « The Proteome of *Saccharomyces Cerevisiae* Mitochondria ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (23): 13207-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135385100>.
- Sigala, F., E. Papalambros, A. Kotsinas, I. Andreadou, P. Sigalas, D. Kremastinos, E. Bastounis, et V. G. Gorgoulis. 2005. « Relationship between iNOS Expression and Aortic Cell Proliferation and Apoptosis in an Elastase-Induced Model of Aorta Aneurysm and the Effect of 1400 W Administration ». *Surgery* 137 (4): 447-56. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.12.003>.
- Simons, Kai, et Robert Eehalt. 2002. « Cholesterol, Lipid Rafts, and Disease ». *The Journal of Clinical Investigation* 110 (5): 597-603. <https://doi.org/10.1172/JCI16390>.
- Sin, Jon, Allen M. Andres, David J. R. Taylor, Thomas Weston, Yoshimi Hiraumi, Aleksandr Stotland, Brandon J. Kim, Chengqun Huang, Kelly S. Doran, et Roberta A. Gottlieb. 2016. « Mitophagy Is Required for Mitochondrial Biogenesis and Myogenic Differentiation of C2C12 Myoblasts ». *Autophagy* 12 (2): 369-80. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1115172>.
- Smyrniak, Ioannis, Stephen P. Gray, Darlington O. Okonko, Greta Sawyer, Anna Zoccarato, Norman Catibog, Begoña López, et al. 2019. « Cardioprotective Effect of the Mitochondrial Unfolded Protein Response During Chronic Pressure Overload ». *Journal of the American College of Cardiology* 73 (14): 1795-1806. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.087>.
- Solsona-Vilarrasa, Estel, Raquel Fucho, Sandra Torres, Susana Nuñez, Natalia Nuño-Lámbarri, Carlos Enrich, Carmen García-Ruiz, et José C. Fernández-Checa. 2019. « Cholesterol Enrichment in Liver Mitochondria Impairs Oxidative Phosphorylation and Disrupts the Assembly of Respiratory Supercomplexes ». *Redox Biology* 24 (juin): 101214. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101214>.
- Somasundaram, R., M. Ruehl, N. Tiling, R. Ackermann, M. Schmid, E. O. Riecken, et D. Schuppan. 2000. « Collagens Serve as an Extracellular Store of Bioactive Interleukin 2 ». *The Journal of Biological Chemistry* 275 (49): 38170-75. <https://doi.org/10.1074/jbc.M006616200>.
- Song, Zhiyin, Hsiuchen Chen, Maja Fiket, Christiane Alexander, et David C. Chan. 2007. « OPA1 Processing Controls Mitochondrial Fusion and Is Regulated by mRNA Splicing, Membrane Potential, and Yme1L ». *The Journal of Cell Biology* 178 (5): 749-55. <https://doi.org/10.1083/jcb.200704110>.
- Song, Zhiyin, Mariam Ghochani, J. Michael McCaffery, Terrence G. Frey, et David C. Chan. 2009. « Mitofusins and OPA1 Mediate Sequential Steps in Mitochondrial Membrane Fusion ». *Molecular Biology of the Cell* 20 (15): 3525-32. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-03-0252>.
- Sosnowska, Bożena, Mohsen Mazidi, Peter Penson, Anna Gluba-Brzózka, Jacek Rysz, et Maciej Banach. 2017. « The Sirtuin Family Members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their Role in Vascular Biology and Atherogenesis ». *Atherosclerosis* 265 (octobre): 275-82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.027>.
- Sottile, Jane, et Denise C. Hocking. 2002. « Fibronectin Polymerization Regulates the Composition and Stability of Extracellular Matrix Fibrils and Cell-Matrix Adhesions ». *Molecular Biology of the Cell* 13 (10): 3546-59. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-01-0048>.
- Spin, Joshua M., Lars Maegdefessel, et Philip S. Tsao. 2012. « Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Plasticity: Focus on Chromatin Remodelling ». *Cardiovascular Research* 95 (2): 147-55. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs098>.
- Steffensen, L. B., J. Stubbe, J. S. Lindholt, H. C. Beck, M. Overgaard, M. Bloksgaard, F. Genovese, et al. 2021. « Basement Membrane Collagen IV Deficiency Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Formation ». *Scientific Reports* 11 (1): 12903. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92303-y>.
- Stegbauer, Johannes, Sean E. Thatcher, Guang Yang, Katharina Bottermann, Lars Christian Rump, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2019. « Mas Receptor Deficiency Augments Angiotensin II-Induced Atherosclerosis and Aortic Aneurysm Ruptures in Hypercholesterolemic Male Mice ». *Journal of Vascular Surgery* 70 (5): 1658-1668.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.11.045>.
- Stewart, James B., et Patrick F. Chinnery. 2021. « Extreme Heterogeneity of Human Mitochondrial DNA from Organelles to Populations ». *Nature Reviews Genetics* 22 (2): 106-18. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00284-x>.
- Stowers, R. Steven, Laura J. Megeath, Jolanta Górska-Andrzejak, Ian A. Meinertzhagen, et Thomas L. Schwarz. 2002. « Axonal Transport of Mitochondria to Synapses Depends on Milton, a Novel *Drosophila* Protein ». *Neuron* 36 (6): 1063-77. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01094-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01094-2).
- Su, Han, Heng Zeng, Bo Liu, et Jian-Xiong Chen. 2020. « Sirtuin 3 Is Essential for Hypertension-Induced Cardiac Fibrosis via Mediating Pericyte Transition ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 24 (14): 8057-68. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15437>.
- Sun, Jiusong, Galina K. Sukhova, Jie Zhang, Han Chen, Sara Sjöberg, Peter Libby, Mingcan Xia, Na Xiong, Bruce D. Gelb, et Guo-Ping Shi. 2012. « Cathepsin K Deficiency Reduces Elastase Perfusion-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (1): 15-23. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.235002>.
- Sun, Yudong, Yu Xiao, Huiying Sun, Zhiqing Zhao, Jiang Zhu, Lei Zhang, Jian Dong, et al. 2019. « miR-27a Regulates Vascular Remodeling by Targeting Endothelial Cells' Apoptosis and Interaction with Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Dissection ». *Theranostics* 9 (25): 7961-75. <https://doi.org/10.7150/thno.35737>.
- Suna, Gonca, Wojciech Wojakowski, Marc Lynch, Javier Barallobre-Barreiro, Xiaoke Yin, Ursula Mayr, Ferheen Baig, et al. 2018. « Extracellular Matrix Proteomics Reveals Interplay of Aggrecan and Aggrecanases in Vascular Remodeling of Stented Coronary Arteries ». *Circulation* 137 (2): 166-83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023381>.
- Swafford, Albert N., Lisa M. Harrison-Bernard, et Gregory M. Dick. 2007. « Knockout Mice Reveal That the Angiotensin II Type 1B Receptor Links to Smooth Muscle Contraction ». *American Journal of Hypertension* 20 (3): 335-37. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.09.007>.



- Sweeting, M. J., S. G. Thompson, L. C. Brown, J. T. Powell, et RESCAN collaborators. 2012. « Meta-Analysis of Individual Patient Data to Examine Factors Affecting Growth and Rupture of Small Abdominal Aortic Aneurysms ». *The British Journal of Surgery* 99 (5): 655-65. <https://doi.org/10.1002/bjs.8707>.
