

**L'ACADÉMIE ROUMAINE  
INSTITUT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE CELLULAIRE  
„NICOLAE SIMIONESCU”**

**MODULATION D'EXPRESSION ET FONCTION DES  
INFLAMMATOIRES MARQUEURS ASSOCIATES  
CARDIOVASCULAIRE PATHOLOGIE**

**RÉSUMÉ**

**Scientifique:**

**Acad. MAYA SIMIONESCU**

**PhD:**

**GAN ANA-MARIA**

**BUCAREST  
2012**

## TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos

Présentation

### Partie I

#### ÉTAT DES CONNAISSANCES DE PROCESSUS INFLAMMATOIRE ASSOCIÉE CARDIOVASCULAIRE PATHOLOGIE

- I. Caractéristiques de la processus inflammatoire associée cardiovasculaire pathologie
  - I. 1. Mécanismes inflammatoires dans l'athérogenèse
  - I. 2. Le rôle des effecteurs de l'immunité innée et adaptative du système immunitaire dans le processus inflammatoire associé à l'athérosclérose
  - I. 3. Récepteurs/médiateurs du processus inflammatoire
    - I.3. 1. Pentraxine immunomodulateur dans l'athérogenèse
    - I.3. 2. Toll-like receptor (TLR) impliquée dans l'inflammation vasculaire
    - I.3. 3. Cytoplasmique récepteurs NOD (nucleotide-binding domain-like); association inflammasom système de cytokines inflammatoires
- II. Le rôle des cytokines dans la modulation inflammatoires vasculaires; des mécanismes de signalisation induite par les cytokines pro-inflammatoires
  - II. 1. TNF- $\alpha$  modulateur de l'inflammation dans les cellules vasculaire
  - II. 2. Famille des interleukines IL-1 exacerbe l'inflammation vasculaire
  - II. 3. L'interleukine-6 (IL-6) facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires
  - II. 4. Le rôle de trans signalisation de l'inflammation cardiovasculaire
  - II. 5. Résistine-rôle dans l'inflammation associée aux maladies cardiovasculaires
  - II. 6. STAT - médiation de signalisation de cross-talk entre l'IFN- $\gamma$  et TLR dans les maladies cardiovasculaires
  - II. 7. Ajuster de signalisation induite par les cytokines
- III. Les chimiokines - médiateurs de interaction vasculaire des cellules-leucocytaires; marqueurs de la maladie
  - III. 1. L'inflammation vasculaire modulé par l'axe de chimiokine/récepteur *MCP-1 (CCL2)/ CCR2*
  - III. 2. L'axe *CX3CL1/CX3CR1* - implication dans "cross-talk" entre les cellules vasculaires, les leucocyte
- IV. Diabète - facteur de risque cardiovasculaire
  - IV. 1. Les mécanismes pro-athérogène associés hyperglycémie

## Partie II CONTRIBUTIONS ORIGINALES

### ▪ Objectifs

I. Augmentation de la glucose induire fractalkine et „monocyte chemotactic protein-1” (MCP-1) dans les cellules musculaires lisses

I.1. L'expression de chimiokines MCP-1 et fractalkine dans les cellules musculaires lisses (CMN) activé de glucose et rôle fonctionnelle de ces

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

I.2. Les voies de signalisation par lequel l'hyperglycémie induit l'expression de chimiokines MCP-1 et fractalkine dans les cellules musculaires lisses

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

II. *CX3CL1/CX3CR1* axe impliqué dans le dialogue entre les cellules musculaires lisses et les monocytes, ce qui aggrave l'expression de molécules pro-inflammatoires

II.1. Interaction des cellules musculaires lisses humaines et les monocytes contribuent à accentuer réponse inflammatoire

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

II.2. Voies de signalisation impliquées dans l'interaction CMN-monocytes dépendante de *CX3CL1/CX3CR1*axe *CX3CR1*

