

Formulaire de stage
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Inserm UMR1087, CNRS UMR6291

N° d'équipe : Ilb

Nom-Prénom de l'encadrant : Jérôme Montnach

Courriel de l'encadrant : jerome.montnach@univ-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Contrôle spatio-temporel de l'activité cardiaque in vivo par photopharmacologie des canaux sodiques TTX-S sensibles.

Résumé du projet proposé :

Les arythmies cardiaques sont un souci majeur de santé publique. Les plus communes de ces arythmies, associées à de la morbidité élevée, sont la fibrillation atriale (FA) et la tachycardie/fibrillation ventriculaire (TV/FV). De très nombreuses arythmies, impliquant une altération du courant sodique macroscopique, sont en lien avec des défauts de l'homéostasie calcique. De récents travaux confirment, sans pouvoir aller dans le détail des isoformes par manque d'outils sélectifs, la présence et le rôle clé des canaux sodiques neuronaux (autres que $Na_v1.5$) dans la survenue de ces événements arythmiques. Les peptides isolés à partir de toxines animales sont connus pour cibler de manière sélective les canaux ioniques et offrent une opportunité majeure pour la compréhension du rôle des canaux sodiques neuronaux dans la compréhension des arythmies cardiaques. Afin d'augmenter la précision spatio-temporelle de contrôle de ces canaux ioniques, nous avons développé des approches de photopharmacologie ex vivo et in vivo au travers de l'ajout, sur ces peptides, de groupements photoclivables modulateurs de l'activité des peptides.

Ce projet repose sur l'utilisation de peptides présents au laboratoire et reposera sur l'utilisation ex vivo et in vivo de modèles animaux. Une première étape visera, à démontrer notre capacité à implanter, de manière reproductible et sans effet délétère, des dispositifs de stimulations optiques au niveau de la chambre de chasse du ventricule droit du rat. Ces expérimentations seront faites par un personnel formé. L'activité électrique cardiaque sera suivie par électrocardiogramme. Une approche ex vivo de cœur isolé de rat permettra un contrôle spatio-temporel précis de ces canaux dans les zones connues pour être pro-arythmiques à l'aide d'un dispositif de fibre optique. L'activité électrique cardiaque sera monitorée à l'aide d'un dispositif de cartographie optique innovant permettant d'enregistrer simultanément les variations de potentiels et de calcium. Par la suite, des cardiomyocytes humains dérivés d'iPS en 2D et 3D (EHT) sains mais aussi porteurs de mutations à l'origine d'arythmies ainsi qu'un modèle de souris seront utilisés pour valider l'approche dans des modèles génétiquement modifiés. Ce projet est innovant de part l'approche de photopharmacologie utilisée, les peptides utilisés mais aussi les cibles étudiées. Il offre de très nombreuses perspectives aussi bien fondamentales que pré-cliniques et ouvre de multiples possibilités pour les années à venir.

Option à laquelle est associée ce projet :

Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : l'institut du thorax, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Équipe 4 : Pathologies Cardiométaboliques

Nom-Prénom de l'encadrant : Rimbert Antoine

Courriel de l'encadrant : antoine.rimbert@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : -

Titre du stage : Régulation génique et pathologies cardiométaboliques

Résumé du projet proposé :

Notre équipe s'intéresse aux déterminants moléculaires des dyslipidémies (concentrations anormales de lipides circulants) comme facteurs de risques majeurs des pathologies cardiovasculaires et métaboliques. Les études génétiques familiales et populationnelles ont permis d'identifier un nombre important de variants génétiques associés aux concentrations circulantes de lipides. Cependant un très grand nombre de ces variants sont situés dans des régions intergéniques non-codantes ce qui rend difficile l'interprétation des variants identifiés et l'identification de gènes et de mécanismes biologiques impliqués.

Si le foie est l'organe majeur de régulation du métabolisme des lipoprotéines, la disponibilité de tissu hépatique (sain) est toutefois très restreinte et limite considérablement les investigations. Ainsi, notre équipe travaille, en partie, sur un modèle d'étude in-vitro d'organoïde hépatique dérivées de cellules souches pluripotentes induites humaines.

Notre groupe de recherche s'attache à intégrer des données génétiques, épigénétique et transcriptomiques avec des données de caractérisation fonctionnelle afin d'identifier de nouveaux gènes et mécanismes biologiques impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines et des pathologies cardiométaboliques. Nos projets de recherche sont à l'interface de plusieurs champs disciplinaires et allient des expertises médicales, biologiques, génétiques et bio-informatiques.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : CRCI2NA, UMR1307

N° d'équipe : équipe 1 – ITMI

Nom-Prénom de l'encadrant : TREPS Lucas

Courriel de l'encadrant : lucas.treps@univ-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Étude des cellules endothéliales et de leurs interactions avec le microenvironnement tumoral

Résumé du projet proposé : Les cancers pulmonaires représentent un enjeu sociétal majeur avec plus de 1,7 millions de décès par an dans le monde. En dépit d'avancées thérapeutiques majeures telles les thérapies ciblées et l'immunothérapie, de nombreux phénomènes de résistance subsistent. Le rôle primordial du microenvironnement tumoral dans la réponse au traitement et la progression tumorale est clairement établi. En revanche, certains éléments du microenvironnement tumoral ont été jusqu'à présents moins étudiés à cet égard. C'est le cas des cellules endothéliales, briques constitutives des vaisseaux sanguins, qui sont les cellules d'intérêt de notre groupe de recherche.

Au sein d'un groupe de recherche dynamique, l'étudiant(e) en Master 2 aura pour but d'étudier les interactions cellulaires entre les cellules endothéliales et différentes lignées de tumeurs pulmonaires. Ceci au travers de modèles cellulaires variés tels des co-cultures 2D directes/indirectes, et des modèles 3D multicellulaires mimant la complexité de l'écosystème tumoral. Par des approches transcriptomiques (bulk et scRNA-seq) nous avons récemment commencé à explorer l'impact de ces différents modèles sur la biologie endothéliale, et ces travaux constitueront le point de départ du projet.

