

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement :</b>
Titre de la thèse : <b>Analyse fonctionnelle et moléculaire d'un modèle animal unique de valvulopathie mitrale</b>		3 mots-clés : Valvulopathie Filamine A Stress mécanique
Directeur de thèse : <b>LE TOURNEAU Thierry</b>		N° de tél : 02.28.08.01.09 Mail : Thierry.LETOURNEAU@chu-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>          La dystrophie valvulaire mitrale est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés avec une incidence de 2,5% dans la population générale. Elle se caractérise par un épaississement des feuillets valvulaires remettant en cause l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la valve et évoluant fréquemment en insuffisance cardiaque. Ces modifications structurales comprennent une désorganisation de la matrice extracellulaire (MEC) du réseau de collagène, et un excès de protéoglycanes. 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 et coûteuse pour le système de santé.</p> <p>Les avancées en génétique des dernières années couplées à l'identification d'une grande famille dans la région nantaise présentant une dystrophie valvulaire mitrale ont permis d'identifier une mutation dans le gène de la Filamine A responsable du développement de cette valvulopathie. Récemment, un modèle unique de rat Knock-In (KI) pour cette mutation (rat KI FLNA-P367Q) a été créé en utilisant la méthode CRISP/Cas9. Les premiers résultats obtenus confirment la présence de la pathologie mitrale et ouvrent des perspectives quant à l'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans son développement.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>          L'un de nos objectifs est d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la pathologie notamment en répondant à la question : pourquoi l'effet de la mutation ne s'exprime-t-il qu'au niveau valvulaire alors que la Filamine-A est exprimée de façon quasi ubiquitaire ? L'une de nos hypothèses est que les conditions de stress mécanique, remarquable et répété, auxquelles sont soumises les valves à chaque contraction cardiaque (pression, « shear stress, étirement) participent à l'expression uniquement valvulaire des effets morbides de la mutation. Nous proposons donc d'étudier, grâce au modèle unique dont nous disposons à Nantes, les effets de la mutation FlNA-P637Q sur le développement de la dystrophie valvulaire mitrale, et ainsi identifier de potentielles cibles thérapeutiques pour le traitement de cette pathologie.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>          Plus spécifiquement le doctorant travaillera sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) la caractérisation fonctionnelle <i>in vivo</i> (échocardiographie) et <i>ex vivo</i> (système « cœur battant »), et morphologique (micro-tomodensitométrie, histologie, ...) de l'atteinte valvulaire et ventriculaire du modèle de rat.</li> <li>ii) l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la dystrophie valvulaire et de ces répercussions sur le ventricule, ceci par des approches de transcriptomique, de protéomique et de biochimie (RNA-seq, qPCR, immunohistochimie, western blot, MRM, ...).</li> </ul>		

L'évolution dans le temps (du sevrage jusqu'à 12 mois) des mécanismes cellulaires et moléculaires sera étudiée et permettra de définir les cibles thérapeutiques de choix pour le traitement de la pathologie. Ces cibles thérapeutiques pourront par la suite être testées et validées directement sur le modèle animal.

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Connaissances en physiologie cardiovasculaires. Déjà avoir une expérience des approches classiques d'imagerie, de biologie moléculaires et de biochimie

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

1) **Le Tourneau T**, Merot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, Levine RA, and Schott JJ. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. Heart. 2018.

2) **Le Tourneau T**, Le Scouarnec S, Cuffe C, ..., **Capoulade R**, ..., Schott JJ. New Insights into Mitral Valve Dystrophy: a Filamin A Genotype-Phenotype and Outcomes Study. Eur Heart J 2017; 39:1269-1277.

3) Duval D, Lardeux A, **Le Tourneau T**, Norris RA, Markwald RR, Sauzeau V, Probst V, Le Marec H, Levine R, Schott JJ, Merot J. Valvular dystrophy associated filamin A mutations reveal a new role of its first repeats in small-GTPase regulation. Biochim Biophys Acta. 2014;1843(2):234-44.

Collaborations nationales et internationales :

- Equipe de Stéphane Zaffran UMR 1251 Université de Marseille, de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire et les pathologies des valves aortiques.
- Equipe de Laurent Monassier, LPTNC, Université de Strasbourg, de réputation internationale travaillant sur des approches de traitement pharmacologiques des pathologies cardiovasculaires
- Equipe de Paolo Poggio, Monzino Cardiology Center, Milan (Italie) de réputation internationale travaillant sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement des pathologies valvulaires aortiques et mitrales.
- Equipe de Chip Norris, Univ Charleston (SC, USA) de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire avec qui nous collaborons depuis de nombreuses années notamment suite au network Transatlantic Leducq sur la dystrophie valvulaire mitrale (2007-2011)