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

III. Inflammatoire de la résistine dans les cellules musculaires lisses; en modulant l'expression fractalkine/*CX3CR1* impliquant de TLR4 et signalisation dépendante de la Gi lprotéine

III.1. La résistine module l'expression *CX3CL1/CX3CR1* dans les cellules musculaires lisses dépendant des facteurs de transcription de NF-kB, AP-1 et STAT

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

### III.2. Modulation de l'expression des suppresseurs de cytokines de signalisation (SOCS) induite par la résistine dans les cellules musculaires lisses

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

### IV. Étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de fractalkine l'expression associés athérogènes process

#### IV.1. *In silico* analyse et clonage du promoteur de fractalkine gènes; des transcription facteurs impliqués dans la régulation du promoteur de fractalkine

- a. Introduction et objectifs
- b. Matériaux et méthodes
- c. Résultats
- d. Discussion et conclusions

### **Conclusions générales**

### **Résumé**

### **Bibliographie**

### **Liste des travaux publiés**

### **Liste des documents présentés lors de réunions scientifiques**

### **Subventions**

**Mots-clés:** les maladies cardiovasculaires, l'athérosclérose, l'inflammation, les inflammatoires marqueurs, des cytokines, des chimiokines, le diabète, la résistine, fractalkine, MCP-1, l'homme cellules musculaires lisses vasculaires, les monocytes, la communication intercellulaire, les MAPK kinases, des inflammatoire transcription facteurs, de promoteur.

Les maladies cardiovasculaires avec l'allié principal, le dysfonctionnement métabolique, est le principal problème socio-sanitaire dans les pays développés. Le nombre de patients atteints de maladies cardiovasculaires est en augmentation, ce qui implique de mieux algorithmes pronostique maintenant en identifiant les facteurs de risque liés à l'état moléculaire des maladies et l'élucidation des mécanismes cellulaires et moléculaires qui leur sont associées, ainsi que l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques. Facteurs de risque traditionnels impliqués dans des pathologies cardiovasculaires développer le diabète, l'hyperlipidémie, l'obésité, l'hypertension et, plus récemment, les processus inflammatoires ont également été associés.

Processus pathologique fondamentale et la principale cause de maladies cardiovasculaires est **l'athérosclérose**. L'athérosclérose est une maladie multifactorielle dont la pathogénie est encore mal compris, mais complexe inflammation cellulaire et de ses processus jouent un rôle important dans la progression de la lésion. L'athérosclérose implique des interactions complexes entre les cellules inflammatoires (neutrophiles, lymphocytes, monocytes/macrophages) et les cellules vasculaires (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses). L'inflammation est un facteur de risque indépendant d'athérosclérose, mais les mécanismes impliqués sont encore inconnus.

Immuno-inflammatoires mécanismes sont directement impliqués dans l'initiation et la progression de la maladie cardiovasculaire (CV) de asymptomatique premiers stades de la *lésion vasculaire*, les manifestations cliniques *de dysfonctionnement* et *le remodelage vasculaire*. Parce que la lésion vasculaire est en partie réversible identification phénotype inflammatoire est indispensable pour supprimer les processus inflammatoires et dans de nouvelles stratégies thérapeutiques. Processus inflammatoire de la lésion athéroscléreuse implique la participation des *effecteurs moléculaires* (récepteurs de reconnaissance de motifs " pattern recognition", inflammatoires molécules bioactives) et des effecteurs cellulaires (monocytes/macrophages, les lymphocytes, les cellules présentatrices de l'antigène et les cellules dendritiques). En outre, les médiateurs impliqués dans la modulation des processus inflammatoires peuvent être ***des marqueurs de processus inflammatoires vasculaires*** et cibles thérapeutiques potentielles. Les technologies de pointe de la protéomique, la métabolomique et la génétique sont les suivants: i) l'identification de biomarqueurs présumés ou facteurs de risque, ii) élaborer des cibles thérapeutiques, iii) enrichis précédemment développées des thérapies efficaces, de sorte que certains biomarqueurs sont la

norme expérimentale, en étroite corrélation avec leur statut maladie. Mise en évidence des mécanismes spécifiques de signalisation moléculaires impliqués dans l'expression et l'action de ces marqueurs dans les cellules paroi vasculaire n'ont pas encore été élucidés.