L'étudiant(e) sera formé(e) sur les cultures cellulaires susmentionnées et des approches moléculaires et fonctionnelles permettant de valider le rôle de certaines cibles identifiées. Suivant les avancées, l'étudiant(e) sera également amené(e) à effectuer des analyses bioinformatiques des données de séquençage établies dans l'équipe. Ces résultats seront importants afin de mieux comprendre la place des cellules endothéliales dans le microenvironnement tumoral et de déterminer comment celles-ci pourraient moduler l'immunité anti-tumorale et la réponse aux thérapies anti-cancéreuses.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : L'Institut du Thorax INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Equipe III

Nom-Prénom de l'encadrant : Vion Anne-Clémence / Menguy Céline

Courriel de l'encadrant : anne-clemence.vion@univ-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Etude du rôle *in vivo* d'un facteur d'échange mécano-sensible dans la physiopathologie endothéliale

Résumé du projet proposé :

Les petites protéines G de la familles Rho sont des éléments clés dans le contrôle du cytosquelette d'actine. Par ce biais, leur activité est essentielle pour assurer de nombreuses fonctions cellulaires comme la migration, la prolifération ou la contractilité. Une dérégulation de ces protéines a été mise en évidence dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension et l'athérosclérose.

Le laboratoire cherche à comprendre le rôle exact de ces protéines dans les pathologies vasculaires, notamment en identifiant les mécanismes contrôlant leur activité dans les cellules des parois artérielles. Nous nous intéressons particulièrement aux facteurs d'échange (GEFs) qui permettent l'activation de ces protéines de manière spécifique en fonction du stimulus initial.

La circulation du sang dans les artères génère des contraintes de cisaillement sur les cellules endothéliales (CE) qui jouent un rôle majeur dans le contrôle des fonctions de la paroi artérielle. L'équipe a récemment identifié un GEF sensible aux forces de cisaillement et a défini son rôle *in vitro* dans les CEs. Pour analyser son rôle *in vivo*, l'équipe a développé un modèle murin de délétion de ce GEF mécano-sensible spécifiquement dans les CEs. Le projet de master proposé s'intègre à cette analyse. L'étudiant(e) étudiera l'impact de la délétion du GEF sur 1) la physiologie vasculaire à l'âge adulte (pression artérielle en condition basal et sous modèle d'hypertension, fonction cardiaque, paramètres hématologiques), 2) la perméabilité et l'inflammation vasculaire *in vivo* (immunofluorescence sur aorte, rétines et cerveaux) et sur 3) la vasomotricité *ex vivo* (artériographie et myographe).

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : U1087/ITX

N° d'équipe : 4

Nom-Prénom de l'encadrant : Xavier Prieur

Courriel de l'encadrant : xavier.prieur@univ-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Le rôle des sites de contacts entre le réticulum endoplasmique et les mitochondries dans la régulation de l'homéostasie adipocytaire

L'obésité est un facteur de risque majeur pour les complications cardiométaboliques. De nombreux travaux montrent que la dysfonction adipocytaire est centrale dans le développement de ces complications. Afin de proposer de nouvelles approches thérapeutiques, il est nécessaire d'identifier les facteurs qui déterminent l'homéostasie adipocytaire.

La seipine est une protéine du réticulum endoplasmique (RE) fortement exprimée dans le tissu adipeux, codée par le gène BSCL2. Chez l'humain, la mutation de BSCL2 est à l'origine de la lipodystrophie généralisée, caractérisée par une absence quasi totale de tissu adipeux et de graves complications métaboliques. Récemment, nous avons démontré que la seipine était localisée aux points de contacts entre le RE et les mitochondries (MAMs) et qu'elle régule les échanges calciques entre ces deux organelles et par conséquent la physiologie mitochondriale (Combot et al, Cell report doi: 10.1016/j.celrep.2021.110213).

Depuis quelques années maintenant, un intérêt grandissant s'est porté sur l'étude des MAMs qui contrôlent les échanges de phospholipides et de calcium (Ca²⁺) entre le RE et les mitochondries. Dans le foie et le muscle, les MAMs sont impliquées dans la flexibilité métabolique et la sensibilité à l'insuline. Cependant, à ce jour, l'importance des MAMs dans le tissu adipeux blanc a été très peu étudiée. Notre hypothèse est que dans l'adipocyte, le nombre de MAMs est régulée nutritionnellement et que cela participe à la flexibilité métabolique de l'adipocyte, c'est-à-dire sa capacité à s'adapter au statut nutritionnel.

Au cours de ce stages, en utilisant des approches virales et l'édition génomique par CRISPR/CAS9, vous modulerez le nombre de MAM et vous en analyserez les conséquences dans des lignées d'adipocytes. Vous caractériserez les fonctions cellulaires suivantes : activité mitochondriale par sea-horse, signalisation de l'insuline, lipolyse adipocytaire, activité métabolique avec des traceurs stables.

Vous analyserez les conséquences sur l'organisation structurales de l'adipocyte en utilisant la microscopie à fluorescence à super-résolution pour visualiser les organites cellulaires ; le proximity-ligation assay qui permet de visualiser des interactions protéines/protéines ; et enfin, de la microscopie électronique.

