

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 du rôle de la sous-unité $Na_v\beta_3$ du canal Na^+ dépendant du potentiel dans la fonction vasculaire et la mécanotransduction endothéliale		3 mots-clés : Cellule endothéliale, Canaux Na^+ dépendant du potentiel, Mécanotransduction
Unité/équipe encadrante : Lab. MITOVASC Equipe 2 CARME « CARdiovascular MEchanotransduction » UMR CNRS 6015, Inserm U1083		
Directeur de thèse : Christian LEGROS		N° de tél : 066270038 Mail : christian.legros@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Les cellules endothéliales (CE) tapissent la surface interne de la paroi des vaisseaux sanguins et jouent un rôle capital dans l'homéostasie vasculaire. Les CE préservent la santé cardiovasculaire (CV) et le dysfonctionnement endothélial est un facteur prédictif de la survenue des événements CV, tels que l'athérosclérose, principale cause de l'infarctus du myocarde (120000 cas/ an) et des AVC (150000 victimes/ an). Un des stimulus clé de la fonction endothéliale et de la vasculoprotection est la contrainte mécanique, dit de cisaillement, générée par le flux sanguin ou shear stress laminaire (LSS). Le LSS opère lorsque les vaisseaux sont droits en opposition à un shear stress perturbé ou oscillatoire (OSS), se produisant dans les vaisseaux courbés, ce qui génère un environnement inflammatoire, propice au développement des plaques d'athérome. Les forces mécaniques, qu'elles soient LSS ou OSS, sont détectées par des protéines mécanosensibles, déclenchant des réponses cellulaires suite à des mécanismes de mécanotransduction. Parmi les mécanosenseurs, les canaux K^+ Kir2.1 et les canaux cationiques non sélectifs TRPV4, ainsi que Piezo1 ont été bien caractérisés, mais ils n'expliquent pas tous les aspects de la mécanotransduction. Nos études ont mis en évidence récemment que les canaux Na^+ dépendant du potentiel (canaux Na_v) de l'endothélium auraient un rôle dans la mécanosignalisation et la fonction vasculaire, en particulier $Na_v\beta_3$.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Les canaux Na_v, qui sont des acteurs moléculaires essentiels des cellules excitables comme les neurones et les cardiomyocytes, sont aussi exprimés dans les CE où leur rôle reste à définir. Nos résultats ont montré que la dilatation-flux dépendante des artères de résistance de souris est potentialisée en présence d'un inhibiteur des canaux Na_v, la tétrodontoxine, suggérant que ces canaux ioniques seraient mécanosensibles. De plus, l'expression de <i>SCN3B</i> codant la sous-unité β_3 ($Na_v\beta_3$) des canaux Na_v est fortement stimulée dans des CE exposées à un LSS et non à un OSS et qu'elle participe à l'alignement cellulaire en interagissant avec la voie autophagique, dévoilant son rôle dans la mécanotransduction et la vasculoprotection endothéliale. L'objectif de ce projet de thèse vise à mieux comprendre l'implication de $Na_v\beta_3$ dans la fonction endothéliale, notamment en étudiant les conséquences de son invalidation par knock-out dans un modèle transgénique murin <i>scn3b^{-/-}</i></p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Ce projet s'articulera en trois axes complémentaires visant à préciser le rôle de $Na_v\beta_3$ dans la physiologie vasculaire et la mécanotransduction endothéliale. Axe 1 : Est-ce que l'expression de $Na_v\beta_3$ est modulée par le LSS comme observée lors de culture sous LSS de CE <i>in vitro</i> ? Une quantification de l'expression de l'ARN messager de <i>SCN3B</i> (codant $Na_v\beta_3$) ainsi que de <i>SCN5A</i> ($Na_v1.5$) et <i>SCN1B</i> ($Na_v\beta_1$) sera réalisée par PCR digitale chez les souris WT dans i) différentes régions de l'aorte où le flux est soit laminaire ou oscillatoire et ii) les artères de résistance suite à différentes ligatures modifiant le flux vasculaire. Axe 2 : Quel est le rôle de $Na_v\beta_3$ dans la fonction vasculaire chez la souris ? Par l'utilisation de souris <i>scn3b^{+/-}</i> et <i>scn3b^{-/-}</i> disponibles au laboratoire, nous explorerons si l'absence d'expression de $Na_v\beta_3$ modifie la réactivité vasculaire d'artères de résistance par myographie (étude de la contractilité) et artériographie (étude des réponses au flux). Enfin, nous explorerons si les souris <i>scn3b^{-/-}</i> développent de la même façon les processus physiopathologiques en lien avec l'athérosclérose (croisement avec des souris <i>ldlr^{-/-}</i> et régime hyperlipidique) et l'hypertension artérielle (modèle angiotensine II) par rapport aux souris sauvage « littermate ». Axe 3 : Quel est le rôle précis de $Na_v\beta_3$ dans la CE ? Nous avons montré que $Na_v\beta_3$ est impliqué dans l'alignement cellulaire lors d'un LSS en régulant le flux autophagique. Afin de préciser son rôle, nous développons actuellement une lignée de CE invalidée pour $Na_v\beta_3$ par la technique de CRISPR/Cas9. Nous pourrions ensuite évaluer si l'absence de $Na_v\beta_3$ impacte les processus en lien avec la fonction endothéliale.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> De bonnes connaissances générales théoriques et pratiques en physiologie, biologie cellulaire, biochimie et biologie moléculaire. Une expérience en physiologie vasculaire et des connaissances sur les canaux ioniques seraient appréciées.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Park J, Proux C, Ehanno W, Réthoré L, Vessières E, Bourreau J, Favre J, Kauffenstein G, Mattei C, Tricoire-Leignel H, Henrion D, Legendre C, Legros C. Tetrodotoxin decreases the contractility of mesenteric arteries, revealing the contribution of voltage-gated Na^+ channels in vascular tone. <i>Marine Drugs</i>. 2023 Mar 22;21(3):196. Réthoré L, Park J, Montnach J, Nicolas S, Khoury J, Le Seac'h E, Mabrouk K, De Pomyers H, Tricoire-Leignel H, Mattei C, Henrion D, Fajloun Z, De Waard M, Legendre C, Legros C. Pharmacological Dissection of the Crosstalk between Na_v and Ca_v Channels in GH3b6 Cells. <i>Int J Mol Sci</i>. 2022 Jan 13;23(2):827. Favre J, Vessières E, Guihot AL, Proux C, Grimaud L, Rivron J, Garcia MC, Réthoré L, Zahreddine R, Davezac M, Fébrissy C, Adlanmerini M, Loufrani L, Procaccio V, Foidart JM, Flouriot G, Lenfant F, Fontaine C, Arnal JF, Henrion D. Membrane estrogen receptor alpha (ERα) participates in flow-mediated dilation in a ligand-independent manner. 2021. <i>Elife</i>. Nov 29;10:e68695. 		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> Jean-François QUIGNARD (Prof., Université de Bordeaux) INSERM U1045 - Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux Céline MARIONNEAU (CR1, CNRS) UMR INSERM U1087- CNRS 6291- Unité de Recherche de l'Institut du Thorax</p>		