Dans une tentative d'apporter de nouvelles données pour aider à déchiffrer les mécanismes associés athérosclérose inflammatoire, ce document vise à identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la modulation de la réponse inflammatoire des cellules de la paroi vasculaire. Identification des mécanismes moléculaires inflammatoires est nécessaire pour «screening» des patients atteints de maladie cardiovasculaire précoce dans le suivi de traitement anti-inflammatoire par la quantification de biomarqueurs de l'inflammation, mais aussi dans le développement de thérapies ciblées.

Dans la première partie de la thèse "L'état actuel de la connaissance», sont présentées à travers différents chapitres quatre caractéristiques du processus inflammatoire associé pathologie cardiovasculaire.

Le chapitre I décrit les mécanismes associés inflammatoire athérogenèse effecteurs et le rôle de l'immunité innée et adaptative du système immunitaire dans le processus inflammatoire. Mécanismes immunitaires innées ont un rôle central dans l'athérosclérose en activant les récepteurs „pattern-recognition” (PRR) qui favorise la réponse inflammatoire. En réponse PRR liaison et d'activation *d'effecteurs immunitaires innée* sont libérés *peptide* (CRP, système du complément), de *l'oxyde nitrique* (NO), *icosanoïdes* (prostaglandines et leucotriènes) et des *molécules inflammatoires* (cytokines, chimiokines). En outre, de nombreuses études montrent le rôle important de la réponse *de l'antigène spécifique* dans l'athérosclérose modulée par des effecteurs de l'immunité adaptative. Ainsi, le système immunitaire adaptatif peuvent influencer les processus athérogènes de trois manières différentes: i) *interaction de cellule à cellule* entre les cellules présentatrices de l'antigène, les macrophages, les ganglions lymphatiques B ou T et CD, ii) *la libération de cytokines* par actif lymphatique médiateur activation des macrophages et T autres plaque cellules iii) *sécrétion d'anticorps* par la lymphocyte B dépendant/indépendant de la lymphocyte T.

Chapitre II montre le rôle des cytokines dans l'inflammation vasculaire et la modulation des mécanismes de signalisation induits par les cytokines pro-inflammatoires. Des niveaux élevés de cytokines inflammatoires conserver leur statut associé dysfonction vasculaire dans les maladies comme l'athérosclérose, l'hypertension, anévrisme de l'aorte abdominale et les varices. Les effets biologiques des cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-6 se reflète dans les mécanismes inflammatoires associés à l'athérosclérose.

Le chapitre III décrit **chimiokines** en tant que médiateurs dans des cellules vasculaires leucocytes interaction. Les chimiokines sont modulées pour différentes sous-populations de leucocytes chemoattractanti mais aussi les cellules nonhematopoietice (CMN) en réponse à des stimuli d'activation. Chimiokines et récepteurs de chimiokines comprennent un complexe qui