- Sweeting, Michael J., Simon G. Thompson, Louise C. Brown, Roger M. Greenhalgh, et Janet T. Powell. 2010. « Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Is Associated with Increased Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 52 (1): 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.02.264>.
- Szabadkai, György, Anna Maria Simoni, Mounia Chami, Mariusz R. Wieckowski, Richard J. Youle, et Rosario Rizzuto. 2004. « Drp-1-Dependent Division of the Mitochondrial Network Blocks Intraorganellar Ca<sup>2+</sup> Waves and Protects against Ca<sup>2+</sup>-Mediated Apoptosis ». *Molecular Cell* 16 (1): 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.09.026>.
- Takagi, H., H. Yamamoto, K. Iwata, S. Goto, T. Umemoto, et ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. 2012. « Effects of Statin Therapy on Abdominal Aortic Aneurysm Growth: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Comparative Studies ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 44 (3): 287-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.06.021>.
- Takayanagi, Takehiko, Kevin J. Crawford, Tomonori Kobayashi, Takashi Obama, Toshiyuki Tsuji, Katherine J. Elliott, Tomoki Hashimoto, Victor Rizzo, et Satoru Eguchi. 2014. « Caveolin 1 Is Critical for Abdominal Aortic Aneurysm Formation Induced by Angiotensin II and Inhibition of Lysyl Oxidase ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 126 (11): 785-94. <https://doi.org/10.1042/CS20130660>.
- Tamarina, N. A., W. D. McMillan, V. P. Shively, et W. H. Pearce. 1997. « Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Aneurysms and Normal Aorta ». *Surgery* 122 (2): 264-71; discussion 271-272. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(97\)90017-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90017-9).
- Tang, Tao, Joel C. Thompson, Patricia G. Wilson, Meghan H. Yoder, Julia Müeller, Jens W. Fischer, Jens W. Williams, et Lisa R. Tannock. 2014. « Biglycan Deficiency: Increased Aortic Aneurysm Formation and Lack of Atheroprotection ». *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 75 (octobre): 174-80. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.07.014>.
- Tang, Yangfeng, Shangyi Yu, Yang Liu, Jiajun Zhang, Lin Han, et Zhiyun Xu. 2017. « MicroRNA-124 Controls Human Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch via Sp1 ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 313 (3): H641-49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00660.2016>.
- Tao, Wuyuan, Yimei Hong, Haiwei He, Qian Han, Mengmeng Mao, Bei Hu, Hao Zhang, et al. 2021. « MicroRNA-199a-5p Aggravates Angiotensin II-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Senescence by Targeting Sirtuin-1 in Abdominal Aortic Aneurysm ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, juin. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16485>.
- Thatcher, Sean E., Xuan Zhang, Shannon Woody, Yu Wang, Yasir Alsiraj, Richard Charnigo, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2015. « Exogenous 17- $\beta$  Estradiol Administration Blunts Progression of Established Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Female Ovariectomized Mice ». *Biology of Sex Differences* 6: 12. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0030-1>.
- Theruvath, Tom P., Jeffrey A. Jones, et John S. Ikonomidis. 2012. « Matrix Metalloproteinases and Descending Aortic Aneurysms: Parity, Disparity, and Switch ». *Journal of Cardiac Surgery* 27 (1): 81-90. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2011.01315.x>.
- Thiel, Bibi S. van, Ingrid van der Pluijm, Luuk te Riet, Jeroen Essers, et A. H. Jan Danser. 2015. « The Renin-Angiotensin System and Its Involvement in Vascular Disease ». *European Journal of Pharmacology* 763 (Pt A): 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.090>.
- Thompson, R. W., D. R. Holmes, R. A. Mertens, S. Liao, M. D. Botney, R. P. Mecham, H. G. Welgus, et W. C. Parks. 1995. « Production and Localization of 92-Kilodalton Gelatinase in Abdominal Aortic Aneurysms. An Elastolytic Metalloproteinase Expressed by Aneurysm-Infiltrating Macrophages ». *The Journal of Clinical Investigation* 96 (1): 318-26. <https://doi.org/10.1172/JCI118037>.
- Tian, Zhen, Yu Sun, Xin Sun, Jing Wang, et Tao Jiang. 2020. « LINC00473 Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Viability to Promote Aneurysm Formation via miR-212-5p/BASP1 Axis ». *European Journal of Pharmacology* 873 (avril): 172935. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172935>.
- Tilokani, Lisa, Shun Nagashima, Vincent Paupe, et Julien Prudent. 2018. « Mitochondrial Dynamics: Overview of Molecular Mechanisms ». *Essays in Biochemistry* 62 (3): 341-60. <https://doi.org/10.1042/EBC20170104>.
- Tollefsbol, Trygve O. 2018. « Epigenetics of Human Disease ». In *Epigenetics in Human Disease*, 3-10. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812215-0.00001-7>.
- Tomida, Shota, Kenichi Aizawa, Norifumi Nishida, Hiroki Aoki, Yasushi Imai, Ryoze Nagai, et Toru Suzuki. 2019. « Indomethacin Reduces Rates of Aortic Dissection and Rupture of the Abdominal Aorta by Inhibiting Monocyte/Macrophage Accumulation in a Murine Model ». *Scientific Reports* 9 (1): 10751. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46673-z>.
- Tomita, H., K. Egashira, M. Kubo-Inoue, M. Usui, M. Koyanagi, H. Shimokawa, M. Takeya, T. Yoshimura, et A. Takeshita. 1998. « Inhibition of NO Synthesis Induces Inflammatory Changes and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Rat Hearts and Vessels ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18 (9): 1456-64. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.9.1456>.
- Torres, Sandra, Estel Solsona-Vilarrasa, Susana Nuñez, Nuria Matías, Naroa Insausti-Urkiá, Fernanda Castro, Mireia Casasempere, et al. 2021. « Acid Ceramidase Improves Mitochondrial Function and Oxidative Stress in Niemann-Pick Type C Disease by Repressing STARD1 Expression and Mitochondrial Cholesterol Accumulation ». *Redox Biology* 45 (septembre): 102052. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102052>.
- Touat, Ziad, Laurent Lepage, Véronique Ollivier, Patrick Nataf, Ulrich Hvass, Julien Labreuche, Martine Jandrot-Perrus, Jean-Baptiste Michel, et Guillaume Jondeau. 2008. « Dilation-Dependent Activation of Platelets and Prothrombin in Human Thoracic Ascending Aortic Aneurysm ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 28 (5): 940-46. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.158576>.
- Touyz, R. M. 2004. « Reactive Oxygen Species and Angiotensin II Signaling in Vascular Cells -- Implications in Cardiovascular Disease ». *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas* 37 (8): 1263-73. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000800018>.
- Touyz, R. M., G. He, L. Y. Deng, et E. L. Schiffrin. 1999. « Role of Extracellular Signal-Regulated Kinases in Angiotensin II-Stimulated Contraction of Smooth Muscle Cells from Human Resistance Arteries ». *Circulation* 99 (3): 392-99. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.3.392>.
- Trachet, Bram, Lydia Aslanidou, Alessandra Piersigilli, Rodrigo A. Fraga-Silva, Jessica Sordet-Dessimoz, Pablo Villanueva-Perez, Marco F. M. Stampanoni, Nikolaos Stergiopoulos, et Patrick Segers. 2017. « Angiotensin II Infusion into ApoE<sup>-/-</sup> Mice: A Model for Aortic Dissection Rather than Abdominal Aortic Aneurysm? ». *Cardiovascular Research* 113 (10): 1230-42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx128>.