Ce stage est à l'interface entre la biologie cellulaire et la physiologie métabolique.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Internship form
(ON ONE PAGE MAXIMUM)
Course M2 BBRT 2023-24

Laboratory: l'insitut du thorax

Team No: 1: Genetics of cardiac arrhythmia disorders and sudden death

Supervisor's full name: Julien Barc

Email of the supervisor: Julien.Barc@univ-nantes.fr

Prospective candidate:

Internship Title: Identification and characterization of new candidate genes associated with the arrhythmogenic cardiomyopathy

Summary of proposed project:

The arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a rare disease, characterized by a progressive replacement of cardiomyocytes by fibrosis and adipose tissues. Ventricular arrhythmic events or even sudden death can be the first symptom, especially in young (sportive) adults. The early diagnosis of this disease is mandatory to provide appropriate clinical management and reduce mortality and prevent the disease progression. Diagnostic criteria are standardized in a Task Force, requiring a combination of structural, electrocardiographic, rhythmic, histological and genetic factors. About 50% of affected patients carry a variant in desmosomal genes. Despite an autosomal dominant model described initially, the low penetrance and the large variability of expressivity observed among mutations carriers avoid to use the molecular diagnostic for risk stratification and preventive strategies. To identify genetic modulators, we performed a genome wide association study on a large cohort of >850 unrelated ACM cases and > 5600 controls individuals and uncover 5 potential susceptibility variants. Among those, 3 point to new genes, of which *KLF12* already reported to play a role in cardiac conduction. All signals are located in non-coding regions, functional annotation with epigenetic data suggest the implication of enhancer regions and gene distance regulation mechanisms. Functional studies, using genome editing on human iPSC derived cardiomyocytes are required to disclose the role of the genes/regulatory region identified. This approach run in routine in the group will allow to perform 1) functional annotation of the genome to locate and characterize the role of the non-coding region associated with the phenotype, 2) identify the target genes and 3) conduct functional analysis to characterize the role of these genes in the ACM pathophysiology.

This project owns an international component by the collaboration with the group of Prof. Bezzina; Amsterdam university who is leading a similar effort.

Option with which this project is associated:

- Biotherapies of the locomotor system
- Cardiovascular & Risk Factors
- Immunology-Cancérology
- Immuno-Intervention, Transplantation and Self-Immunity
- Infectious diseases
- Physiopathologies of the brain-gut axis

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Institut du thorax, INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291, Nantes Université & Plateforme de Spectrométrie de Masse (UMS BioCore, Nantes Université).

N° d'équipe : Equipe IV, « maladies cardio-métaboliques »

Nom-Prénom de l'encadrant : Croyal Mikaël & Chevalier Chloé

Courriel de l'encadrant : mikael.croyal@univ-nantes.fr & chloe.chevalier1@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : Non

Titre du stage : Impact fonctionnel de la glycation des lipoprotéines dans un contexte de diabète et de risque cardiovasculaire

Résumé du projet proposé : Les patients diabétiques présentent un risque de mortalité cardiovasculaire (CV) élevé que les marqueurs cliniques conventionnels ne permettent pas d'expliquer totalement. Il est donc important de trouver de nouveaux biomarqueurs pertinents pour mieux stratifier ce risque et affiner les options thérapeutiques. Parmi les pistes envisagées, celle des modifications post-traductionnelles des protéines est prometteuse. Ces modifications sont multiples, variées, sensibles aux facteurs environnementaux associées au diabète, et peuvent affecter les fonctions et le métabolisme de protéines centrales dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Les apolipoprotéines constituent la composante protéique structurale et régulatrice des lipoprotéines, en charge du transport des lipides dans la circulation sanguine, en particulier le cholestérol et les triglycérides. Comme les perturbations du métabolisme des lipoprotéines sont très fréquentes dans le diabète, notre hypothèse est que l'environnement hyperglycémique associé au diabète surexpose les apolipoprotéines à la glycation de façon déterminante pour le renouvellement des lipoprotéines et le risque CV sous-jacent. Ce projet visera à évaluer les principales conséquences fonctionnelles de la glycation *in vitro* (induction biochimique) et *ex vivo* (isolées de patients) des lipoprotéines *via* des modèles cellulaires. Nous nous concentrerons en particulier sur la capacité d'efflux macrophagique du cholestérol par les HDL glyquées et les capacités d'internalisation des VLDL/LDL glyquées par les macrophages. La différenciation des macrophages en cellules spumeuses après traitement avec des VLDL/LDL glyquées (*in vitro*) ou des VLDL/LDL isolées de patients sains et diabétiques (*ex vivo*) sera également étudiée. Enfin, nous nous intéresserons à la colocalisation possible des lipoprotéines et des états de glycation dans des échantillons de plaque d'athérome par immunohistochimie. Les techniques abordées durant ce stage seront la cytométrie en flux, l'électrophorèse sur gel (western blot), la microscopie confocale, divers dosages enzymatiques, la spectrométrie de masse et l'immunohistochimie.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : l'institut du thorax, Inserm UMR-1087, CNRS UMR-6291

N° d'équipe : II

Nom-Prénom de l'encadrant : Jules Lecomte et Benjamin Lauzier

Courriel de l'encadrant : jules.lecomte@chu-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : **Evaluation de la modulation de la O-GlcNAcylation en chirurgie cardiaque pédiatrique**

Résumé du projet proposé :

La chirurgie cardiaque a été rendue possible grâce à l'utilisation de machines suppléant les fonctions du cœur et des poumons pendant la procédure. Appelée CEC (circulation extracorporelle), ces machines ont en commun de déclencher une réaction inflammatoire importante dans l'organisme du fait de l'utilisation de pompes et de tuyaux synthétiques. Cette réaction inflammatoire, systémique en post-opératoire a de nombreux effets indésirables avec à l'extrême parfois des défaillances d'organes et le décès. Il n'existe à l'heure actuelle pas de moyen efficace de prévenir ou traiter le SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle impliquée notamment dans la réponse au stress cellulaire. Nous avons montré que la stimulation de la O-GlcNAcylation par des agents pharmacologiques a un effet favorable sur des marqueurs importants comme la survie dans des modèles de choc septique et de circulation extracorporelle chez le rat. Notre équipe a par ailleurs mis en évidence une régulation spontanée de la O-GlcNAcylation en péri-opératoire de chirurgie cardiaque chez l'Homme (adulte et enfant).

Le projet consiste à affiner la compréhension de la régulation de la O-GlcNAcylation et de ses effets au cours de la chirurgie cardiaque. Pour cela une biocollection de prélèvements sanguins et myocardique est en cours au CHU de Nantes et a déjà été menée au CHU de Necker Enfants malades (Paris).