attirent des sous-ensembles spécifiques de leucocytes dans chaque étape du processus athérogène. Recrutement de sous-ensembles de leucocytes implique diverses chimiokines inflammatoires engagés dans les hétérofile interactions favorisé des protéoglycanes. Des études récentes ont montré que les taux circulants de chimiokines peut être associée à diverses maladies inflammatoires et les maladies coronariennes et **MCP-1** est un facteur pronostique indépendant dans le syndrome coronarien aigu. L'inflammation vasculaire peut être modulée par l'axe chimiokine/récepteur **MCP-1 (CCL2)/CCR2** et des stratégies telles que la thérapie génique (gène mutant de délétion MCP-1) ou le ciblage pharmacologique réduit la réponse inflammatoire ainsi MCP-1 peut être à la fois **marqueur pronostique** et **cible thérapeutique**. Axe CX3CL1/CX3CR1 peuvent également être impliqués dans le dialogue entre les cellules vasculaires, des globules blancs, des études immunohistochimiques ont confirmé la présence d'athérosclérose axe plaque CX3CL1/CX3CR1 la coronaire (monocytes / macrophages, CE, CMN). Les cellules musculaires lisses (CMN) de la plaque d'athérosclérose néointima CX3CR1 express qui démontre que les multinucléaires migrent vers les médias en raison de CX3CR1, gradient CX3CL1-dépendante de intime. CX3CL1/CX3CR1 médiateur axes d'ancrage des monocytes/macrophages dans la CMN plaque qui prend en charge thérapeutique capacité de ciblage de ces voies pro-inflammatoires dans les maladies cardiovasculaires. En conclusion, *le axe Fk/CX3CR1* peut être considéré comme la cible la plus prometteuse pour l'intervention thérapeutique pro-inflammatoire dans l'athérosclérose. Mécanismes de signalisation intracellulaire doivent être bien comprises afin de développer une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires.

Chapitre IV-montre diabète comme facteur de risque cardiovasculaire majeur associé de façon indépendante les processus complications athéroscléreuse micro/macro-vasculaires s'accélère. Le diabète et l'athérosclérose sont multifactorielles conditions qui semblent avoir une base commune inflammatoire parce que les deux maladies sont libérés des *marqueurs inflammatoire de la phase aiguë* (CRP, IL-6 acide sialique, l'amyloïde A, cortisone) spécifique l'immunité innée. Pro-athérogènes mécanismes associés à l'hyperglycémie dans les cellules de la paroi vasculaire sont décrits en détail dans ce chapitre.

En essayant de déchiffrer les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'inflammation associées aux processus d'athérosclérose, et de développer une stratégie thérapeutique visant à réduire ce processus joue un rôle important dans l'initiation ultérieure maladies cardio-vasculaires, ce document met l'accent vertu de la partie II la phrase «contributions originales» sur les principaux objectifs suivants:

I. Le rôle de la concentration de glucose élevé dans les cellules musculaires lisses aggraver l'inflammation; l'effet des fibrates (PPAR- $\alpha$  activateurs) dans la modulation de l'expression et la fonction des chimiokines (MCP-1 et fractalkine)

II. Soulignant voies de signalisation cellulaire qui régule l'expression chimiokines MCP-1 et fractalkine dans les cellules musculaires lisses

III. Etude de l'interaction entre les cellules musculaires lisses et des monocytes dans la modulation d'expression des molécules pro-athérogènes; soulignant le rôle des CX3CL1-CX3CR1 axe dans la médiation des interactions cellulaires

IV. Signalisation impliquées dans de l'interaction CMN-les monocytes dépendante de axe CX3CL1/CX3CR1

V. Le rôle de la résistine dans la modulation phénotype des cellules musculaires lisses; les mécanismes moléculaires impliqués dans l'action de la résistine sur cellules musculaires lisses vasculaires.

VI. Caractérisation de fonctionnel fractalkine promoteur

Dans le **chapitre I**, nous avons inclus des études effets les de la concentration de glucose élevé dans la modulation de l'expression de MCP-1 et fractalkine sur les cellules musculaires lisses et le rôle fonctionnel de ces chimiokines, l'adhérence des monocytes et des savoir chimiotactisme des cellules activées par l'hyperglycémie. En outre, j'ai observé l'effet de PPAR  $\alpha$  activateurs (fénofibrate et le clofibrate) sur fractalkine expression et de MCP-1 dans les cellules musculaires lisses exposées à la concentration de glucose élevé, mais aussi des mécanismes de signalisation impliqués dans l'action du glucose élevé dans ces cellules.

