

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 : Rôle des cellules murales dans la pathogénèse de la calcification cérébrale familiale primaire		3 mots-clés : Calcifications cérébrales Maladie génétique PFBC Analyse phénotypique de modèles murins
Unité/équipe encadrante : Inserm UMR1087 ; équipe 3		
Directrice de thèse : Sarah Beck-Cormier		N° de tél : 02 28 08 01 25 Mail : sarah.beck@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La maladie génétique PFBC (calcification cérébrale familiale primaire, OMIM#213600) est une maladie neurologique rare associée à des symptômes psychiatriques et moteurs et caractérisée par des dépôts de phosphate de calcium dans les cellules de l'unité neurovasculaire, ayant un impact important sur la qualité de vie. Malgré la découverte de sept gènes responsables de PFBC, les connaissances actuelles sur les mécanismes d'induction de la calcification cérébrale restent limitées, ce qui constitue un obstacle important pour le développement de stratégies de prévention et thérapeutiques. Sur les trois gènes les plus fréquemment mutés chez les patients, deux gènes, <i>SLC20A2</i> et <i>XPR1</i> , sont fortement exprimés dans les cellules murales vasculaires du cerveau (cellules musculaires lisses (CML) et péricytes) et permettent d'importer (<i>SLC20A2</i>) ou d'exporter (<i>XPR1</i>) le phosphate.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Notre hypothèse est que la dérégulation de l'homéostasie du phosphate dans les cellules murales qui constituent l'unité neurovasculaire est le facteur inducteur du développement de la maladie PFBC. L'objectif du projet est de déterminer le rôle de <i>SLC20A2</i> et <i>XPR1</i> dans l'homéostasie du phosphate des cellules murales et dans le développement de la maladie PFBC en utilisant des modèles murins pertinents. Pour cela, le laboratoire dispose de 4 modèles: i) les souris <i>Slc20a2</i> ^{-/-} , connues pour être un bon modèle de PFBC, ii) un nouveau modèle de souris porteuse de la mutation <i>XPR1</i> la plus fréquente (L145P), et iii) deux modèles d'inactivation conditionnelle de <i>Slc20a2</i> et <i>Xpr1</i> spécifiquement dans les CML (<i>Slc20a2</i> ^{VSMC-KO} et <i>Xpr1</i> ^{VSMC-KO}).		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le/la candidat(e) devra dans un premier temps caractériser le nouveau modèle de PFBC, la souris <i>Xpr1</i> ^{L145} , en évaluant et quantifiant la progression des calcifications vasculaires cérébrales. Pour cela, il/elle utilisera des techniques de microtomographie et d'histomorphométrie. L'homéostasie phosphocalcique de ce modèle sera également évaluée par dosages biochimiques et hormonaux et par l'analyse d'expression de gènes et de protéines de régulateurs de l'homéostasie du phosphate dans le rein, l'os et l'intestin. Enfin, il/elle caractérisera l'environnement de l'unité neurovasculaire au moment de l'apparition des calcifications par des analyses d'immunofluorescence en 3D sur coupes épaisses de cerveaux en marquant les cellules murales (Sm22, CD13), les cellules endothéliales (Col IV, CD31), les astrocytes (GFAP), la microglie (TMEM119, CD11b), et les cellules ostéogéniques (Ocn, Runx2, Opn). Parallèlement, le/la candidate déterminera si la dysfonction de ces deux gènes spécifiquement dans les CML est à l'origine de l'apparition des calcifications cérébrales. Pour cela, le/la candidate évaluera et quantifiera les calcifications par microtomographie et d'histomorphométrie dans les deux modèles <i>Slc20a2</i> ^{VSMC-KO} et <i>Xpr1</i> ^{VSMC-KO} . Après cette étape de caractérisation des modèles, le/la candidat(e) réalisera une analyse comparative en transcriptomique spatiale à partir de coupes de cerveaux pré-calciifiés provenant de chaque modèle. Ce projet permettra d'élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires en cause dans une maladie génétique rare et mal connue et d'identifier de nouvelles pistes pour le développement de médicaments.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Expérimentation animale, biologie moléculaire (immunofluorescence, western blot, qPCR), analyse d'images		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Ramos-Brossier M, Romeo-Guitart D, Lanté F, Boitez V, Mailliet F, Saha S, Rivagorda M, Siopi E, Nemazany I, Leroy C, Moriceau S, Beck-Cormier S, Codogno P, Buisson A, Beck L, Friedlander G, Oury F. <i>Slc20a1</i> and <i>Slc20a2</i> regulate neuronal plasticity and cognition independently of their phosphate transport ability. <i>Cell Death Dis.</i> 2024 Jan 9;15(1):20. doi: 10.1038/s41419-023-06292-z. Frangi, G. Guicheteau, M., Jacquot, F., Pyka, G., Kerckhofs, G., Feyeux, M., Veziere, J., Guihard, P., Halgand, B., Sourice, S., Guicheux, J., Prieur, X., Beck, L and Beck-Cormier, S. <i>PIT2</i> deficiency prevents increase of bone marrow adipose tissue during skeletal maturation but not in OVX-induced osteoporosis. <i>Frontiers in Endocrinology</i> (2022) 13, 921073. doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.921073 Beck-Cormier S, Lelliott C, Logan JG, Tino-Lafont D, Merametdjan L, Leitch V, Butterfield NC, Protheroe HJ, Croucher PI, Baldock PA, Gaultier-Lintia A, Nicolas G, Banse C, Normant S, Magne N, Gérardin E, Bon N, Sourice S, Guicheux J, Beck L, Williams GR, and Bassett JHD. <i>Slc20a2</i> , encoding the phosphate transporter <i>PIT2</i> , is an important genetic determinant of bone quality and strength. <i>J Bone Miner Res.</i> (2019), Jun;34(6):1101-1114. doi: 10.1002/jbmr.3691		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Jean-Luc Battini, UMR9004 CNRS - UM - INSTITUT DE RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE DE MONTPELLIER Gael Nicolas, U1245 INSERM - GENOMIQUE DU CANCER ET DU CERVEAU, Rouen		