L'Etudiant sera en charge de participer à la collection et au traitement d'échantillons humains précieux grâce à des techniques de biologie moléculaire variées. Un attrait particulier pour la physiopathologie cardiovasculaire permettra de profiter pleinement de ce projet.

Option à laquelle est associée ce projet :

Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : L'institut du thorax, INSERM UMR1087, CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Equipe III, Vascular and Pulmonary Diseases

Nom-Prénom de l'encadrant : Quillard Thibaut

Courriel de l'encadrant : thibaut.quillard@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : non

Titre du stage : Etude de l'hétérogénéité des cellules vasculaires et des plaques d'athérosclérose

Résumé du projet proposé :

L'athérosclérose et ses complications (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux...) reste la cause principale de mortalité dans le monde, malgré une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie et une meilleure prise en charge clinique des patients. Ces plaques d'athérosclérose sont fortement hétérogènes en fonction des territoires anatomiques. Alors que les plaques issues des artères carotides sont riches en lipides et inflammées, les lésions qui se développent dans les artères fémorales sont très fibreuses et largement calcifiées. Nos travaux réalisés sur de nombreux échantillons humains suggèrent que des différences intrinsèques des cellules vasculaires entre ces territoires pourraient participer à la formation différentielle des plaques. Ce stage consistera à comparer les phénotypes et les réponses de cellules vasculaires de différents territoires (prolifération, migration, minéralisation, sécrétion de matrice extracellulaire) à des stimuli athérogéniques. Nous analyserons également le rôle fonctionnel de voies de signalisation Rho/Rac et de miARNs/gènes-cibles dans ces fonctions cellulaires associées à l'athérosclérose.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : UMR1087/l'institut du thorax

N° d'équipe : 3

Nom-Prénom de l'encadrant : Sauzeau Vincent

Courriel de l'encadrant : vincent.sauzeau@inserm.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Rac1, un nouvelle cible thérapeutique contre l'asthme sévère.

Résumé du projet proposé:

L'asthme est une pathologie chronique des voies aériennes touchant entre 6 et 7% de la population adulte française et responsable chaque année de près de 1000 décès en France. Nous avons récemment montré au laboratoire une sur-activation de la protéine Rac1 dans les cellules musculaires lisses (CLM) bronchiques de souris asthmatiques, responsable de l'hyper-réactivité des voies aériennes.

Nous avons également identifié une suractivation de Rac1 dans les cellules inflammatoires pulmonaires. Nous émettons l'hypothèse que l'augmentation de l'activité de Rac1 dans ces cellules au cours de l'asthme participerait au remodelage des voies respiratoires et pourrait être une nouvelle cible thérapeutique dans l'asthme sévère.

Ce programme de recherche consistera à confirmer et à identifier le rôle *in vitro* et *in vivo* de Rac1 dans les cellules inflammatoires et de confirmer l'intérêt de Rac1 et de ces régulateurs comme cible thérapeutique dans l'asthme sévère. Ce projet sera réalisé par des approches *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro* grâce à l'analyse d'un modèle murin d'asthme sévère que nous venons de générer.

Nous avons récemment identifié un nouvel inhibiteur spécifique de Rac1. Ainsi, le projet consistera également à caractériser et à optimiser cette molécule pour l'utiliser *in vivo* et valider Rac1 comme nouvelle cible thérapeutique dans l'asthme sévère.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
x Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : L'Institut du thorax research unit
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Équipe IV

Nom-Prénom de l'encadrant : Daniel Mauvoisin PhD

Courriel de l'encadrant : daniel.mauvoisin@univ-nantes.fr

Titre du stage: Metabolic regulation of the molecular circadian clock.

Résumé du projet proposé:

“There are clocks in all tissues of the body—not only the brain”: In his inspiring Lecture, Nobel Laureate Pr. Michael Rosbash reminded us just how important our body clocks are.

Circadian (*about a day*) rhythms are central in health and diseases. They originate from the circadian clock (CC) that anticipates daily environmental changes. In mammals, the CC is molecular and present in virtually all cells. Hence, peripheral organs such as the liver, and hepatocytes have an intrinsic CC.

The liver CC fine-tunes metabolism by supporting metabolic flexibility, the capacity to adapt fuel oxidation to fuel availability. In fact, abnormal feeding schedules, such as those observed in obesity, impose a circadian misalignment contributing to metabolic diseases. However, the molecular mechanisms implicated remain elusive.

The goal of the project is to use a circadian approach to discover novel mechanisms constituting fertile ground for future therapeutic targets notably in metabolic diseases.

Using hepatic cell culture models, the project will analyze the impact of metabolic factors on the rhythmicity of the molecular CC.

The team: the candidate will join an interdisciplinary team IV that uses innovative approaches to study diurnal metabolic regulation. The team is part of *l'institut du thorax*.

The candidate: The candidate will be highly motivated to explore **both** experimental (cell culture) and (bio)informatic (e.g. R, ImageJ, statistical modelling of circadian rhythms) approaches.

Do not hesitate to contact Daniel Mauvoisin for more information about the internship.