Les résultats de cette étude ont montré que le glucose élevé induit l'expression nivelelul fractalkine et MCP-1 dans les cellules musculaires lisses directement proportionnelle à la concentration en glucose. Les résultats confirment des études antérieures qui ont identifié cette fractalkine dans les vaisseaux intimes. De plus, les activateurs de PPAR- $\alpha$ , le **fénofibrate** et **clofibrate** réduit également l'expression des gènes et des protéines de MCP-1 et fractalkine dans CMN activée par l'hyperglycémie. Effet du glucose sur le niveau de chimiokines MCP-1 et fractalkine fonctionnelle se traduit par l'augmentation du nombre de monocytes adhérant à CMN. L'adhérence des monocytes sur CMN activés par glucose est dépendant des ces chimiokines, comme l'inhibition de la signalisation avec *la toxine de pertussis* réduit le nombre de monocytes adhérant. En particulier, le rôle de MCP-1 et fractalkine est soulignée par des expériences dans lesquelles des récepteurs de chimiokines ont été bloqués (par incubation avec des anticorps spécifiques), ce qui conduit à une diminution du nombre de monocytes adhèrent.

Mécanisme de signalisation impliquées dans la surexpression de MCP-1 et fractalkine par le glucose élevée induite activation des protéines kinases ERK1/ 2, p38MAPK et des transcription facteurs de NF- $\kappa$ B et AP-1-dépendantes des espèces oxygénées réactives libérées (ROS). L'inhibition des espèces réactives de l'oxygène avec PDTC et DPI réduit l'activation de ERK1 /2 et p38 MAPK suggérant l'implication du stress oxydatif dans l'activation de la MAPK. Également inhiber les kinases p38MAPK et ERK1/2 inhibiteur spécifique (SB203580 ou PD98095) réduit



complètement la phosphorylation de *c-jun* et *IκBα* suggérant le rôle des p42/44MAPK et p38MAPK dans l'activation NF-κB respectivement AP-1. En outre, nous avons étudié le rôle de NF-κB et AP-1 dans MCP-1 et fractalkine expression par de la transfection avec oligodeoxynucleotide concurrence pour les NF-κB et AP-1. Le blocage sites de liaison des NF-κB et AP-1 réduit l'expression des protéines de MCP-1 et fractalkine, suggérant l'implication de transcription facteurs dans la modulation des deux chimiokines. Clofibrate et fénofibrate réduit la phosphorylation/activation des p38MAPK et ERK1/2 kinases, de sorte que soit empêché la translocation des transcription facteurs de NF-κB et AP-1 la libération ou MCP-1 et fractalkine.

En conclusion, les études dans ce chapitre montrent que l'activation de la CMN vasculaire par la supraexpression de ces chimiokines, induit une augmentation des interactions adhésives entre les monocytes et CMN, les études peut expliquer l'un des mécanismes induits athérosclérose accélérée dans des conditions diabétiques.

Dans le **chapitre II**, nous avons étudié le rôle *CX3CL1/CX3CR1* axe dans le dialogue entre les cellules musculaires lisses et les monocytes, mais cette implication voie dans l'expression excessive de molécules pro-inflammatoires, études antérieures prouvent cette fractalkine et récepteur dans la plaque d'athérome coronaire. Ainsi, nous avons supposé que l'interaction entre les CMN et les monocytes peut être réalisé par *fractalkine-CX3CR1* qui peut influencer sur chaque type de cellule en modulant les molécules inflammatoires avec rôle importante dans progression de l'athérosclérose plaque.

Les résultats montrent que démontre l'interaction entre les CMN et les monocytes ou entreprises avec les CMN et les les monocytes activés par le LPS (lipopolysaccharide) augmentation de l'expression de molécules de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CX3CR1 et MMP-2, -9 dans les deux types de cellules et activer supplémentaire expression de monocytes avec LPS exacerbe TNF- $\alpha$ , CX3CR1 et MMP-9. Modulation de l'expression du TNF- $\alpha$ , CX3CR1 et MMP-9 est dépendent de la fractalkine-CX3CR1 axe tandis que l'expression de l'IL-6, IL-1 $\beta$  et MMP-2 est indépendant du récepteur-ligand à cette paire. Interaction des CMN-monocytes activation p38MAPK kinase qui successives transduction de transcription facteurs NF-κB et AP-1 qui facilite encore la production de molécules pro-athérogènes (cytokines et MMP). La communication entre les entreprises CMN et monocytes par liaison à fractalkine ou récepteur est dépendante transduction de *AP-1* transcription facteur de impliqué dans la régulation de l'expression des molécules pro-athérogène TNF- $\alpha$ , et MMP9 CX3CR1.