- Trachet, Bram, Alessandra Piersigilli, Rodrigo A. Fraga-Silva, Lydia Aslanidou, Jessica Sordet-Dessimoz, Alberto Astolfo, Marco F. M. Stampanoni, Patrick Segers, et Nikolaos Stergiopoulos. 2016. « Ascending Aortic Aneurysm in Angiotensin II-Infused Mice: Formation, Progression, and the Role of Focal Dissections ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36 (4): 673-81. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307211>.

- Tromp, Gerard, Zoran Gatalica, Magdalena Skunca, Ramon Berguer, Thomas Siegel, Ronald A. Kline, et Helena Kuivaniemi. 2004. « Elevated Expression of Matrix Metalloproteinase-13 in Abdominal Aortic Aneurysms ». *Annals of Vascular Surgery* 18 (4): 414-20. <https://doi.org/10.1007/s10016-004-0050-5>.
- Tsai, Thomas T., Arturo Evangelista, Christoph A. Nienaber, Truls Myrmet, Gabriel Meinhardt, Jeanna V. Cooper, Dean E. Smith, et al. 2007. « Partial Thrombosis of the False Lumen in Patients with Acute Type B Aortic Dissection ». *The New England Journal of Medicine* 357 (4): 349-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063232>.
- Tsunemi, Koutaro, Shinji Takai, Masayoshi Nishimoto, Atsushi Yuda, Shigeto Hasegawa, Yoshihide Sawada, Hitoshi Fukumoto, Shinjiro Sasaki, et Mizuo Miyazaki. 2002. « Possible Roles of Angiotensin II-Forming Enzymes, Angiotensin Converting Enzyme and Chymase-like Enzyme, in the Human Aneurysmal Aorta ». *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 25 (6): 817-22. <https://doi.org/10.1291/hypres.25.817>.
- Tsuruda, Toshihiro, Atsushi Yamashita, Misa Otsu, Masanori Koide, Yuko Nakamichi, Yoko Sekita-Hatakeyama, Kinta Hatakeyama, et al. 2022. « Angiotensin II Induces Aortic Rupture and Dissection in Osteoprotegerin-Deficient Mice ». *Journal of the American Heart Association* 11 (8): e025336. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025336>.
- Twig, Gilad, Alvaro Elorza, Anthony J. A. Molina, Hibo Mohamed, Jakob D. Wikstrom, Gil Walzer, Linsey Stiles, et al. 2008. « Fission and Selective Fusion Govern Mitochondrial Segregation and Elimination by Autophagy ». *The EMBO Journal* 27 (2): 433-46. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601963>.
- Tyson, Kerry L., Joanne L. Reynolds, Rosamund McNair, Qiuping Zhang, Peter L. Weissberg, et Catherine M. Shanahan. 2003. « Osteo/Chondrocytic Transcription Factors and Their Target Genes Exhibit Distinct Patterns of Expression in Human Arterial Calcification ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23 (3): 489-94. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000059406.92165.31>.
- Uccelli, Antonio, Lorenzo Moretta, et Vito Pistoia. 2008. « Mesenchymal Stem Cells in Health and Disease ». *Nature Reviews. Immunology* 8 (9): 726-36. <https://doi.org/10.1038/nri2395>.
- Ueda, Koshiro, Koichi Yoshimura, Osamu Yamashita, Takasuke Harada, Noriyasu Morikage, et Kimikazu Hamano. 2015. « Possible Dual Role of Decorin in Abdominal Aortic Aneurysm ». *PLoS One* 10 (3): e0120689. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120689>.
- Uryga, Anna K., et Martin R. Bennett. 2016. « Ageing Induced Vascular Smooth Muscle Cell Senescence in Atherosclerosis ». *The Journal of Physiology* 594 (8): 2115-24. <https://doi.org/10.1113/JP270923>.
- Vacante, Francesca, Laura Denby, Judith C. Sluimer, et Andrew H. Baker. 2019. « The Function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 Host Gene in Cardiovascular Development and Disease ». *Vascular Pharmacology* 112 (janvier): 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.11.006>.
- Varanita, Tatiana, Maria Eugenia Soriano, Vanina Romanello, Tania Zaglia, Rubén Quintana-Cabrera, Martina Semenzato, Roberta Menabò, et al. 2015. « The OPA1-Dependent Mitochondrial Cristae Remodeling Pathway Controls Atrophic, Apoptotic, and Ischemic Tissue Damage ». *Cell Metabolism* 21 (6): 834-44. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.007>.
- Vásquez-Vivar, J., B. Kalyanaraman, P. Martásek, N. Hogg, B. S. Masters, H. Karoui, P. Tordo, et K. A. Pritchard. 1998. « Superoxide Generation by Endothelial Nitric Oxide Synthase: The Influence of Cofactors ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (16): 9220-25. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9220>.
- Veelken, Roland, Eva-Maria Vogel, Karl Hilgers, Kerstin Amann, Andrea Hartner, Gabriele Sass, Winfried Neuhuber, et Gisa Tiegs. 2008. « Autonomic Renal Denervation Ameliorates Experimental Glomerulonephritis ». *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 19 (7): 1371-78. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050552>.
- Vengrenyuk, Yuliya, Hitoo Nishi, Xiaochun Long, Mireille Ouimet, Nazir Savji, Fernando O. Martinez, Courtney P. Cassella, et al. 2015. « Cholesterol Loading Reprograms the microRNA-143/145-Myocardin Axis to Convert Aortic Smooth Muscle Cells to a Dysfunctional Macrophage-like Phenotype ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (3): 535-46. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304029>.
- Verma, Subodh, Chao-Hung Wang, Shu-Hong Li, Aaron S. Dumont, Paul W. M. Fedak, Mitesh V. Badiwala, Bikramjit Dhillon, et al. 2002. « A Self-Fulfilling Prophecy: C-Reactive Protein Attenuates Nitric Oxide Production and Inhibits Angiogenesis ». *Circulation* 106 (8): 913-19. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029802.88087.5e>.
- Vianello, E., E. Dozio, R. Rigolini, M. M. Marrocco-Trischitta, L. Tacchini, S. Trimarchi, et M. M. Corsi Romanelli. 2016. « Acute Phase of Aortic Dissection: A Pilot Study on CD40L, MPO, and MMP-1, -2, 9 and TIMP-1 Circulating Levels in Elderly Patients ». *Immunity & Ageing: I & A* 13: 9. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0063-2>.
- Vidigal, Joana A., et Andrea Ventura. 2015. « The Biological Functions of miRNAs: Lessons from in Vivo Studies ». *Trends in Cell Biology* 25 (3): 137-47. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.004>.
- Vindis, Cécile, Meyer Elbaz, Isabelle Escargueil-Blanc, Nathalie Augé, Aurelia Heniquez, Jean-Claude Thiers, Anne Nègre-Salvayre, et Robert Salvayre. 2005. « Two Distinct Calcium-Dependent Mitochondrial Pathways Are Involved in Oxidized LDL-Induced Apoptosis ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25 (3): 639-45. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000154359.60886.33>.
