

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 : Etude des mécanismes physiopathologiques à l'origine du prolapsus valvulaire mitral (PVM) de type myxoïde	3 mots-clés : Valvulopathies Stress mécanique Inflammation	
Unité/équipe encadrante : Institut du thorax, Inserm U1087, Equipe « Human Genetics »		
Directeur de thèse : CAPOULADE Romain	N° de tél : 08 28 08 01 09 Mail : romain.capoulade@univ-nantes.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 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. Le PVM était décrit comme une pathologie purement dégénérative liée à l'âge. Cependant, de récentes études génétiques ont permis d'identifier des mutations sur les gènes <i>FLNA</i>, <i>DCHS1</i>, <i>DZIP1</i> ou <i>TNS1</i>, impliqués dans les voies de signalisation de la mécano-transduction et suggérant un rôle central de la réponse au stress mécanique des cellules valvulaires dans le développement de la pathologie. Nous avons généré un modèle unique de rat, le rat KI pour la mutation <i>FLNA</i>-P637Q qui récapitule le phénotype observé chez les patients, et nous avons récemment confirmé l'implication des voies de mécano-transduction dans le processus de développement du PVM. De plus, nous avons rapporté un effet fort des voies de signalisation associées au chimiotactisme des cellules immunitaires.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Des travaux antérieurs ont démontré que l'homéostasie de la valve mitrale résulte d'interactions (crosstalk) entre les cellules valvulaires endothéliales, interstitielles et immunitaires. Basée sur les données génétiques et expérimentales identifiant le stress mécanique et l'inflammation comme des voies centrales dans le développement du PVM, nous avons émis l'hypothèse que la dérégulation des réponses des différents types de cellules valvulaires au stress mécanique a pour conséquence la mise en place d'un environnement pro-inflammatoire qui participe au remodelage valvulaire. L'objectif du projet de thèse sera donc d'étudier, à l'aide du modèle de rat KI <i>FLNA</i>-P637Q, les réponses des cellules de la valve mitrale à (i) différentes conditions de stress mécanique et à (ii) des conditions d'inflammation associées à la pathologie. Les résultats de ce projet permettront d'approfondir les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'initiation et/ou de la progression du PVM, dans l'optique d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le projet de thèse s'articulera autour de la réalisation de 3 axes. Le premier axe s'attachera à étudier les réponses des cellules valvulaires mutées <i>FLNA</i>-P367Q au stress mécanique. Pour ce faire, la culture primaire de cellules interstitielles sera réalisée (modèle en place au laboratoire) dans des conditions de stress mécanique différents (i.e. support de culture de différentes rigidités, support flexible permettant l'étirement des cellules, et culture en 3D). Le deuxième axe s'attachera à évaluer l'impact de l'environnement inflammatoire sur les cellules valvulaires. L'analyse du sécrétome des cellules valvulaires est en cours et permettra de tester l'effet des cytokines inflammatoires identifiées sur le phénotype des cellules valvulaires interstitielles, ainsi que des macrophages. La coculture de ces 2 types cellulaires permettra d'étudier les crosstalks intercellulaires et leurs conséquences sur le remodelage matriciel. Dans le troisième axe, l'effet combiné du stress mécanique et de l'environnement pro-inflammatoire sera étudié. En intégrant les données des 2 précédent axes, l'effet synergique de ces 2 facteurs sera étudié. La validation <i>in vivo</i> des résultats obtenus sera enfin vérifiée <i>in vivo</i> sur le modèle animal de rat.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bonnes connaissances de la biologie cellulaire et de la physiopathologie cardiovasculaire Expérience des approches de culture primaire, transcriptomique et microscopie</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1) Delwarde C, Toquet C, Aumont P, Kayvanjoo AH, Foucal A, Le Vely B, Baudic M, Lauzier B, Blandin S, Véziers J, Paul-Gilloteaux P, Lecointe S, Baron E, Massaiu 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 transcriptomics to phenotype mitral valve dystrophy in a unique knock-in Filamin-A rat model. <i>Cardiovasc Res</i> 2023; 119:759-71.</p>		

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) Delwarde C, Toquet C, Boureau AS, Le Ruz R, Le Scouarnec S, Mérot J, Kyndt F, Bernstein D, Bernstein JA, Aalberts JJJ, Le Marec H, Schott JJ, Roussel JC, Le Tourneau T, Capoulade R. Filamin A heart valve disease as a genetic cause of inherited bicuspid and tricuspid aortic valve disease. *Heart* 2024 ; *ahead of print*.

Collaborations nationales et internationales :

Dr Elvira Mass, Bonn University (Germany) : biologie des macrophages

Dr Paolo Poggio, Milan University (Italia) : biologie cellulaire et moléculaire, biomarqueurs

Dr Stéphane Zaffran, UMR 1251, Université de Marseille : développement valvulaire, stress mécanique

Dr Laurent Monassier, Université de Strasbourg : sérotonine et valvulopathies