

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : Graduate school (1/2 bourse Triton, 1/2 bourse Next)</b>
Titre de la thèse : <b>Approches non ciblées pour mieux comprendre le lien entre la O-GlcNAcylation et le développement cardiaque</b>		3 mots-clés : thérapeutique Choc septique O-GlcNAcylation
Unité/équipe encadrante : équipe II, l'institut du thorax, UMR 1087		
Directeur de thèse : <b>Benjamin Lauzier</b>		N° de tél : 0228080157 Mail : benjamin.lauzier@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p>Entre 13 et 44 % des cas d'hypertrophie cardiaque pédiatrique (HCP) sont liés à un diabète mal géré, mais le mécanisme exact conduisant à l'HCP n'est pas clairement identifié. Certaines études suggèrent que les altérations du métabolisme du glucose sont associées à des changements profonds dans les voies de signalisation dépendantes de l'insuline. En outre, l'hyperglycémie est liée à une augmentation du niveau d'O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) et à une prolifération cellulaire aberrante. Cette modification post-traductionnelle dynamique affecte 5000 protéines et est impliquée dans plusieurs processus cellulaires tels que la division et la croissance cellulaires, la réponse au stress et la régulation transcriptionnelle/translationnelle. En collaboration avec le Pr. Luc Bertrand de Bruxelles, nous avons démontré ex vivo et dans un modèle de rat qu'une augmentation des niveaux d'O-GlcNAc est associée à l'hypertrophie des cardiomyocytes. Nous avons également démontré avec le Dr Tarik Issad que les niveaux d'O-GlcNAc cardiaques sont étroitement régulés au cours du développement post-natal normal. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si une augmentation de l'O-GlcNAcylation associée à l'hyperglycémie pendant la grossesse a des effets à long terme sur la structure et la fonction cardiaques.</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>Nos données précédentes soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des niveaux d'O-GlcNAc associée à l'hyperglycémie maternelle est un déterminant majeur de l'hypertrophie cardiaque pédiatrique. Nous explorerons l'impact de l'hyper-O-GlcNAcylation au cours du développement cardiaque et son impact potentiel sur le développement de la PCH, nous évaluerons l'implication de l'O-GlcNAcylation dans le développement de la PCH au cours de la grossesse dans un modèle de rat avec un accent particulier sur les changements structurels et le genre.</p>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>Comme décrit précédemment dans la littérature et validé dans notre équipe, des rats femelles Sprague-Dawley seront nourris avec un régime contrôle (C) ou riche en graisses et en saccharose (HFHS) ad libitum à partir de l'âge de 7 semaines pour induire une résistance à l'insuline et un diabète. Des tests hebdomadaires de glycémie seront effectués pour suivre l'évolution du statut glycémique. Après 7 semaines de régime, l'intolérance au glucose sera validée par des tests de tolérance au glucose par voie orale et le protocole d'accouplement sera lancé. Nous nous attendons à ce que le régime HFHS induise une hyperglycémie dans le cœur du fœtus, mais aussi à ce qu'il modifie ses niveaux d'O-GlcNAcylation. Une approche pharmacologique sera utilisée pour augmenter le niveau d'O-GlcNAc indépendamment de l'hyperglycémie induite par le régime. Pour évaluer l'impact de l'augmentation des niveaux d'O-GlcNAc indépendamment de l'hyperglycémie induite par la SHF, les niveaux d'O-GlcNAc seront augmentés pharmacologiquement par l'administration de NButGT (inhibiteur de l'O-GlcNAcase) dans l'eau de boisson de la mère, à partir du jour précédant le protocole d'accouplement. Un groupe supplémentaire sera constitué : HFHS-NButGT pour comparaison avec les groupes contrôle et HFHS. Nous combinerons des approches de RNA seq (bulk et single cell) et des approches de O-GlcNAcylogique pour voir l'impact des différentes conditions sur le développement cardiaque</p>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Une connaissance de l'analyse données haut débit est un plus  Biologie cellulaire et moléculaire		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Dupas T, Persello A, Blangy-Letheule A, Denis M, Erraud A, Aillerie V, Leroux AA, Rivière M, Lebreton J, Tessier A, Rozec B, Lauzier B. Beneficial Effects of O-GlcNAc Stimulation in a Young Rat Model of Sepsis: Beyond Modulation of Gene Expression. Int J Mol Sci. 2022 Jun 9;23(12):6430. doi: 10.3390/ijms23126430. IF : 6.2</b></li> <li><b>Dupas T, Pelé T, Dhot J, Burban M, Persello A, Aillerie V, Erraud A, Tesse A, Stevant D, Blangy-Letheule A,</b></li> </ol>		

Menguy C, Sauzeau V, De Waard M, Rozec B, Gauthier C, **Lauzier B**. *The Endothelial Dysfunction Could Be a Cause of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Development in a Rat Model*. **Oxid Med Cell Longev**. 2022 May 18;2022:7377877. doi: 10.1155/2022/7377877. eCollection 2022. IF : 6.5

3. **Denis M, Dupas T, Persello A**, Dontaine J, Bultot L, **Betus C, Pelé T, Dhot J**, Erraud A, Maillard A, Montnach, J, Leroux AA, Bigot-Corbel E, Vertommen D, Rivière M, Lebreton J, Tessier A, De Waard M, Bertrand L, Rozec B, **Lauzier B**. *An O-GlcNAcyloomic approach reveals ACLY as a potential target in sepsis in the young rat*. **Int J Mol Sci**. Aug 26;22(17):9236. doi: 10.3390/ijms22179236. IF : 6.2

Collaborations nationales et internationales :

JS Joyal, sainte Justine, Montreal

L Bertrand, UCL, Belgique

T Issad, Cochin, Paris

S Zaffran, Marseille