

Sujet de thèse / Thesis subject

Le glucose est un substrat énergétique essentiel. Au cours du sepsis, les capacités d'utilisation sont limitées par l'insulino-résistance alors même que la dépense énergétique est majorée. A l'inverse, le lactate peut diffuser facilement dans les organes. Lors d'états de choc septique, des données expérimentales suggèrent un rôle essentiel du lactate dans le fonctionnement cardiovasculaire (Duburcq et al 2014). Il pourrait devenir un substrat énergétique important dans les pathologies inflammatoires sévères où la disponibilité énergétique glucidique peut faire défaut (insulino-résistance, altération de l'oxydation des acides gras libre, déficit en pyruvate deshydrogénase). Nous avons montré dans un modèle de sepsis murin qu'une administration de lactate améliorerait la fonction cardiaque et la microcirculation (Besnier et al, Crit Care 2020). Les mécanismes responsables pourraient reposer sur : 1) intégration du lactate dans l'oxydation mitochondriale; 2) modulation de l'inflammation via le récepteur GRP81 spécifique du lactate 3) modulation de la voie VEGF. Nos données ne permettent pas de distinguer si les effets observés sont dus une action directe sur l'endothélium vasculaire et/ou secondaire via une action systémique. Les objectifs de ce projet dans notre modèle septique sont de caractériser les effets du lactate 1) sur la fonction mitochondriale: ratio ATP/ADP, chaîne respiratoire 2) sur les voies de l'inflammation : rôle du récepteur GRP81 et 3) étudier les effets sur l'endothélium : perméabilité endothéliale in vitro (Cellules endothéliales microvasculaires humaines en culture) et vasoréactivité ex vivo par artériographie d'artères mésentériques. Des analyses immunohistochimiques, biochimiques et fonctionnelles permettront de mieux caractériser les effets du lactate dans notre modèle septique. Il est essentiel de comprendre les mécanismes d'action du lactate afin de le considérer comme un nouvel acteur thérapeutique de l'inflammation comme le sepsis. Ce projet permettra de mieux identifier les voies d'action du lactate de sodium afin de développer des stratégies thérapeutiques personnalisées au cours du sepsis.

Glucose is the primary energy substrate. During sepsis, its capacity to be used is limited by insulin resistance even though the energy expenditure is increased. Conversely, lactate can diffuse easily into the organs. During septic shock, experimental data suggest an essential role for lactate in cardiovascular function (Duburcq et al 2014). It could become an important energy substrate in severe inflammatory pathologies where carbohydrate energy availability may be lacking (insulin resistance, altered oxidation of free fatty acids, pyruvate dehydrogenase deficiency). We have shown in a mouse sepsis model that lactate administration improved cardiac function and microcirculation (Besnier et al, Crit Care 2020). The mechanisms responsible may be based on: 1) integration of lactate into mitochondrial oxidation; 2) modulation of inflammation via the lactate-specific gpr81 receptor; 3) modulation of the VEGF pathway. Our data do not allow to distinguish whether the observed effects are due to a direct action on the vascular endothelium and/or secondary via a systemic action. The objectives of this project in our septic model are to characterize the effects of lactate 1) on mitochondrial function: ATP/ADP ratio, respiratory chain 2) on the pathways of inflammation: role of the gpr81 receptor and 3) to study the effects on the endothelium: endothelial permeability in vitro (human microvascular endothelial cells in culture) and ex vivo vasoreactivity by arteriography of mesenteric arteries. Immunohistochemical, biochemical and functional analyses will allow a better characterization of the effects of lactate in our septic model. It is essential to understand the mechanisms of action of lactate in order to consider it as a new therapeutic actor in inflammation such as sepsis. This project will allow to better identify the pathways of action of sodium lactate in order to develop personalized therapeutic strategies during sepsis.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Expérience théorique : le/la candidat(e) devra avoir des fortes connaissances en physiologie intégrée, spécifiquement autour du système cardiovasculaire, de la biologie vasculaire, de l'inflammation et du sepsis. Il/elle pourra idéalement maîtriser des notions en culture cellulaire, biologie moléculaire et métabolisme. Expérience pratique : le candidat devra maîtriser les techniques de chirurgie du petit animal, de culture cellulaire, de biologie cellulaire (immunohistochimie, western-blot, PCR) et de biologie moléculaire (extraction d'ARN et RTqPCR). La maîtrise de technique d'imagerie in vivo (échocardiographie) et ex vivo (artériographie sur vaisseaux isolés) serait un plus

Theoretical knowledge: The candidate should have a strong knowledge of integrated physiology, specifically around the cardiovascular system, vascular biology, inflammation and sepsis. He/she will ideally be able to handle notions of cell culture, molecular biology and metabolism. Practical skills: The candidate will have to handle the techniques of small animal surgery, cell culture, cell biology (immunohistochemistry, western-blot) and molecular biology (RNA extraction and RTqPCR). Expertise of in vivo (echocardiography) and ex vivo (arteriography on isolated vessels) imaging techniques would be appreciated.

Contacts

TAMION Fabienne

fabienne.tamion@chu-rouen.fr

02.32.88.82.61

BESNIER Emmanuel

emmanuel.besnier@chu-rouen.fr

02.32.88.51,80