- Virdis, Agostino, Mario Fritsch Neves, Farhad Amiri, Rhian M. Touyz, et Ernesto L. Schiffrin. 2004. « Role of NAD(P)H Oxidase on Vascular Alterations in Angiotensin II-Infused Mice ». *Journal of Hypertension* 22 (3): 535-42. <https://doi.org/10.1097/00004872-200403000-00016>.
- Visse, Robert, et Hideaki Nagase. 2003. « Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Structure, Function, and Biochemistry ». *Circulation Research* 92 (8): 827-39. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D>.
- Vlachopoulos, Charalambos, Michael O'Rourke, et Wilmer W. Nichols. 2012. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 6<sup>e</sup> éd. London: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b13568>.
- Voelkl, Jakob, Florian Lang, Kai-Uwe Eckardt, Kerstin Amann, Makoto Kuro-O, Andreas Pasch, Burkert Pieske, et Ioana Alesutan. 2019. « Signaling Pathways Involved in Vascular Smooth Muscle Cell Calcification during Hyperphosphatemia ». *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS* 76 (11): 2077-91. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03054-z>.
- Vollmar, J. F., E. Paes, P. Pauschinger, E. Henze, et A. Friesch. 1989. « Aortic Aneurysms as Late Sequelae of Above-Knee Amputation ». *Lancet (London, England)* 2 (8667): 834-35. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92999-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92999-1).
- Vorkapic, Emina, Maggie Folkesson, Kerstin Magnell, Mohammad Bohlooly-Y, Toste Länne, et Dick Wågsäter. 2017. « ADAMTS-1 in Abdominal Aortic Aneurysm ». *PLoS One* 12 (6): e0178729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178729>.
- Waddell, T. K., A. M. Dart, C. D. Gatzka, J. D. Cameron, et B. A. Kingwell. 2001. « Women Exhibit a Greater Age-Related Increase in Proximal Aortic Stiffness than Men ». *Journal of Hypertension* 19 (12): 2205-12. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00014>.
- WAGENSEIL, JESSICA E., et ROBERT P. MECHAM. 2009. « Vascular Extracellular Matrix and Arterial Mechanics ». *Physiological reviews* 89 (3): 957-89. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2008>.

- Wai, T., J. Garcia-Prieto, M. J. Baker, C. Merkwirth, P. Benit, P. Rustin, F. J. Ruperez, C. Barbas, B. Ibanez, et T. Langer. 2015. « Imbalanced OPA1 Processing and Mitochondrial Fragmentation Cause Heart Failure in Mice ». *Science* 350 (6265): aad0116-aad0116. <https://doi.org/10.1126/science.aad0116>.
- Waibel, P. E., H. G. Lovelady, et I. E. Liener. 1964. « INFLUENCE OF BETA-AMINOPROPIONITRILE ON DISSECTING ANEURYSM AND ON PLASMA AMINO ACIDS IN THE TURKEY ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 13 (mai): 473-79. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(64\)90121-0](https://doi.org/10.1016/0026-0495(64)90121-0).
- Wang, Chao, Mei Han, Xin-Ming Zhao, et Jin-Kun Wen. 2008. « Kruppel-like Factor 4 Is Required for the Expression of Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation Marker Genes Induced by All-Trans Retinoic Acid ». *Journal of Biochemistry* 144 (3): 313-21. <https://doi.org/10.1093/jb/mvn068>.
- Wang, Dashuai, Jia Wu, Sheng Le, Hongfei Wang, Jingjing Luo, Rui Li, Xing Chen, et al. 2022. « Oltipraz, the Activator of Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2), Protects against the Formation of BAPN-Induced Aneurysms and Dissection of the Thoracic Aorta in Mice by Inhibiting Activation of the ROS-Mediated NLRP3 Inflammasome ». *European Journal of Pharmacology* 936 (décembre): 175361. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175361>.
- Wang, Jing, Galina K. Sukhova, Jian Liu, Keith Ozaki, Adam Lesner, Peter Libby, Petri T. Kovanen, et Guo-Ping Shi. 2015. « Cathepsin G Deficiency Reduces Periaortic Calcium Chloride Injury-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Mice ». *Journal of Vascular Surgery* 62 (6): 1615-24. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.004>.
- Wang, Li, Tianzheng Yu, Hakjoo Lee, Dawn K. O'Brien, Hiromi Sesaki, et Yisang Yoon. 2015. « Decreasing Mitochondrial Fission Diminishes Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Ameliorates Intimal Hyperplasia ». *Cardiovascular Research* 106 (2): 272-83. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv005>.
- Wang, M. M., B. Z. Wang, Dilare Adi, M. H. Shao, C. F. Lu, J. Zhong, Y. T. Ma, et X. Ma. 2021. « [Analysis on tissue-related biomarkers in patients with acute aortic dissection] ». *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 49 (11): 1108-16. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20210929-00839>.
- Wang, N., J. P. Butler, et D. E. Ingber. 1993. « Mechanotransduction across the Cell Surface and through the Cytoskeleton ». *Science (New York, N.Y.)* 260 (1111): 1124-27. <https://doi.org/10.1126/science.7684161>.
- Wang, Qian, Zhaoyang Chen, Xiaoping Peng, Zeqi Zheng, Aiping Le, Junjie Guo, Leilei Ma, et al. 2021. « Neuraminidase 1 Exacerbating Aortic Dissection by Governing a Pro-Inflammatory Program in Macrophages ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8: 788645. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.788645>.
- Wang, Qing, Chang Shu, Jing Su, et Xin Li. 2015. « A Crosstalk Triggered by Hypoxia and Maintained by MCP-1/miR-98/IL-6/P38 Regulatory Loop between Human Aortic Smooth Muscle Cells and Macrophages Leads to Aortic Smooth Muscle Cells Apoptosis via Stat1 Activation ». *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8 (3): 2670-79.
- Wang, Shanshan, Yuting Liu, Guizhen Zhao, Li He, Yi Fu, Changan Yu, Zhizhi Wang, et al. 2018. « Postnatal Deficiency of ADAMTS1 Ameliorates Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice ». *Experimental Physiology* 103 (12): 1717-31. <https://doi.org/10.1113/EP087018>.
- Wang, Weitic, Qing Liu, Yong Wang, Hulin Piao, Zhicheng Zhu, Dan Li, Tiance Wang, et Kexiang Liu. 2021. « LINC01278 Sponges miR-500b-5p to Regulate the Expression of ACTG2 to Control Phenotypic Switching in Human Vascular Smooth Muscle Cells During Aortic Dissection ». *Journal of the American Heart Association* 10 (9): e018062. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018062>.
- Wang, Yang, Zhi-Min Zhao, Guan-Xin Zhang, Fan Yang, Yan Yan, Su-Xuan Liu, Song-Hua Li, Guo-Kun Wang, et Zhi-Yun Xu. 2016. « Dynamic Autophagic Activity Affected the Development of Thoracic Aortic Dissection by Regulating Functional Properties of Smooth Muscle Cells ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 479 (2): 358-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.080>.
- Wang, Ying, Chang-Qing Dong, Guang-Yin Peng, Hao-Yue Huang, Yun-Sheng Yu, Zhen-Chun Ji, et Zhen-Ya Shen. 2019. « MicroRNA-134-5p Regulates Media Degeneration through Inhibiting VSMC Phenotypic Switch and Migration in Thoracic Aortic Dissection ». *Molecular Therapy. Nucleic Acids* 16 (juin): 284-94. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.021>.