Mauvoisin Daniel: <https://bit.ly/DM-ITX> daniel.mauvoisin@univ-nantes.fr

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : l'institut du thorax, INSERM UMR 1087, CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Equipe II, "Canaux ioniques et cardiopathies"

Nom-Prénom de l'encadrant : Céline MARIONNEAU

Courriel de l'encadrant : celine.marionneau@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : Aucun

Titre du stage : Identification des protéines partenaires natives du canal Nav1.5 cardiaque

Résumé du projet proposé :

Les canaux Na⁺ dépendants du potentiel Nav1.5 sont des régulateurs clefs de l'excitabilité cardiaque, et tout défaut de fonctionnement ou de régulation de ces canaux, dans le contexte de pathologies cardiaques héréditaires ou acquises, augmente le risque de développer des arythmies létales. Ces canaux interagissent avec de nombreuses protéines partenaires, formant de véritables complexes canaux macromoléculaires, qui jouent un rôle clef dans la régulation de leur fonctionnement et de leur expression aussi bien dans des conditions physiologiques que pathologiques. Ces complexes multiprotéiques demeurent néanmoins mal connus dans le tissu cardiaque natif. L'objectif du projet proposé consistera (1) à identifier les protéines partenaires du canal Nav1.5 dans des cardiomyocytes ventriculaires de souris nouveau-nées et des cardiomyocytes ventriculaires dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hCM-iPS), et (2) à caractériser le rôle de ces protéines nouvellement identifiées dans la régulation de l'expression et du fonctionnement du canal dans des cellules d'expression hétérologue. Ce projet fera appel à des approches de (1) biochimie et protéomique (associées à la culture cellulaire) et (2) d'électrophysiologie cellulaire, à la fois manuelle et automatisée à haut débit, et de biologie moléculaire (sous-clonage). Ce projet constituera la base d'un futur projet de thèse et d'équipe visant à caractériser la régulation post-traductionnelle des canaux Nav1.5 cardiaques par les protéines partenaires et les modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation, dans différents contextes physiologiques ou pathologiques.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : l'institut du thorax, Inserm UMR-1087, CNRS UMR-6291

N° d'équipe : II

Nom-Prénom de l'encadrant : Benjamin Lauzier

Courriel de l'encadrant : benjamin.lauzier@univ-nantes.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Approches non ciblées pour mieux comprendre le lien entre la O-GlcNAcylation et le développement cardiaque

Résumé du projet proposé :

Entre 13 et 44 % des cas d'hypertrophie cardiaque pédiatrique (HCP) sont liés à un diabète mal géré, mais le mécanisme exact conduisant à l'HCP n'est pas clairement identifié. Certaines études suggèrent que les altérations du métabolisme du glucose sont associées à des changements profonds dans les voies de signalisation dépendantes de l'insuline. En outre, l'hyperglycémie est liée à une augmentation du niveau d'O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) et à une prolifération cellulaire aberrante. Cette modification post-traductionnelle dynamique affecte 5000 protéines et est impliquée dans plusieurs processus cellulaires tels que la division et la croissance cellulaires, la réponse au stress et la régulation transcriptionnelle/translationnelle. En collaboration avec le Pr. Luc Bertrand de Bruxelles, nous avons démontré ex vivo et dans un modèle de rat qu'une augmentation des niveaux d'O-GlcNAc est associée à l'hypertrophie des cardiomyocytes. Nous avons également démontré avec le Dr Tarik Issad que les niveaux d'O-GlcNAc cardiaques sont étroitement régulés au cours du développement post-natal normal. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si une augmentation de l'O-GlcNAcylation associée à l'hyperglycémie pendant la grossesse a des effets à long terme sur la structure et la fonction cardiaques.

Nos données précédentes soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des niveaux d'O-GlcNAc associée à l'hyperglycémie maternelle est un déterminant majeur de l'hypertrophie cardiaque pédiatrique. Nous explorerons l'impact de l'hyper-O-GlcNAcylation au cours du développement cardiaque et son impact potentiel sur le développement de la PCH, nous évaluerons l'implication de l'O-GlcNAcylation dans le développement de la PCH au cours de la grossesse dans un modèle de rat avec un accent particulier sur les changements structurels et le genre.

L'étudiant devra avoir une appétence pour la physiologie cardiaque et une connaissance de l'analyse données haut débit et en Biologie cellulaire et moléculaire est un plus

Option à laquelle est associée ce projet :

Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

Formulaire de stage
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : UMR1087, l'institut du thorax

N° d'équipe : 4 (*Cardiometabolic diseases*)

Nom-Prénom de l'encadrant : JACOBI David

Courriel de l'encadrant : david.jacobi@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : ouvert

Titre du stage : Chronometabolic fitness control by the mitochondrial enzyme DHODH

Résumé du projet proposé :

Background:

The pandemic of metabolic diseases is a global health issue. Given a positive association of daily rhythms (sleep, physical activity, feeding) with metabolic health, these rhythms have emerged as therapeutic targets. Chronometabolism is the integration of 24-hour metabolic rhythms for metabolic health. We have found that the activity of the mitochondrial enzyme DHODH (dihydro orotate dehydrogenase) is sensitive to feeding rhythms in a mouse model of obesity. Indeed, intermittent fasting in mice fed a high-fat diet corrects the obese phenotype and improves DHODH related metabolic rhythms. The current project will determine the mechanisms involved in DHODH mediated metabolic benefits.

Overall objectives of this M2 internship:

We will use *in vivo* and *in vitro* models and perform phenotypic and functional assays (lipid and pyrimidine synthesis, mitochondrial activity).

Approaches:

- *in vitro* studies of metabolic rhythms dependent on DHODH (AML12 murine liver cells)
- validation of phenotype in a genetic mouse model of obesity (db/db) with intermittent fasting
- integration of metabolomics data (LC-MS) with functional data (*in vitro* cellular respiration, metabolic homeostasis in animals) to understand the mechanism

Team and funding:

The team involved in the project is composed of a PhD student, an Inserm researcher, and a medical doctor. The project is funded by the ANR for the period 2023-2024.

Perspective for this M2 project:

- Discovering cellular and molecular basis of chronometabolic protection will provide interesting avenues for new therapies.
- PhD on the topic is anticipated *via* an MSCA action PhD training network grant (European grant in preparation)

Option à laquelle est associée ce projet : Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : UMR1087

N° d'équipe : Equipe 4 « Maladies cardiométaboliques »

<https://umr1087.univ-nantes.fr/research/research-teams/team-iv-research-programs-2022>

Nom-Prénom de l'encadrant : **LE LAY Soazig**

Courriel de l'encadrant : soazig.lelay@inserm.fr

Candidat presenté : Aucun

Titre du stage : **Les vésicules extracellulaires (VE) : nouveaux marqueurs de la dysfonction mitochondriale associés aux pathologies cardiométaboliques ?**

Résumé du projet proposé :

La dysfonction mitochondriale est un trait métabolique associée aux maladies cardiométaboliques associées à l'obésité. Des niveaux circulants chroniquement élevés d'ADN mitochondrial (ADNmt), causés par le stress de la suralimentation, sont observés dans l'obésité et les maladies dysmétaboliques du foie (MAFLD, NASH) et sont associés à une suractivation du Toll-Like Receptor 9 (TLR9), qui pourraient contribuer à la sévérité de l'atteinte hépatique.

