

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Impact du stress mécanique sur la sécrétion de la matrice extracellulaire valvulaire dans le Prolapsus Valvulaire Mitral (PVM).		3 mots-clés : Valvulopathie Inflammation Filamine A
Directeur de thèse : MEROT Jean/Capoulade Romain		N° de tél : 02.28.08.01.64 Mail : jean.merot@univ-nantes.fr
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Avec une incidence de 2,5% dans la population générale, le PVM est la valvulopathie la plus fréquente. Elle se caractérise par un épaissement de la valve dû à un remodelage myxoïde de la matrice extracellulaire (MEC) des feuillets valvulaires. Cette dystrophie myxoïde s'accompagne d'une dysfonction de la valve qui induit à terme une insuffisance cardiaque. Des études récentes ont dévoilé l'importance d'une composante génétique dans le développement des valvulopathies. En particulier, la mutation (FLNA-P367Q) dans le gène de la Filamine A est responsable du développement de la dystrophie mitrale. Par l'analyse de notre modèle unique de rat, le rat KI pour la mutation FLNA-P637Q, nous avons récemment identifié les voies de signalisation impliquées dans le développement de la pathologie. Ces données couplées au résultats préliminaires que nous avons obtenus récemment suggèrent sur les cellules immunitaires jouent un rôle dans le processus de progression de la pathologie, mais ne seraient pas impliqués dans l'initiation de celle-ci. L'objectif de la thèse sera donc d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'initiation de cette pathologie.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Ces résultats publiés couplés aux données préliminaires générées récemment montrent la présence d'une atteinte valvulaire dès 7 jours après la naissance, sans que le recrutement de cellule immunitaire observé à 21 jours soit déjà présent. Les objectifs principaux de ce travail de thèse seront :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. d'établir la chronologie post-natale de la dystrophie ; d'identifier les marqueurs précoces du remodelage et leur origine cellulaire (endocardiques et/ou interstitielles) notamment ceux participant par la suite au recrutement de cellules inflammatoires. 2. d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le remodelage de la MEC. Notamment, nous testerons l'hypothèse de travail selon laquelle les conditions de stress mécaniques, remarquables et répétés, auxquelles est soumise la valve mitrale à chaque contraction cardiaque (pression, étirement, « shear stress ») modulent la sécrétion de la MEC par les cellules valvulaires et comment la mutation FLNA-P637Q impacte cette réponse au stress mécanique. <p>Le travail de thèse comprendra un volet d'analyse in vivo du modèle de rat KI FLNA-P367Q pour établir la chronologie de la dystrophie et de RNAseq pour identifier les marqueurs moléculaires. Une approche in vitro sera menée afin de définir l'impact de la mutation FLNA-P637Q sur les réponses au stress mécanique des cellules valvulaires et identifier les acteurs moléculaires et les voies de signalisation impliquées. Des approches d'histologie, d'immunohistologie, de cytométrie, de biologie moléculaire (RNAseq, qPCR) et de biochimie seront utilisées.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bonnes connaissances de la biologie cellulaire et de la physiologie cardiovasculaire. Déjà avoir une expérience des approches de transcriptomique et de microscopie</p>		
<p>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</p> <p>1) Delwarde C, Toquet C, Aumond P, Kayvanjoo AH, Foucal A, Le Vely B, Baudic M, Lauzier B, Blandin S, Véziers J, Paul-Gilloteaux P, Lecointe S, Baron E, Massiau I, Poggio P, Rémy S, Anegon I, Le Marec H, Monassier L, Schott JJ, Mass E, Barc J, Le Tourneau T, Merot J*, Capoulade R*. Multimodality imaging and</p>		

transcriptomics to phenotype mitral valve dystrophy in a unique knock-in Filamin-A rat model. Cardiovasc Res 2022, cvac136 (in press).

2) Delwarde C, Capoulade R, Mérot J, Le Scouarnec S, Bouatia-Naji N, Yu M, Huttin O, Selton-Suty C, Sellal JM, Piriou N, Schott JJ, Dina C, Le Tourneau T. Genetics and pathophysiology of mitral valve prolapse. Frontiers Cardiovasc Med 2023; 10:1077788.

3) Haataja T, Bernardi RC, Capoulade R, Lecointe S, Merot J, Ulla Pentikäinen. Non-syndromic mitral valve dysplasia mutation changes the force resilience and interaction of human Filamin A. Structure. 2018 Oct 9. pii: S0969-2126(18)30333-2. doi: 10.1016/j.str.2018.09.007

Collaborations nationales et internationales :

- Equipe Dr Elvira Mass, Université de Bonn (Allemagne) biologie des macrophages, cotutelle de thèse en cours, projet ANR commun
- Equipe Dr Monassier Université de Strasbourg. Collaboration ANR Valvulopathie, Sérotonine, Filamine A, projet ANR commun
- Equipe Dr Zaffran UMR 1251 Université de Marseille de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire et les pathologies des valves aortiques
- Equipe Ulla Pentikainen Univ Turku (Finlande), de réputation internationale travaillant sur la structure moléculaire de la FlnA avec qui nous collaborons pour définir les effets de la mutation FlnA-P637Q sur la structure de la FlnA
- Equipe Chip Norris Univ Charleston SC USA de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire avec qui nous collaborons depuis de nombreuses années notamment dans le cadre d'un network Transatlantic Leducq(2007-2011)