- Wang, Yu, Hafid Ait-Oufella, Olivier Herbin, Philippe Bonnin, Bhama Ramkhalawon, Soraya Taleb, Jin Huang, et al. 2010. « TGF- $\beta$  Activity Protects against Inflammatory Aortic Aneurysm Progression and Complications in Angiotensin II-Infused Mice ». *Journal of Clinical Investigation* 120 (2): 422-32. <https://doi.org/10.1172/JCI38136>.
- Wang, Yutang, Smriti Krishna, Philip J. Walker, Paul Norman, et Jonathan Golledge. 2013. « Transforming Growth Factor- $\beta$  and Abdominal Aortic Aneurysms ». *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 22 (2): 126-32. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.07.005>.
- Watson, Timothy, Patrick K. Y. Goon, et Gregory Y. H. Lip. 2008. « Endothelial Progenitor Cells, Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in Hypertension ». *Antioxidants & Redox Signaling* 10 (6): 1079-88. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1998>.
- Wawzonek, S., I. V. Ponseti, R. S. Shepard, et L. G. Wiedenmann. 1955. « Epiphyseal Plate Lesions, Degenerative Arthritis, and Dissecting Aneurysm of the Aorta Produced by Aminonitriles ». *Science (New York, N.Y.)* 121 (3133): 63-65. <https://doi.org/10.1126/science.121.3133.63>.
- Wayner, E. A., W. G. Carter, R. S. Piotrowicz, et T. J. Kunicki. 1988. « The Function of Multiple Extracellular Matrix Receptors in Mediating Cell Adhesion to Extracellular Matrix: Preparation of Monoclonal Antibodies to the Fibronectin Receptor That Specifically Inhibit Cell Adhesion to Fibronectin and React with Platelet Glycoproteins I $\alpha$ -IIa ». *The Journal of Cell Biology* 107 (5): 1881-91. <https://doi.org/10.1083/jcb.107.5.1881>.
- Wei, Yongjie, Wei-Chung Chiang, Rhea Sumpter, Prashant Mishra, et Beth Levine. 2017. « Prohibitin 2 Is an Inner Mitochondrial Membrane Mitophagy Receptor ». *Cell* 168 (1-2): 224-238.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.042>.
- Welch, William J. 2008. « Angiotensin II-Dependent Superoxide: Effects on Hypertension and Vascular Dysfunction ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 52 (1): 51-56. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472>.
- Wemmelund, H., A. Høgh, H. H. Hundborg, R. W. Thomsen, S. P. Johnsen, et J. S. Lindholt. 2014. « Statin Use and Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm ». *The British Journal of Surgery* 101 (8): 966-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.9517>.
- Westermann, Benedikt. 2010. « Mitochondrial Fusion and Fission in Cell Life and Death ». *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 11 (12): 872-84. <https://doi.org/10.1038/nrm3013>.
- Wiedemann, Nils, Vera Kozjak, Agnieszka Chacinska, Birgit Schönfish, Sabine Rospert, Michael T. Ryan, Nikolaus Pfanner, et Chris Meisinger. 2003. « Machinery for Protein Sorting and Assembly in the Mitochondrial Outer Membrane ». *Nature* 424 (6948): 565-71. <https://doi.org/10.1038/nature01753>.
- Wight, Thomas N. 2018. « A Role for Proteoglycans in Vascular Disease ». *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology* 71-72 (octobre): 396-420. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.019>.
- Williamson, Ashley J., et Trissa Babrowski. 2018. « Current Endovascular Management of Complex Pararenal Aneurysms ». *The Journal of Cardiovascular Surgery* 59 (3): 336-41. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.18.10408-3>.



- Wilmink, A. B. M., M. Forshaw, C. R. G. Quick, C. S. Hubbard, et N. E. Day. 2002. « Accuracy of Serial Screening for Abdominal Aortic Aneurysms by Ultrasound ». *Journal of Medical Screening* 9 (3): 125-27. <https://doi.org/10.1136/jms.9.3.125>.
- Wilson, Frederick H., Ali Harii, Anita Farhi, Hongyu Zhao, Kitt Falk Petersen, Hakan R. Toka, Carol Nelson-Williams, et al. 2004. « A Cluster of Metabolic Defects Caused by Mutation in a Mitochondrial tRNA ». *Science (New York, N.Y.)* 306 (5699): 1190-94. <https://doi.org/10.1126/science.1102521>.
- Wirka, Robert C., Dhananjay Wagh, David T. Paik, Milos Pjanic, Trieu Nguyen, Clint L. Miller, Ramen Kundu, et al. 2019. « Atheroprotective Roles of Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and the TCF21 Disease Gene as Revealed by Single-Cell Analysis ». *Nature Medicine* 25 (8): 1280-89. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0512-5>.
- Wolf, Marc P., et Patrick Hunziker. 2020. « Atherosclerosis: Insights into Vascular Pathobiology and Outlook to Novel Treatments ». *Journal of Cardiovascular Translational Research* 13 (5): 744-57. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09961-y>.
- Wolinsky, H. 1970. « Comparison of Medial Growth of Human Thoracic and Abdominal Aortas ». *Circulation Research* 27 (4): 531-38. <https://doi.org/10.1161/01.res.27.4.531>.
- Wolinsky, H., et S. Glagov. 1967. « A Lamellar Unit of Aortic Medial Structure and Function in Mammals ». *Circulation Research* 20 (1): 99-111. <https://doi.org/10.1161/01.res.20.1.99>.
- . 1969. « Comparison of Abdominal and Thoracic Aortic Medial Structure in Mammals. Deviation of Man from the Usual Pattern ». *Circulation Research* 25 (6): 677-86. <https://doi.org/10.1161/01.res.25.6.677>.
- Wood Dos Santos, Tanila, Quélita Cristina Pereira, Lucimara Teixeira, Alessandra Gambero, Josep A Villena, et Marcelo Lima Ribeiro. 2018. « Effects of Polyphenols on Thermogenesis and Mitochondrial Biogenesis ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (9): 2757. <https://doi.org/10.3390/ijms19092757>.
- Worley, Bradley, et Robert Powers. 2013. « Multivariate Analysis in Metabolomics ». *Current Metabolomics* 1 (1): 92-107. <https://doi.org/10.2174/2213235X11301010092>.
- Wu, Kaiyin, Tong Zhou, Guizhi Sun, Weiming Wang, Yumei Zhang, Yanyun Zhang, Li Hao, et Nan Chen. 2006. « Valsartan Inhibited the Accumulation of Dendritic Cells in Rat Fibrotic Renal Tissue ». *Cellular & Molecular Immunology* 3 (3): 213-20.
- Wu, Rong, Marc-André Laplante, et Jacques de Champlain. 2005. « Cyclooxygenase-2 Inhibitors Attenuate Angiotensin II-Induced Oxidative Stress, Hypertension, and Cardiac Hypertrophy in Rats ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 45 (6): 1139-44. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164572.92049.29>.
- X, Zhou, Wang R, Zhang T, Liu F, Zhang W, Wang G, Gu G, et al. 2019. « Identification of Lysophosphatidylcholines and Sphingolipids as Potential Biomarkers for Acute Aortic Dissection via Serum Metabolomics ». *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery : The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 57 (3). <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.07.004>.