De nombreux résultats de la littérature, incluant nos résultats préliminaires, démontrent que la majorité de l'ADNmt plasmatique est transportée par les vésicules extracellulaires (VEs). En outre, les concentrations circulantes des VEs sont augmentées dans les maladies métaboliques associées à l'obésité (Amosse et al, Mol Metab 2018). Les mécanismes moléculaires liant les VEs, la dysfonction mitochondriale, et les pathologies métaboliques sont à ce jour méconnus.

Ce stage a pour objectif d'évaluer le lien entre VEs et la dysfonction mitochondriale existant dans le contexte des maladies cardiométaboliques.

Au cours de stage, la quantité d'ADNmit vésiculaire sera quantifiée par PCR digitale à partir de plasma ou de VEs circulantes de patients souffrant de pathologies métaboliques. La taille et concentrations des VEs seront quantifiées par « Nanoparticle Tracking Analysis, la capacité oxydative des VEs sera évaluée par cytométrie en flux et leur capacité à produire une réponse dépendante de TLR9 seront étudiées.

L'ensemble des résultats obtenus permettront de conclure sur la capacité des VEs à transporter des mitochondries selon le statut métabolique du patient, et la qualité/fonction des mitochondries transportées par ces VEs.

Option à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Inserm UMR1087, CNRS UMR6291

N° d'équipe : II

Nom-Prénom de l'encadrant : Gildas Loussouarn

Courriel de l'encadrant : gildas.loussouarn@inserm.fr

Candidat pressenti :

Titre du stage : Mise au point d'un peptide activateur des canaux potassiques hERG dans le contexte d'arythmies cardiaques

Résumé du projet proposé :

Des dysfonctionnements de canaux ioniques cardiaques induisent des troubles du rythme cardiaque associés à un risque de mort subite. Notamment, des variants du gène *KCNH2*, qui code pour le canal potassique cardiaque hERG, sont responsables d'arythmies cardiaques héréditaires. Par exemple, certains variants de *KCNH2* induisent une perte de fonction de ce canal ionique qui conduit au syndrome du QT Long. En caractérisant les mécanismes moléculaires sous-tendant l'activité du canal hERG, nous avons pu élaborer un peptide activateur du canal hERG, qui imite un domaine peptidique du canal jouant un rôle essentiel dans son mécanisme d'ouverture. Cette approche ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement d'arythmies cardiaques menant à la mort subite. Ce peptide doit maintenant être optimisé pour (i) traverser la membrane sarcolemmique et atteindre son site d'action intracellulaire et (ii) augmenter son affinité pour hERG. Le but de ce projet est de caractériser de mutants présents naturellement dans cette séquence peptidique du canal qui joue un rôle essentiel dans son mécanisme d'ouverture. L'étude de ces mutants nous aidera à augmenter l'affinité du peptide activateur pour le canal hERG et donc s'engager vers la mise au point d'un peptide thérapeutique.

Option à laquelle est associée ce projet :

Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

Formulaire de stage
Parcours M2 BBRT 2023-2024

Laboratoire : **Unité de recherche de l'institut du thorax**, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291

N° d'équipe : Equipe de Génétique Médicale

Nom-Prénom de l'encadrant : Betty Gardie

Courriel de l'encadrant : betty.gardie@univ-nantes.fr

Candidat pressenti : /

Titre du stage : Etude fonctionnelle de mutations de gènes de la voie de l'hypoxie identifiées chez des patients atteints de polyglobulies héréditaires et tumeurs associées.

Résumé du projet proposé:

Le laboratoire travaille sur la voie de régulation de l'adaptation au manque d'oxygène (hypoxie) qui joue un rôle majeur dans la survenue de nombreuses pathologies. Nous travaillons plus particulièrement sur les polyglobulies (ou érythrocytoses) héréditaires caractérisées par un excès de production de globules rouges (lié principalement à la surexpression d'érythropoïétine (EPO)). Certains patients présentent des complications: hypertension artérielle pulmonaire, thromboses, et parfois développement de tumeurs (phéochromocytomes et tumeurs vasculaires comme les hémangioblastomes notamment). Le projet de stage portera sur l'étude fonctionnelle de mutations de gènes de la voie de l'hypoxie (*EPO*, *VHL*, *HIF2A*, *PHD2*) identifiées chez des patients atteints de polyglobulie avec ou sans complications. En fonction des mutations (changement de séquence protéique, modification de l'épissage, mutation dans le promoteur) différents tests fonctionnels seront utilisés (surexpression de mutants, extinction de l'expression du gène par siRNA ou CRISPR, tests rapporteurs luciférase, "minigene splicing assay"). Une modélisation cellulaire de la pathologie à l'aide de cellules pluripotentes induites (iPS) issues de patients a été mise en place au laboratoire. Ces iPS sont différenciées en cellules productrices d'EPO (cellules de la crête neurale, hépatocytes, organoïdes de foie) et cellules à l'origine des tumeurs vasculaires (cellules endothéliales). Des études de RT-qPCR, DGEseq, RNAseq, ATACseq seront réalisées sur ces cellules afin d'identifier les voies moléculaires altérées par les mutations. Le sécrétome de ces cellules sera également étudié afin d'identifier les facteurs oncogéniques potentiellement responsables de la survenue de tumeurs associées à certaines mutations (co-culture, étude de l'angiogenèse).

