

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : C-UA
Titre de la thèse : C-UA-Exploration du rôle protecteur de la fusion mitochondriale dans les cardiopathies liées à l'instabilité du génome mitochondrial au cours du vieillissement.		3 mots-clés : Instabilité génomique Mitochondries Cardiopathies
Unité/équipe encadrante : UMR 6015 CNRS / 1083 INSERM, Mitovasc, Equipe Mitolab		
Directeur de thèse : Olivier BARIS		N° de tél : 0244688423 Mail : olivier.baris@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les maladies cardiovasculaires représentent un problème majeur de santé publique. Elles sont l'une des principales causes de mortalité dans le monde, et l'âge avancé est un des premiers facteurs de risque. Ainsi, au cours du vieillissement, on observe une incidence élevée de dysfonctions cardiaques et une aggravation des cardiopathies ischémiques (Lesfnesky et al. 2001 ; Shih et al. 2011). Bien que ces pathologies aient certainement une étiologie multifactorielle, plusieurs travaux suggèrent l'implication de dysfonctions des mitochondries. Ces organites cellulaires sont au cœur de nombreuses voies métaboliques et possèdent leur propre ADN (ADNmt) multi-copies, qui est instable au cours du vieillissement et accumule des mutations. A des taux critiques d'hétéroplasmie (% de copies mutées vs. sauvages d'ADNmt), celles-ci entraînent une déficience sévère de l'activité mitochondriale dans les cellules concernées. En utilisant le modèle murin K320E-Twinkle^{Myo} qui récapitule ce phénomène dans le coeur, nous avons montré que cette instabilité génomique est impliquée dans la pathogenèse d'arythmies cardiaques (Baris et al. 2015) et facilite l'occurrence d'arythmies post-infarctus (Stockigt et al. 2017). Ainsi, développer des approches visant à ralentir l'accumulation de mutations de l'ADNmt au cours du vieillissement pourrait conduire à des pistes thérapeutiques concrètes pour l'homme.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Plusieurs travaux dans la littérature montrent que la capacité qu'ont les mitochondries de fusionner entre elles est importante pour la stabilité et la maintenance de l'ADNmt (Amati-Bonneau et al., 2008 ; Chen et al., 2010). Au sein du laboratoire, nos travaux actuels montrent que lorsque la fusion mitochondriale est altérée de manière systémique (par haploinsuffisance en protéine de fusion OPA1) dans le modèle K320E-Twinkle^{Myo}, la proportion de cellules déficientes en activité mitochondriale dans le coeur double chez la souris âgée, sans pour autant augmenter le taux global de délétions de l'ADNmt. L'objectif de ce travail de thèse, qui fait suite à un projet soutenu par l'ANR, sera de comprendre ce phénomène, de déterminer comment la fusion mitochondriale joue un rôle protecteur dans le coeur au cours du vieillissement et si des approches pharmacologiques visant à la stimuler sont envisageables pour retarder le développement de cardiopathies. Notre hypothèse principale est que la fusion influence le seuil pathologique d'hétéroplasmie de l'ADNmt dans les cellules, par un mécanisme que nous chercherons à identifier.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le (la) candidat(e) sera intégré(e) dans l'équipe Mitolab, très impliquée dans la formation des doctorants et qui lui offrira l'environnement humain et technologique nécessaire à la réalisation de son projet, de la conception des expériences à la valorisation des résultats obtenus par publication et diffusion dans des conférences. Pour ce projet, le (la) candidat(e) utilisera comme modèles des souris K320E-Twinkle^{Myo} présentant une fusion mitochondriale altérée ou ayant subi des traitements pharmacologiques visant à moduler la dynamique mitochondriale. Il (elle) vérifiera l'impact de ces interventions sur les délétions de l'ADN mitochondrial dans les cardiomyocytes (taux d'hétéroplasmie, répartition des molécules mutées dans les mitochondries), ainsi que les répercussions physiologiques et l'évolution des cardiopathies chez ces animaux (arythmies, lésions d'ischémie/reperfusion). Ces étapes feront appel aux outils disponibles dans l'UMR pour le marquage des mitochondries et l'analyse de leur morphologie (microscopie haute résolution), la détermination du spectre de délétions de l'ADN mitochondrial (Next generation sequencing) et leur localisation dans la cellule (Two-color FISH) ainsi que pour l'exploration des cardiopathies (télémétrie, échocardiographie, marquage zone infarctée). Le (la) candidat(e) développera par ailleurs des modèles cellulaires issus des souris K320E-Twinkle^{Myo} (fibroblastes, cardiomyocytes isolés), présentant une susceptibilité accrue à l'instabilité du génome mitochondrial, qui lui permettront de déterminer les voies moléculaires répondant aux modulations de la fusion et qui influencent le développement de cellules déficientes en activité mitochondriale, afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, ce qui, à terme, devrait stimuler le développement de traitements applicables à l'homme.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bonnes connaissances en biochimie et biologie moléculaire ; aptitude à manipuler les animaux de laboratoire (souris) ; maîtrise de l'anglais (écrit/oral)</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Kimoloi S, Sen A, Guenther S, Braun T, Brüggemann T, Sasse P, Wiesner RJ, Pla-Martín D, Baris OR. (2022) Combined fibre atrophy and decreased muscle regeneration capacity driven by mitochondrial DNA alterations underlie the development of sarcopenia. <i>J. Cachexia Sarcopenia Muscle</i>, 13(4):2132-2145. Urbanczyk S, Baris OR, Hofmann J, Taudte RV, Guegen N, Golombek F, Castiglione K, Meng X, Bozec A, Thomas J, Weckwerth L, Mouggiakakos D, Schulz SR, Schuh W, Schlötzer-Schrehardt U, Steinmetz TD, Brodessa S, Wiesner RJ, Mielenz D. (2022) Mitochondrial respiration in B lymphocytes is essential for humoral immunity by controlling the flux of the TCA cycle. <i>Cell Rep.</i>, 39(10):110912. Basu S, Xie X, Uhler JP, Hedberg-Oldfors C, Milenkovic D, Baris OR, Kimoloi S, Matic S, Stewart JB, Larsson NG, Wiesner RJ, Oldfors A, Gustafsson CM, Falkenberg M, Larsson E. (2020) Accurate mapping of mitochondrial DNA deletions and duplications using deep sequencing. <i>PLoS Genetics</i> 16(12):e1009242.</p>		

Collaborations nationales et internationales :

Wolfram Kunz, Université de Bonn, Allemagne

Arnaud Mourier, Institut de Biochimie et de Génétique Cellulaires CNRS-UMR5095, Bordeaux

Rudolf Wiesner, Université de Cologne, Allemagne

David Pla-Martin, Université de Düsseldorf, Allemagne

Dirk Mielenz, Erlangen, Allemagne