Les données de cette étude étendre le rôle connu de fractalkine et son récepteur suggèrent que la plaque d'athérome, une communication directe entre les cellules musculaires lisses et les monocytes amplifier la réponse inflammatoire en *fractalkine-CX3CR1* axe qui fonctionnent comme des molécules essentielles induire la progression de l'athérome. Ainsi, CX3CL1-CX3CR1 paire peut

être une nouvelle cible thérapeutique pour réduire le processus inflammatoire associé à l'athérosclérose.

Dans le **chapitre III**, nous avons regardé inflammatoire effecte de la résistine dans les cellules musculaires lisses en modulant l'expression du fractalkine et CX3CR1 dépendante du TLR4 récepteur.

Le but de cette étude était d'examiner le rôle de la résistine comme un modulateur de la CMN phénotype respectivement, effets pro-inflammatoires exercée. Depuis la résistine et fractalkine sont présents dans les lésions athéroscléreuses et CX3CR1 récepteur est principalement associée aux CMN, nous avons supposé que la résistine peut être inducteur de fractalkine (CX3CL1) et de contribuer de cette manière à la fois phénotype modulation (pro-inflammatoire) à CMN et le augmenté la transmigration des monocytes.

Les résultats montrent que la résistine peut induire l'expression significative de CX3CL1 et CX3CR1 dans CMN vasculaire qui démontre que la résistine peut être une cytokine operationelle dans l'induction de l'état pro-inflammatoire et contribuer au développement de l'athérosclérose. Depuis récepteur de la résistine dans les cellules vasculaires ne sait pas encore démontrent, les résultats expérimentaux de cette étude les anti-TLR4 et PTX inhibe CX3CL1 et CX3CR1 expression induite par la résistine, ce qui suggère la résistine peut utiliser les deux récepteurs TLR4 et les récepteurs Gi-protéines dans la modulation de ces molécules.

En outre, les résultats de cette étude montrent que la résistine active p38MAPK et STAT3 mais pas ERK1/2. Des inhibiteurs pharmacologiques de p38MAPK réduite significativement CX3CL1 et CX3CR1 expression dans CMN activé avec la résistine. Activation p38MAPK par résistine peut induire une translocation des sous-unités p65 et c-Jun des transcription facteurs impliqués dans la production de NF-kB et AP-1. De plus, l'inhibiteur de *SP100030* (double inhibiteur de NF-kB et AP-1) réduit fractalkine et CX3CR1, ce qui démontre le rôle de NF-kB et AP-1 dans leur réglementation. Ensemble, ces résultats indiquent que le NF-kB et AP-1 sont impliqués dans l'expression de la fractalkine et récepteur spécifique dans la CMN vasculaire. Les résultats montrent également que le blocage de la voie JAK/STAT inhibiteur spécifique *WP-1066*, mais silentierea STAT1/STAT3 avec ODN spécifique, réduite de CX3CL1 et son récepteur, ce qui démontre que les facteurs de transcription STAT sont impliqués dans ce processus de plus de l'action de NF-kB et AP-1.

Expériences de chimiotaxie effectué avec système xCELLigence démontre que la fractalkine induite de la résistine est fonctionnel par la transmigration des monocytes. Le milieu conditionné recueilli de CMN activé avec résistine donne un signal chemoattractant fort pour les monocytes. Addition d'anti-CX3CL1 dans le milieu conditionné de CMN activé avec résistine diminue de façon significative le nombre de monocytes transmigré. Tous ces résultats montrent que l'effet

chimiotactique des fractalkine soluble libérée dans le conditionnement est dépendante de l'expression/interactions avec le récepteur CX3CR1 sur les monocytes.