Le but est d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans les polyglobulies et la survenue des complications. Nos outils cellulaires pourront également avoir un usage thérapeutique, l'EPO possédant de multiples propriétés (traitement des anémies, accidents vasculaires, diabète, obésité, maladies métaboliques).

Options à laquelle est associée ce projet :

- Biothérapies de l'appareil locomoteur
- X Cardiovasculaire et Facteurs de Risque
- X Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Internship form
Course M2 BBRT 2023-2024

Laboratory : **Unité de recherche de l'institut du thorax**, Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291
Team n°: Equipe de Génétique Médicale, Thématique des "Erythrocytoses héréditaires"
(Betty Gardie).

Supervisor's full name: IDRISSE Salam

Email of the supervisor: salam.idriss@univ-nantes.fr

Prospective candidate:/

Internship Title: **Molecular and Functional Characterization of Erythropoietin Mutations Identified in Patients with Hereditary Erythrocytosis**

Summary of proposed project:

Our laboratory works on the hypoxia signalling pathway that governs cellular adaptation in response to decreased oxygen availability (**hypoxia**). Indeed, impaired regulation of this pathway has been tightly linked to several pathologies such as **hereditary erythrocytosis (HE)**. HE is an inherited condition characterized by an increased number of red blood cells (erythrocytes) which is mainly linked to the overexpression of **erythropoietin (EPO)**.

Recently, our team has identified novel germline mutations in the *EPO* gene in patients with HE. Our preliminary results showed that these novel mutations are targeting fundamental **regulatory elements in the EPO gene** which is thus affecting its expression and function.

The aim of this project in general, and internship in particular, will be to depict the epigenetic status of *EPO* locus in the presence and absence of the newly identified mutations, through **pioneering high-throughput assays** such as ATAC-Seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin followed by high-throughput sequencing), CHIP-seq (Chromatin immunoprecipitation followed by sequencing), and CUT&RUN (Cleavage Under targets and release using nuclease).

This study will be conducted using a highly-pertinent **cellular models (2D and 3D)** of the pathology, these models are currently set up in the laboratory. These cellular models rely on the generation of **EPO-producing cells differentiated from patient's-derived induced pluripotent stem cells (iPS)**.

In this internship, the student will learn to culture iPS cells and differentiate them into EPO-producing cells and perform different molecular and functional assays.

Option with which this project is associated:

- Biotherapies of the locomotor system
- x Cardiovascular & Risk Factors
- x Immunology-Cancérology
- Immuno-Intervention, Transplantation and Self-Immunity
- Infectious diseases
- Physiopathologies of the brain-gut axis

Formulaire de stage (SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Institut du Thorax

N° d'équipe : 1

Nom-Prénom de l'encadrant : Romain Capoulade

Courriel de l'encadrant : romain.capoulade@univ-nantes.fr

Titre du stage : Analyse fonctionnelle et moléculaire d'un modèle animal de valvulopathie mitrale

Résumé du projet proposé:

La dystrophie valvulaire mitrale est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés avec une incidence de 2,5% dans la population générale. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médical et la seule option disponible est de réparer ou remplacer la valve lors d'une chirurgie à cœur ouvert, une approche très invasive.

Nous avons récemment montré que des mutations dans le gène de la Filamine A sont responsables de valvulopathies mitrales. La filamine A est une protéine du cytosquelette qui participe aux réponses cellulaires au stress mécanique.

Un modèle de rat Knock-In (KI) pour cette mutation (rat KI FLNA-P367Q) a été créé et nous avons développé des cultures primaires de cellules valvulaires mitrales. Le modèle d'hiPSC est aussi disponible. Nous allons nous appuyer sur ces différents modèles pour élucider les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement de la pathologie, qui restent à ce jour encore inconnus.

Les premiers résultats obtenus confirment la présence de la pathologie mitrale sur notre modèle animal et l'implication de voies de signalisation telles que le remodelage de la matrice extracellulaire, la réponse au stress, l'inflammation et la réponse immunitaire. La caractérisation fine de ces mécanismes va permettre de comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et valider des cibles thérapeutiques potentielles pour cette pathologie, qui pourront par la suite être testées sur notre modèle animal.

Les travaux lors du stage de M2 porteront sur l'étude de ces mécanismes, principalement via des approches de transcriptomique (bulk et single cell), protéomique et de microscopie (immunohistochimie, western blot, expression génique, RNA-seq, MRN ...).

Option à laquelle est associé ce projet

FORMCHECKBOX Biothérapies de l'appareil locomoteur Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage (SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Institut du Thorax

N° d'équipe : 1

Nom-Prénom de l'encadrant : Romain Capoulade

Courriel de l'encadrant : romain.capoulade@univ-nantes.fr

Titre du stage : Étude du rôle de PCSK9 dans le développement de la calcification valvulaire aortique

Résumé du projet proposé:

La protéine PCSK9 est sécrétée par le foie et régule le taux de cholestérol. Une étude récente d'association pan génomique a suggéré que les patients porteurs d'un variant « perte de fonction » de PCSK9 ont une susceptibilité moindre au développement de calcification valvulaire aortique, le mécanisme central entraînant le développement d'un rétrécissement valvulaire aortique calcifié (RAC). Cette valvulopathie est l'une des pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes, plus particulièrement dans la population âgée, et aucun traitement médical n'est à ce jour disponible.

Via un financement européen (ERA-CVD 2018), nous avons mis en place un projet portant sur l'étude du rôle de PCSK9 dans le développement du RAC, principalement basé sur l'étude du modèle de souris Knock-Out (KO) pour PCSK9. L'étude de ce modèle (analyse in-vivo et in-vitro) permettra de confirmer l'implication de cette protéine dans le développement de la pathologie et de comprendre les mécanismes associés, et ainsi valider le rôle de PCSK9 dans le développement du RAC.