- Xia, Qian, Liwei Zhang, Hao Yan, Long Yu, Wei Shan, et Hong Jiang. 2020. « LUCAT1 Contributes to MYRF-Dependent Smooth Muscle Cell Apoptosis and May Facilitate Aneurysm Formation via the Sequestration of miR-199a-5p ». *Cell Biology International* 44 (3): 755-63. <https://doi.org/10.1002/cbin.11270>.
- Xia, Yi, Xu Zhang, Peng An, Junjie Luo, et Yongting Luo. 2023. « Mitochondrial Homeostasis in VSMCs as a Central Hub in Vascular Remodeling ». *International Journal of Molecular Sciences* 24 (4): 3483. <https://doi.org/10.3390/ijms24043483>.
- Xiao, Jiantao, Julianty Angsana, Jing Wen, Sumona V. Smith, Pyong Woo Park, Mandy L. Ford, Carolyn A. Haller, et Elliot L. Chaikof. 2012. « Syndecan-1 Displays a Protective Role in Aortic Aneurysm Formation by Modulating T Cell-Mediated Responses ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (2): 386-96. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242198>.
- Xiao, Ziya, Yuan Xue, Chenling Yao, Guorong Gu, Yaping Zhang, Jin Zhang, Fan Fan, et al. 2016. « Acute Aortic Dissection Biomarkers Identified Using Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation ». *BioMed Research International* 2016: 6421451. <https://doi.org/10.1155/2016/6421451>.
- Xiong, Wanfen, Rebecca Knispel, Jason Mactaggart, et B. Timothy Baxter. 2006. « Effects of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 Deficiency on Aneurysm Formation ». *Journal of Vascular Surgery* 44 (5): 1061-66. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.06.036>.
- Xiong, Wanfen, Rebecca Knispel, Jason MacTaggart, Timothy C. Greiner, Stephen J. Weiss, et B. Timothy Baxter. 2009. « Membrane-Type 1 Matrix Metalloproteinase Regulates Macrophage-Dependent Elastolytic Activity and Aneurysm Formation in Vivo ». *The Journal of Biological Chemistry* 284 (3): 1765-71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M806239200>.
- Xu, Ke, Chen Xu, Yanzhenzi Zhang, Feiran Qi, Bingran Yu, Ping Li, Lixin Jia, Yulin Li, Fu-Jian Xu, et Jie Du. 2018. « Identification of Type IV Collagen Exposure as a Molecular Imaging Target for Early Detection of Thoracic Aortic Dissection ». *Theranostics* 8 (2): 437-49. <https://doi.org/10.7150/thno.22467>.
- Xu, Na, Thales Papagiannakopoulos, Guangjin Pan, James A. Thomson, et Kenneth S. Kosik. 2009. « MicroRNA-145 Regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and Represses Pluripotency in Human Embryonic Stem Cells ». *Cell* 137 (4): 647-58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.038>.
- Xue, Ling, Songyuan Luo, Huanyu Ding, Yuan Liu, Wenhui Huang, Xiaoping Fan, Min Wu, et al. 2019. « Upregulation of miR-146a-5p Is Associated with Increased Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Dissection ». *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 33 (4): e22843. <https://doi.org/10.1002/jcla.22843>.
- Yablonka-Reuveni, Z., S. M. Schwartz, et B. Christ. 1995. « Development of Chicken Aortic Smooth Muscle: Expression of Cytoskeletal and Basement Membrane Proteins Defines Two Distinct Cell Phenotypes Emerging from a Common Lineage ». *Cellular & Molecular Biology Research* 41 (4): 241-49.
- Yamamoto, Kimiko, Hiromi Imamura, et Joji Ando. 2018. « Shear Stress Augments Mitochondrial ATP Generation That Triggers ATP Release and Ca<sup>2+</sup> Signaling in Vascular Endothelial Cells ». *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 315 (5): H1477-85. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00204.2018>.
- Yamanouchi, Dai, Stephanie Morgan, Colin Stair, Stephen Seedial, Justin Lengfeld, K. Craig Kent, et Bo Liu. 2012. « Accelerated Aneurysmal Dilatation Associated with Apoptosis and Inflammation in a Newly Developed Calcium Phosphate Rodent Abdominal Aortic Aneurysm Model ». *Journal of Vascular Surgery* 56 (2): 455-61. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.01.038>.
- Yan, Chaojun, Longlong Gong, Li Chen, Meng Xu, Hussein Abou-Hamdan, Mingliang Tang, Laurent Désaubry, et Zhiyin Song. 2020. « PHB2 (Prohibitin 2) Promotes PINK1-PRKN/Parkin-Dependent Mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 Axis ». *Autophagy* 16 (3): 419-34. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1628520>.
- Yan, Guijun, Bei You, Shao-Ping Chen, James K. Liao, et Jianxin Sun. 2008. « Tumor Necrosis Factor-Alpha Downregulates Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Stability via Translation Elongation Factor 1-Alpha 1 ». *Circulation Research* 103 (6): 591-97. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.173963>.
- Yanagisawa, Hiromi, Elaine C. Davis, Barry C. Starcher, Takashi Ouchi, Masashi Yanagisawa, James A. Richardson, et Eric N. Olson. 2002. « Fibulin-5 Is an Elastin-Binding Protein Essential for Elastic Fibre Development in Vivo ». *Nature* 415 (6868): 168-71. <https://doi.org/10.1038/415168a>.

- Yang, Hang, Fangfang Yang, Mingyao Luo, Qianlong Chen, Xuanyu Liu, Yinhui Zhang, Guoyan Zhu, et al. 2022. « Metabolomic Profile Reveals That Ceramide Metabolic Disturbance Plays an Important Role in Thoracic Aortic Dissection ». *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9: 826861. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.826861>.
- Yang, Jian, Hong Jiang, Jun Yang, Jia-Wang Ding, Li-Hua Chen, Song Li, et Xiao-Dong Zhang. 2009. « Valsartan Preconditioning Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury through TLR4/NF-kappaB Signaling Pathway ». *Molecular and Cellular Biochemistry* 330 (1-2): 39-46. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0098-1>.
- Yang, Mingjie, Becky S. Linn, Yingmei Zhang, et Jun Ren. 2019. « Mitophagy and Mitochondrial Integrity in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury ». *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease* 1865 (9): 2293-2302. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.05.007>.
- Yang, Ping, Peng Wu, Xing Liu, Jian Feng, Shuzhan Zheng, Yan Wang, et Zhongcai Fan. 2020. « MiR-26b Suppresses the Development of Stanford Type A Aortic Dissection by Regulating HMGA2 and TGF- $\beta$ /Smad3 Signaling Pathway ». *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia* 26 (3): 140-50. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.19-00184>.
- Ye, Chao, Ying Tong, Nan Wu, Guo-Wei Wan, Fen Zheng, Jing-Yu Chen, Jian-Zhen Lei, et al. 2021. « Inhibition of miR-135a-5p Attenuates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Vascular Remodeling in Hypertensive Rats ». *Acta Pharmacologica Sinica* 42 (11): 1798-1807. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00608-x>.
- Yoshida, Carolina A., Hisato Komori, Zenjiro Maruyama, Toshihiro Miyazaki, Keishi Kawasaki, Tatsuya Furuichi, Ryo Fukuyama, et al. 2012. « SP7 Inhibits Osteoblast Differentiation at a Late Stage in Mice ». *PLoS One* 7 (3): e32364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032364>.
