

Rôle des canaux ioniques TRPM dans la différenciation ostéogénique des cellules interstitielles de valve cardiaque humaine

Role of the TRPM ion channels in the osteogenic differentiation of human valvular interstitial cells

Unité de recherche / Research Unit

EA 4650 SEILIRM

Université de Caen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Le sujet de thèse correspond à une des thématiques de l'EA4650 visant à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement du rétrécissement aortique, dans le cadre de notre participation au FHU CARNAVAL. Il consistera à déterminer le rôle de canaux ioniques sensibles ou perméables au calcium dans la différenciation en myofibroblastes et en ostéoblastes des cellules interstitielles valvulaires (VIC) humaines. Cette étape est un élément clef de la calcification des valves aortiques qui affecte plus de 2% de la population âgée dans les pays occidentaux. Les travaux que nous menons ont montré la participation du canal cationique non-sélectif TRPM4, activé par le calcium, dans l'activité cardiaque et récemment dans la différenciation des fibroblastes issus d'atrium humain vers un phénotype myofibroblastique. Le travail de thèse consistera à évaluer si ce canal participe également à la différenciation des VIC. Ceci inclura la description des propriétés électrophysiologiques du canal sur des VIC humaines et le suivi de l'évolution de ces cellules en culture dans un contexte d'inhibition du canal. Cette inhibition se fera par des approches pharmacologiques et de biologie moléculaire (ARN interférents). Une attention particulière sera portée sur le comportement de ce canal en présence de phosphate et d'indoxine-sulfate, deux toxines qui s'accumulent chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et qui développent une sévérité accrue de rétrécissement aortique, comme l'ont montré les membres de l'EA 7517 de l'université d'Amiens, partenaire au sein de la FHU CARNAVAL. Ces facteurs jouent un rôle dans la différenciation des VIC par le biais d'une action sur les macrophages, des cellules qui, comme les VIC, expriment le canal TRPM4. Ces travaux permettraient ainsi d'élargir l'éventail des cibles potentielles contre le rétrécissement aortique.

The PhD project correspond to one the themes of our group EA4650 aimed at identifying new therapeutic targets for the treatment of aortic stenosis, in collaboration with other members of the FHU CARNAVAL. It will consist in determining the role of ion channels sensitive or permeable to calcium in the differentiation into myofibroblasts and/or osteoblasts of human interstitial valvular cells (VIC). The phenomenon is a key step in the aortic valve calcification which affects 2% of the elderly population in Western countries. Our previous work has shown the involvement of the non-selective cation channel TRPM4, which is activated by internal calcium, in cardiac activity and, recently, in the differentiation of human atrial fibroblasts to a myofibroblastic phenotype. The PhD work will consist in evaluating whether this channel also participates in the differentiation of VIC. This will include the description of the electrophysiological properties of the channel on human VIC and the monitoring of the evolution of these cells in culture, in a context of channel inhibition. The inhibition will be achieved by pharmacological as well as molecular biology (interfering RNA) approaches. Particular attention will be paid to the behavior of this channel in the presence of phosphate and indoxine sulfate, two toxins that accumulate in patients with chronic renal failure and who develop an increased severity of aortic stenosis, such as showed the members of the EA7517 of the University of Amiens, partners within the FHU CARNAVAL. These factors play a role in the differentiation of VIC through action on macrophages, cells which, like VIC, express the TRPM4 channel. This work would thus broaden the range of potential targets against aortic stenosis.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat sera titulaire d'un master dans le domaine biologie-santé avec une solide formation dans les thématiques de signalisation cellulaire et des connaissances théoriques en électrophysiologie. D'un point de vue pratique, une expérience dans des techniques d'exploration du système cardiovasculaire et/ou de culture cellulaire sera appréciée. La pratique de techniques de base de biochimie et biologie moléculaire sera un plus.

The candidate will hold a master's degree in the biology-health field with a solid background in cell signaling themes and theoretical knowledge in electrophysiology. From a practical point of view, experience in technical approaches of the cardiovascular system and/or cell culture will be appreciated. The practice of basic techniques of biochemistry and molecular biology will be an advantage.

Contacts

GUINAMARD Romain

romain.guinamard@unicaen.fr

02 31 56 51 39