Dans le **chapitre IV**, nous avons conçu des expériences pour révéler si l'activité du CX3CL1 promoteur et l'expression est régulée par des mécanismes de transcription facteurs directe/indirecte NF-kB, AP-1 et STAT1/STAT3.

Les analyses *in silico* de **l'homme CX3CL1 promoteur** à indiquer l'existence éléments promoteurs spécifiques le *CCAC* et *TATA* boîte. En outre, nous avons identifié les sites de liaison relatives à la physiologie vasculaire et la pathologie dont NF-kB, AP-1, GAS (STAT1/STAT3), C/EBP, GATA et GAGA. L'analyse des mutants de délétion a CX3CL1 montrent que NF-kB, AP-1 et STAT1/STAT3 ne sont pas essentielle du promoteur activité dans les CMN, mais rôle dans la modulation de la réponse à des stimuli inflammatoires. Pour étudier les éléments fonctionnels NF-kB, AP-1 et GAS, nous avons analysé l'activité de facteurs de transcription nucléaires par la technique ChIP dans des CMN traités avec la résistine. Les résultats montrent que les séquences dans l'analyse *in silico* fournie par le correspondant d'AP-1, NF-kB et GAS complexe de liaison formé avec c-Jun, p65 et STAT1/STAT3. Les résultats montrent de nombreux *non-canoniques* interactions entre les protéines p65/NF-kB, c-Jun/AP-1 et STAT1/STAT3.

En conclusion, ces résultats montrent pour la caractérisation promoteur CX3CL1 l'homme temps premier. Les résultats démontrent que les interactions complexes entre NF-kB, AP-1 ou STAT1 / 3 et les voies associées réguler directement/indirectement CX3CL1, qui peut être responsable de CX3CL1 surexpression de la plaque d'athérome humain. Ces facteurs de transcription sont essentiels pour modulation de nombreux transducteurs des facteurs de risque cardiovasculaire et les organismes de réglementation „up-strem” de la CX3CL1 promoteur peut représenter une stratégie pharmacologique efficace pour soulager la forte pro-inflammatoire de CX3CL1.

L'ensemble de ces résultats obtenus dans les "contributions originales" souligne l'importance des interactions complexes entre des facteurs de transcription, coactivateur, et/ou corepresori dans surexpression fractalkine. Inhibition chimique des voies des kinases „up-strem” (p38MAPK, JNK et JAK2) et la suppression des facteurs de transcription NF-kB, AP-1 et STAT1/3 par ARN interférence technologie réduit fractalkine l'expression induite dépendent de la résistine et du glucose augmenté. Tous ces résultats montrent l'importance des voies de signalisation **NF-kB**, **AP-1** et **STAT1/3** dans la régulation de l'expression de CX3CL1, ce qui explique sa présence dans les lésions athéroscléreuse de l'homme dépend de l'expression de la résistine sécrétée par les macrophages ou des lésions de l'hyperglycémie diabétique.

Comme il s'agit d'une thèse prédominante objectif fondamentalement ultime de ces études est la nature de la demande. Série d'expériences peut aider à élucider les mécanismes de la plaque

d'athérosclérose inflammatoire, à savoir l'optimisation des thérapies dynamiques pour réduire les processus inflammatoires.

Nombre de figures au première partie - 27

Nombre de figures originales (deuxième partie) - 34

Références des indications - 373

Articles publiés dans des revues internationales ISI - 9

Articles publiés dans des revues nationales CNCSIS - 1

Les présentations orales à des conférences scientifiques internationales - 2

Les résumés des communications présentées lors de réunions scientifiques internationales  
- 30

Les résumés des communications présentées lors de réunions scientifiques nationales - 4

Formations et cours menées - 5

Participation à des projets de recherche - 4 nationale, 2 international