- Yu, Rong, Tong Liu, Shao-Bo Jin, Chenfei Ning, Urban Lendahl, Monica Nistér, et Jian Zhao. 2017. « MIEF1/2 Function as Adaptors to Recruit Drp1 to Mitochondria and Regulate the Association of Drp1 with Mff ». *Scientific Reports* 7 (1): 880. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00853-x>.
- Yu, S. Y., et H. T. Blumenthal. 1965. « THE CALCIFICATION OF ELASTIC FIBER. 4. EPINEPHRINE AND BETA-AMINOPROPIONITRILE-INDUCED CALCIFICATION IN ANIMAL AORTAS ». *Journal of Atherosclerosis Research* 5 (2): 159-73. [https://doi.org/10.1016/s0368-1319\(65\)80058-8](https://doi.org/10.1016/s0368-1319(65)80058-8).
- Yu, Yang, Enyi Shi, Tianxiang Gu, Rui Tang, Shilun Gao, Yongchao Wang, et Hongbo Liu. 2017. « Overexpression of microRNA-30a Contributes to the Development of Aortic Dissection by Targeting Lysyl Oxidase ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 154 (6): 1862-69. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.019>.
- Yu, Yang, Zhi-Hua Zhang, Shun-Guang Wei, Jordi Serrats, Robert M. Weiss, et Robert B. Felder. 2010. « Brain Perivascular Macrophages and the Sympathetic Response to Inflammation in Rats after Myocardial Infarction ». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)* 55 (3): 652-59. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142836>.
- Yue, Jianing, Ting Zhu, Jue Yang, Yi Si, Xin Xu, Yuan Fang, et Weiguo Fu. 2020. « CircCBFB-Mediated miR-28-5p Facilitates Abdominal Aortic Aneurysm via LYPD3 and GRIA4 ». *Life Sciences* 253 (juillet): 117533. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117533>.
- Zacchigna, Luca, Carmine Vecchione, Antonella Notte, Michelangelo Cordenonsi, Sirio Dupont, Silvia Maretto, Giuseppe Cifelli, et al. 2006. « Emilin1 Links TGF-Beta Maturation to Blood Pressure Homeostasis ». *Cell* 124 (5): 929-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.12.035>.
- Zeiger, A. M., B. Fisslthaler, B. Schray-Utz, et R. Busse. 1995. « Nitric Oxide Modulates the Expression of Monocyte Chemoattractant Protein 1 in Cultured Human Endothelial Cells ». *Circulation Research* 76 (6): 980-86. <https://doi.org/10.1161/01.res.76.6.980>.
- Zhang, Chengxin, Kaiyuan Niu, Meixia Ren, Xinmiao Zhou, Zhisheng Yang, Mei Yang, Xinxin Wang, et al. 2022. « Targeted Inhibition of Matrix Metalloproteinase-8 Prevents Aortic Dissection in a Murine Model ». *Cells* 11 (20): 3218. <https://doi.org/10.3390/cells11203218>.
- Zhang, J., L. Wang, W. Fu, C. Wang, D. Guo, J. Jiang, et Y. Wang. 2013. « Smooth Muscle Cell Phenotypic Diversity between Dissected and Unaffected Thoracic Aortic Media ». *The Journal of Cardiovascular Surgery* 54 (4): 511-21.
- Zhang, Jian, Jan Schmidt, Eduard Ryschich, Hardy Schumacher, et Jens R. Allenberg. 2003. « Increased Apoptosis and Decreased Density of Medial Smooth Muscle Cells in Human Abdominal Aortic Aneurysms ». *Chinese Medical Journal* 116 (10): 1549-52.
- Zhang, Kai, Yujuan Qi, Meng Wang, et Qingliang Chen. 2022. « Long Non-Coding RNA HIF1A-AS2 Modulates the Proliferation, Migration, and Phenotypic Switch of Aortic Smooth Muscle Cells in Aortic Dissection via Sponging microRNA-33b ». *Bioengineered* 13 (3): 6383-95. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2041868>.
- Zhang, Min, et Zhiwei Wang. 2019. « Downregulation of miR143/145 Gene Cluster Expression Promotes the Aortic Media Degeneration Process via the TGF-B1 Signaling Pathway ». *American Journal of Translational Research* 11 (1): 370-78.
- Zhang, S. H., R. L. Reddick, J. A. Piedrahita, et N. Maeda. 1992. « Spontaneous Hypercholesterolemia and Arterial Lesions in Mice Lacking Apolipoprotein E ». *Science (New York, N.Y.)* 258 (5081): 468-71. <https://doi.org/10.1126/science.1411543>.
- Zhang, Shumin, Zhujiang Liu, Nan Xie, Chuanbo Huang, Zhiqing Li, Fang Yu, Yi Fu, Qinghua Cui, et Wei Kong. 2021. « Pan-HDAC (Histone Deacetylase) Inhibitors Increase Susceptibility of Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 41 (11): 2848-50. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316808>.
- Zhang, Xiaoming, Darrell Wu, Justin C. Choi, Charles G. Minard, Xinguo Hou, Joseph S. Coselli, Ying H. Shen, et Scott A. LeMaire. 2014. « Matrix Metalloproteinase Levels in Chronic Thoracic Aortic Dissection ». *The Journal of Surgical Research* 189 (2): 348-58. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.03.027>.
- Zhang, Xuan, Sean E. Thatcher, Debra L. Rateri, Dennis Brummer, Richard Charnigo, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2012. « Transient Exposure of Neonatal Female Mice to Testosterone Abrogates the Sexual Dimorphism of Abdominal Aortic Aneurysms ». *Circulation Research* 110 (11): e73-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.253880>.
- Zhang, Xuan, Sean Thatcher, Congqing Wu, Alan Daugherty, et Lisa A. Cassis. 2015. « Castration of Male Mice Prevents the Progression of Established Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms ». *Journal of Vascular Surgery* 61 (3): 767-76. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.11.004>.
- Zhang, Yiming, Zhao Liu, Min Zhou, et Changjian Liu. 2016. « MicroRNA-129-5p Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation by Targeting Wnt5a ». *Experimental and Therapeutic Medicine* 12 (4): 2651-56. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3672>.
- Zhang, Zhidong, Kai Liang, Gangqiang Zou, Xiaosan Chen, Shuaitao Shi, Guoquan Wang, Kewei Zhang, Kun Li, et Shuiting Zhai. 2018. « Inhibition of miR-155 Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm in Mice by Regulating Macrophage-Mediated Inflammation ». *Bioscience Reports* 38 (3): BSR20171432. <https://doi.org/10.1042/BSR20171432>.
- Zhang, Zhidong, Gangqiang Zou, Xiaosan Chen, Wei Lu, Jianyang Liu, Shuiting Zhai, et Gang Qiao. 2019. « Knockdown of lncRNA PVT1 Inhibits Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis and Extracellular Matrix Disruption in a Murine Abdominal Aortic Aneurysm Model ». *Molecules and Cells* 42 (3): 218-27. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0162>.

- Zhang, Zhi-Hua, Yang Yu, Shun-Guang Wei, et Robert B. Felder. 2010. « Centrally Administered Lipopolysaccharide Elicits Sympathetic Excitation via NAD(P)H Oxidase-Dependent Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling ». *Journal of Hypertension* 28 (4): 806-16. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283358b6e>.
