

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 : <p style="text-align: center;">Etude du rôle de PCSK9 dans le développement du rétrécissement valvulaire aortique calcifié</p>		3 mots-clés : Valvulopathie Calcification PCSK9
Directeur de thèse : CARIOU Bertrand		N° de tél : 02.28.08.01.65 Mail : Bertrand.Cariou@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> 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. Cette valvulopathie est l'une des pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes, plus particulièrement dans la population de plus de 65 ans, et aucun traitement médical n'est à ce jour disponible. Avec l'allongement de l'espérance de vie, la prévalence va encore augmenter dans les prochaines années imposant un fardeau important au système de santé. En collaboration avec 3 autres partenaires européens, nous avons récemment obtenu un financement pour un projet portant sur l'étude du rôle de PCSK9 dans le développement du rétrécissement valvulaire aortique calcifié (appel à projet ERA-CVD 2018). Nous sommes en charge, à l'institut du thorax, de la réalisation de l'étude animale de ce projet. En effet, l'étude du modèle de souris Knock-Out (KO) pour PCSK9 déjà présent à l'institut doit permettre de confirmer l'implication de cette protéine dans le développement de la pathologie et de comprendre les mécanismes associés. Ces travaux doivent permettre de valider le rôle de PCSK9 dans le développement de la pathologie tout en identifiant les mécanismes sous-jacents, et ainsi confirmer que PCSK9 est une cible intéressante pour le traitement de cette pathologie.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> L'hypothèse centrale du projet est que PCSK9 joue un rôle primordial dans le développement du rétrécissement valvulaire aortique calcifié. En effet, les données préliminaires dont nous disposons autant d'un point de vue de la génétique, de la clinique que des données animales et <i>in vitro</i> supportent cette hypothèse. L'objectif principal de l'étude que nous allons mener à l'institut sera 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</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"> i) la caractérisation des différents modèles animaux : le modèle de souris PCSK9 KO et le modèle transgénique sur-exprimant PCSK9 qui seront étudiés par différentes approches (échocardiographie, système « cœur battant », micro-tomodensitométrie, histologie, ...) et selon différentes conditions (diète standard vs riche en gras) et ce dans chez les mâles et les femelles séparément. 		

- ii) l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de la calcification valvulaire : approches de transcriptomique, de protéomique et de biochimie (RNA-seq, qPCR, immunohistochimie, western blot, MRM, ...) permettront de mettre en évidence les mécanismes mis en jeu et par lesquels PCSK9 cause le développement de cette calcification.

Les données générées par l'étude animale permettront de confirmer le bénéfice d'un traitement ciblant PCSK9 dans un contexte de développement d'un rétrécissement valvulaire aortique calcifié. Ce traitement pourra aussi être testées et validées directement via 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. PCSK9 Involvement in Aortic Valve Calcification. Poggio P, Songia P, Cavallotti L, Barbieri SS, Zanotti I, Arsenault BJ, Valerio V, Ferri N, Capoulade R, Camera M. J Am Coll Cardiol 2018; 72:3225-3227
2. Inhibiting PCSK9 – biology beyond LDL control. Stoekenbroek RM, Lambert G, Cariou B, Hovingh GK. Nat Rev Endocrinol. 2018. 15:52-62.
3. Urine-sample-derived human induced pluripotent stem cells as a model to study PCSK9-mediated autosomal dominant hypercholesterolemia. Si-Tayeb K, Idriss S, Champon B, Caillaud A, Pichelin M, Arnaud L, Lemarchand P, Le May, Zibara K, Cariou B. Dis Model Mech 2016 ; 9: 81-90.

Collaborations nationales et internationales :

- Equipe de Stéphane Zaffran UMR 1251 Université de Marseille : développement valvulaire et pathologies des valves aortiques.
- Equipe de Paolo Poggio, Monzino Cardiology Center, Milan (Italie) : mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement des pathologies valvulaires aortiques et mitrales. Coordinateur du projet ERA-CVD.
- Equipe d'Elvira Mass, Université de Bonn (Allemagne) : transcriptomique et « single cell » pour identifier les mécanismes impliqués dans le développement de pathologies.
- Equipe de Benoît Arsenault, Université Laval (QC, Canada) : épidémiologie et génétique populationnelle des maladies cardiovasculaires