

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;">Rôle du stress mécanique dans les valvulopathies cardiaques associées à la Filamine A</p> | | 3 mots-clés : Valvulopathie Stress mécanique Filamine A |
| Directeur de thèse : MEROT Jean | | N° de tél : 02.28.08.01.64 Mail : jean.merot@univ-nantes.fr |
| <p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La dystrophie valvulaire mitrale est une maladie dégénérative touchant près de 2,5% de la population. Elle se caractérise par un épaississement des feuillets valvulaires qui remet en cause l'intégrité structurale et fonctionnelle de la valve et qui évolue fréquemment en insuffisance cardiaque. Ces modifications structurales comprennent une désorganisation de la matrice extracellulaire (MEC) du réseau de collagène, et un excès de protéoglycanes. Le gène de la filamine A a été le premier gène associé à la dystrophie valvulaire mais les mécanismes moléculaires et cellulaires liant les mutations de la Filamine A (FlnA) à la valvulopathie restent à ce jour méconnus notamment faute de modèle animal approprié. L'unité 1087 a récemment développé un modèle de rat KI pour une des mutations identifiées chez les patients : FlnA-P637Q. Ce modèle unique offre l'opportunité d'analyser le développement et l'étiologie de la dystrophie valvulaire. Ce travail de toute une équipe, comprendra une analyse fonctionnelle (échographique), morphologique (histologie, microtomography...), transcriptomique (RNAseq, qPCR) et in vitro (culture primaire de cellules valvulaires)</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 nous proposons donc d'analyser les effets de la mutation FlnA-P637Q sur les réponses des cellules valvulaires au stress mécanique</p> | | |
| <p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le doctorant travaillera sur l'étude des défauts des réponses cellulaires au stress mécanique analysées <i>in vitro</i> sur des cultures primaires de cellules endocardiques et interstitielles de valves de rats sauvages et mutants FlnA-P637Q. Les cellules seront soumises à des stress d'étirements et de flux grâce aux systèmes disponibles et déjà utilisés au laboratoire. Des approches de microscopie confocale (FRAP, FRET, TIRF, videomicroscopie), de biochimie, de transcriptomique seront utilisées pour identifier les différences des réponses des cellules sauvages et mutantes. ; notamment dans les voies de signalisation de réponse au stress mécanique et de régulation de l'homéostasie de la MEC. Plus particulièrement, l'effet du stress mécanique sur l'interaction de la Filamine avec la tyrosine phosphatase PTPN12 et son implication dans les réponses cellulaires sera analysé (ref 3).</p> | | |
| <p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> | | |

Bonnes connaissances de la biologie cellulaire et de la physiologie cardiovasculaire. Déjà avoir une expérience en culture cellulaire et des approches classiques de biochimie et de microscopie

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

- 1) 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.
- 2) Le Tourneau T, **Merot J**, Rimbart 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.
- 3) Haataja T, Bernardi RC, Capoulade R, Lecointe S, **Merot J**, Ulla Pentikäinen. Non-syndromic mitral valve dysplasia mutation changes the force resilience and interaction of human Filamin A. *Structure*. 2018 Oct 9. pii: S0969-2126(18)30333-2. doi: 10.1016/j.str.2018.09.007

Collaborations nationales et internationales :

- Equipe Dr Zaffran UMR 1251 Université de Marseille de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire et les pathologies des valves aortiques (projet ANR commun)
- Equipe Ulla Pentikainen Univ Turku (Finlande), de réputation internationale travaillant sur la structure moléculaire de la FlnA avec qui nous collaborons pour définir les effets de la mutation FlnA-P637Q sur la structure de la FlnA
- Equipe Chip Norris Univ Charleston SC USA de réputation internationale travaillant sur le développement valvulaire avec qui nous collaborons depuis de nombreuses années notamment dans le cadre d'un network Transatlantic Leducq(2007-2011)