- Zhao, Guizhen, Haocheng Lu, Ziyi Chang, Yang Zhao, Tianqing Zhu, Lin Chang, Yanhong Guo, Minerva T. Garcia-Barrio, Y. Eugene Chen, et Jifeng Zhang. 2021. « Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Cellular Heterogeneity of Aneurysmal Infrarenal Abdominal Aorta ». *Cardiovascular Research* 117 (5): 1402-16. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa214>.
- Zhao, Zhimin, Yang Wang, Songhua Li, Suxuan Liu, Yang Liu, Yongchao Yu, Fan Yang, Zhiyun Xu, et Guokun Wang. 2019. « HSP90 Inhibitor 17-DMAG Effectively Alleviated the Progress of Thoracic Aortic Dissection by Suppressing Smooth Muscle Cell Phenotypic Switch ». *American Journal of Translational Research* 11 (1): 509-18.
- Zheng, Lingyun, Liying Xing, Cuiling Zeng, Teng Wu, Yali Gui, Weidong Li, Tian Lan, et al. 2015. « Inactivation of PI3K $\delta$  Induces Vascular Injury and Promotes Aneurysm Development by Upregulating the AP-1/MMP-12 Pathway in Macrophages ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (2): 368-77. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304365>.
- Zheng, Yue-Hong, Cui Tian, Yan Meng, Yan-Wen Qin, Ya-Hao Du, Jie Du, et Hui-Hua Li. 2012. « Osteopontin Stimulates Autophagy via Integrin/CD44 and P38 MAPK Signaling Pathways in Vascular Smooth Muscle Cells ». *Journal of Cellular Physiology* 227 (1): 127-35. <https://doi.org/10.1002/jcp.22709>.
- Zhong, Zhenyu, Shuang Liang, Elsa Sanchez-Lopez, Feng He, Shabnam Shalpour, Xue-Jia Lin, Jerry Wong, et al. 2018. « New Mitochondrial DNA Synthesis Enables NLRP3 Inflammasome Activation ». *Nature* 560 (7717): 198-203. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0372-z>.
- Zhou, Biao, Wei Li, Guizhen Zhao, Bing Yu, Baihui Ma, Zhujiang Liu, Nan Xie, et al. 2019. « Rapamycin Prevents Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection in Mice ». *Journal of Vascular Surgery* 69 (3): 921-932.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.246>.
- Zhou, Lei, Sheng Zhang, Enkhbat Bolor-Erdene, Lingwei Wang, Ding Tian, et Yunqing Mei. 2020. « NAMPT/SIRT1 Attenuate Ang II-Induced Vascular Remodeling and Vulnerability to Hypertension by Inhibiting the ROS/MAPK Pathway ». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020: 1974265. <https://doi.org/10.1155/2020/1974265>.
- Zhou, Ting, Elise DeRoo, Huan Yang, Amelia Stranz, Qiwei Wang, Roman Ginnan, Harold A. Singer, et Bo Liu. 2021. « MLKL and CaMKII Are Involved in RIPK3-Mediated Smooth Muscle Cell Necroptosis ». *Cells* 10 (9): 2397. <https://doi.org/10.3390/cells10092397>.
- Zhou, Yingbi, Yanfang Chen, Wessel P. Dirksen, Mariana Morris, et Muthu Periasamy. 2003. « AT1b Receptor Predominantly Mediates Contractions in Major Mouse Blood Vessels ». *Circulation Research* 93 (11): 1089-94. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000101912.01071.FF>.
- Züchner, Stephan, Irina V. Mersiyanova, Maria Muglia, Nisrine Bissar-Tadmouri, Julie Rochelle, Elena L. Dadali, Mario Zappia, et al. 2004. « Mutations in the Mitochondrial GTPase Mitofusin 2 Cause Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2A ». *Nature Genetics* 36 (5): 449-51. <https://doi.org/10.1038/ng1341>.

## **Titre : Rôle de l'homéostasie mitochondriale dans l'hypertension artérielle et l'anévrisme de l'aorte abdominale**

**Mots clés :** Métabolisme énergétique, microcirculation, pathologie aortique

**Résumé :** Les pathologies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité mondiale, où l'hypertension artérielle demeure le facteur de risque majeure par l'atteinte tant de la microcirculation que la macrocirculation, engendrant des pathologies telles que l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA). Les conséquences de cette maladie sont bien connues contrairement au processus initiateur. Lors de ce travail, nous avons cherché à caractériser la relation entre la dysfonction mitochondriale et l'hypertension artérielle, au niveau des artères de résistance et de compliance, à l'aide d'un modèle murin OPA1<sup>+/-</sup> hypertendu au L-NAME ou à l'angiotensine II. Nous avons cherché à comprendre la relation entre la dysfonction mitochondriale en tant qu'élément initiateur et l'AAA provoqué soit par un régime riche en cholestérol (HCD) ou en gras (HFD) chez des souris LDLR<sup>-/-</sup> hypertendues, et avons caractérisé

métaboliquement cette pathologie au niveau plasmatique et tissulaire, afin de révéler des marqueurs pronostiques. Nos résultats ont révélé un rôle protecteur de la protéine OPA1 contre les remodelages pathologiques au niveau des artères de résistance et au niveau de l'aorte abdominale. Ils ont aussi démontré une altération de l'homéostasie mitochondriale lors d'AAA provoqué par le régime HCD au niveau tissulaire, avec une diminution de l'ATP synthase et une augmentation de la mitophagie et de la fission mitochondriale. Les souris souffrant de cet AAA présentaient une altération profonde de leur profil métabolique au niveau aortique et plasmatique, principalement centrée sur une altération des métabolismes de l'oxyde nitrique, des lipides, des glucides et des acides aminés.

## **Title: Role of mitochondrial homeostasis in arterial hypertension and abdominal aortic aneurysm**

**Keywords:** Energy metabolism, microcirculation, aortic disease

**Abstract:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, where primary arterial hypertension remains a major risk factor. A chronic rise in blood pressure has a detrimental effect on both microcirculation and macrocirculation, which can lead to pathologies such as abdominal aortic aneurysm (AAA). Unfortunately, the consequences of this disease are well known, unlike the initiating process. Through this thesis, we sought to characterize the relationship between mitochondrial dynamic dysfunction and arterial hypertension, both in resistance and compliance arteries using an OPA1<sup>+/-</sup> mouse model hypertensive to L-NAME or angiotensin II. We sought to understand the relationship between disruption of mitochondrial homeostasis as an initiating element and AAA caused by either a high-cholesterol (HCD) or high-fat (HFD) diet in LDLR<sup>-/-</sup> mice hypertensive due to angiotensin II infusion, and metabolically characterized this pathology at the plasma and tissue level, to reveal potential prognostic markers.

Our results revealed a protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 against pathological remodeling in the resistance arteries and exclusively in the abdominal aorta. In addition, our results demonstrated a more severe impairment of mitochondrial homeostasis in AAA induced by the HCD diet at tissue level, with decreased mitochondrial biogenesis and ATP synthase as well as increased mitochondrial mitophagy and fission. Also, mice suffering from this AAA showed a profound alteration of their metabolic profile at the aortic and plasma level, mainly centered on an alteration of nitric oxide, lipid, carbohydrate and amino acid metabolism.