L'objectif principal de l'étude est de confirmer par l'étude du modèle de souris PCSK9 KO ainsi que le modèle de souris sur-exprimant PCSK9 le rôle causal de cette protéine dans le développement de la pathologie valvulaire. L'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels PCSK9 cause la calcification valvulaire permettra, d'une part de confirmer le bénéfice d'une thérapie ciblant PCSK9 pour traiter cette pathologie, et d'autre part de définir quel mode d'action de cette thérapie procurera le meilleur bénéfice clinique. Les travaux lors du stage de M2 porteront sur :

1. La caractérisation du modèle animal par différentes approches in-vivo et ex-vivo telles que l'échocardiographie, la micro-tomodensitométrie, l'histologie, etc.
2. L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la calcification valvulaire aortique via des approches de transcriptomique, de protéomique et de biochimie (RNA-seq, qPCR, immunohistochimie/fluorescence, western blot, MRM, ...).

Option à laquelle est associé ce projet

FORMCHECKBOX Biothérapies de l'appareil locomoteur Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage (SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : Institut du Thorax

N° d'équipe : 1

Nom-Prénom de l'encadrant : Romain Capoulade

Courriel de l'encadrant : romain.capoulade@univ-nantes.fr

Titre du stage : Étude de la dégénérescence structurale des bioprothèses valvulaires aortiques

Résumé du projet proposé:

Les maladies valvulaires cardiaques sont des pathologies cardiovasculaires très fréquentes et à ce jour aucun traitement médical n'est disponible. La seule option offerte aux patients présentant une atteinte valvulaire sévère est le remplacement de leur valve déficiente par une prothèse, qui est le plus souvent une prothèse biologique, faite à base de tissus porcine ou bovine. La limite majeure de ce type de prothèse est liée au fait qu'elles dégèrent après implantation chez le patient, sur une période de 10 à 15 ans.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le processus de dégénérescence de ces prothèses, qui sont fixées au glutaraldéhyde et acellulaires, sont à l'heure actuelle totalement inconnus. Des données parcellaires provenant d'analyses histologiques de prothèses biologiques explantées lors de chirurgie suggèrent que des mécanismes d'infiltration lipidique, d'inflammation, de fibrose et de calcification seraient impliqués.

Nous avons mis en place un projet portant sur l'étude des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dégénérescence des prothèses biologiques valvulaires, via des approches in vivo sur modèle animal et des approches in vitro de culture cellulaire.

L'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels la matrice implantée dégère au cours du temps permettra, d'une part d'identifier les facteurs de risque exacerbant ce processus physiopathologique et de proposer une thérapie adéquate pour limiter ce processus, et d'autre part de fournir des données pour l'amélioration du pré-traitement des bioprothèses valvulaires afin de limiter leur dégénérescence.

Les travaux lors du stage de M2 porteront sur l'étude de ces mécanismes impliqués dans les interactions entre cellules circulantes et bioprothèse via des approches de transcriptomique, protéomique, biochimie et de microscopie (immunohistochimie, western blot, expression génique, RNA-seq [bulk et single cell], MRN ...). Nous étudierons notamment les mécanismes de recrutement et de différenciation des cellules circulantes, et comment les facteurs tels que le stress, certains lipides et cytokines inflammatoires peuvent exacerber ce processus.

Option à laquelle est associé ce projet

FORMCHECKBOX Biothérapies de l'appareil locomoteur Cardiovasculaire et Facteurs de Risque

- Immunologie-Cancérologie
- Immuno-Intervention, Transplantation et Auto-Immunité
- Maladies infectieuses
- Physiopathologies de l'axe cerveau-intestin

Formulaire de stage
(SUR UNE PAGE MAXIMUM)
Parcours M2 BBRT 2023-24

Laboratoire : l'institut du thorax,

N° d'équipe : équipe III

Nom-Prénom de l'encadrant : Sarah Beck-Cormier

Courriel de l'encadrant : sarah.beck@univ-nantes.fr

Candidate presentie : Gwendoline Boittelle

Titre du stage : Étude du rôle de SLC20A2/PiT2 dans le métabolisme énergétique et la thermogénèse

Résumé du projet proposé :

L'obésité et les syndromes métaboliques sont des problèmes majeurs de santé publique. Ces pathologies constituent un facteur de risque important pour le développement du diabète et nécessitent d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Parmi celles-ci, la régulation de la thermogénèse, contrôle de la température corporelle qui permet la dissipation de l'énergie chimique sous forme de chaleur, est une voie prometteuse.

Nous avons récemment montré, chez la souris, que la protéine SLC20A2/PiT2 contrôle le volume du tissu adipeux dans la moelle osseuse. De plus, nos résultats récents montrent que l'absence de PiT2 (souris PiT2KO) aboutit à une quantité réduite de masse grasse par rapport aux souris contrôles qui pourrait être expliquée par une augmentation de la dépense énergétique associée avec une augmentation de l'activité du tissu adipeux brun (site majeur de la thermogénèse). Dans un contexte d'obésité induite, nous montrons également que l'absence de PiT2 prévient la prise de poids et le développement de stéatose hépatique. Dans ce contexte, l'objectif global de ce stage est de participer à la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de PiT2 dans la régulation du métabolisme énergétique et la thermogénèse. Pour cela, le/la stagiaire 1/ réalisera une étude histomorphométrique des tissus adipeux bruns et blancs de souris contrôles et souris PiT2KO soumises à un régime riche en gras et hébergées à thermoneutralité (30°C), 2/ évaluera la capacité de lipolyse basale ou stimulée par la voie β 3-adrénergique des tissus adipeux, et 3/ caractérisera le phénotype métabolique de souris invalidées pour PiT2 spécifiquement dans les adipocytes (*AdipoQ^{Cre/+};Slc20a2^{flox/flox}*).

Ce travail permettra au stagiaire de maîtriser des techniques diverses allant de l'expérimentation animale, l'analyse du métabolisme énergétique *in vivo* et l'histomorphométrie sur coupes paraffines.

Option à laquelle est associée ce projet :

Cardiovasculaire et Facteurs de Risque