

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Salaire Univ
Titre de la thèse : Modulation de la plasticité des cellules musculaires lisses : implication dans les pathologies vasculaires et pulmonaires		3 mots-clés : Cellules musculaires lisses, modulation phénotypique, analyse transcriptomique spatiale
Unité/équipe encadrante : U1087/Equipe3		
Directeur de thèse : Vincent SAUZEAU et Thibaut QUILLARD		N° de tél : 0228080070 Mail : thibaut.quillard@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Dans un contexte physiologique, les cellules musculaires lisses (CML) matures expriment un répertoire de gènes qui leur confère un phénotype contractile. Cependant, cette différenciation cellulaire n'est pas définitive, et dans de nombreuses situations pathologiques les CML perdent leur phénotype contractile et deviennent, comme à l'état embryonnaire, des cellules qui prolifèrent, migrent et sécrètent de la matrice extracellulaire. Cette dédifférenciation des CML joue un rôle essentiel dans le remodelage tissulaire impliqué dans des pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou l'asthme sévère. Actuellement, les traitements pharmacologiques n'ont aucun effet sur cette plasticité des CML qui contribue largement aux pathologies vasculaires et bronchiques.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Ainsi, les CML constituent une cible d'intérêt centrale pour le traitement des pathologies vasculaires et bronchiques. Notre ambition est de pouvoir contrôler le phénotype des CML et inverser le remodelage tissulaire chez les patients atteints de ces maladies. Notre objectif consistera à comprendre les mécanismes responsables de la conversion phénotypique des CML vasculaires et bronchiques et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de réverser ou limiter le remodelage associé à l'hypertension, l'athérosclérose ou l'asthme sévère.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Dans un premier temps, nous utiliserons les CML bronchiques comme preuve de concept pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la modulation phénotypique des CML. Nous effectuerons une cartographie du transcriptome des biopsies bronchiques de souris contrôles et asthmatiques par une approche de « Spatial Transcriptomics » (Xenium, 10x Genomics). Grâce à cette technologie de pointe, nous obtiendrons le transcriptome de chaque CML bronchique et vasculaire dans les poumons sains, pathologiques. La classification des CMLs en fonction des marqueurs spécifiques des différents phénotypes (contractile, synthétique et hypercontractile) permettra de déterminer pour la première fois la dynamique des populations des CML bronchiques et vasculaires entre les sujets sains et atteints d'asthme. L'analyse bioinformatique du transcriptome de chaque phénotype de CML permettra également d'identifier des voies de signalisation spécifiques au phénotype des CML bronchiques. Les voies de signalisation identifiées seront ensuite modulées pharmacologiquement ou génétiquement dans notre modèle murin d'asthme sévère afin de déterminer leur intérêt thérapeutique pour limiter ou inverser le remodelage des voies respiratoires. Nous évaluerons ensuite les différences des phénotypes et de réponses des CML bronchiques et vasculaires dans ce modèle. Plus largement, ces voies de signalisation seront également évaluées dans des biopsies de patients atteints d'athérosclérose et dans des CML vasculaires humaines aortiques et périphériques. Ceci permettra de déterminer si les mécanismes moléculaires impliqués dans le remodelage des CML sont tous communs ou spécifiques au contexte pathologique.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Culture cellulaire, analyse transcriptomique (bioinformatique), PCR quantitative, immunofluorescence		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> 1- Dilasser F, Rio M, Rose L, Tesse A, Guignabert C, Loirand G, Sauzeau V. Smooth muscle Rac1 contributes to pulmonary hypertension. Br J Pharmacol. 2022 Jan 21. 2- Dilasser F, Rose L, Hassoun D, Klein M, Rousselle M, Brosseau C, Guignabert C, Taille C, Dombret MC, Di-Candia L, Heddebaut N, Bouchaud G, Pretolani M, Magnan A, Loirand G, Sauzeau V . Essential role of smooth muscle Rac1 in severe asthma associated-airway remodeling. Thorax. 2021 Apr;76(4):326-334. 3- Steenman M, Espitia O, Maurel B, Guyomarch B, Heymann MF, Pistorius MA, Ory B, Heymann D, Houlgatte R, Gouëffic Y, Quillard T . Identification of genomic differences among peripheral arterial beds in atherosclerotic and healthy arteries. Sci Rep. 2018		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> 		