

UMR 1096 Inserm ENVI (Endothelium, Valvulopathies et Insuffisance cardiaque)

Implication de l'aldostérone et bénéfices d'un traitement par un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde sur les conséquences cardiovasculaires d'un régime yoyo induisant des variations cycliques de poids corporel

Involvement of aldosterone and benefits of treatment with a mineralocorticoid receptor antagonist on the cardiovascular consequences of yo-yo dieting inducing cyclic variations in body weight

Unité de recherche / Research Unit UMR 1096 INSERM

Université de ROUEN

Sujet de thèse / Thesis subject

Un régime Yoyo mène à une succession de gains et pertes de poids. Notre hypothèse est que le récepteur minéralocorticoïde (RM) à l'aldostérone est impliqué dans les dysfonctions cardiovasculaires induites par une variation cyclique du poids chez les femmes et participe à une aggravation post-ménopause. Nous avons développé un modèle montrant que des souris femelles soumises à trois cycles biphasiques d'un régime riche en graisses suivi d'un régime standard, développent un syndrome métabolique (SMet) et une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, aggravée chez les souris en condition de ménopause post-ovariectomie. Nous évaluerons l'implication de l'aldostérone dans ce phénotype, en soumettant à ce protocole des souris transgéniques en état d'hyperaldostéronémie suite à la surexpression inductible du gène de l'aldostérone-synthase par les glandes surrénales. Par ailleurs, une approche pharmacologique par administration d'éplérénone antagoniste du RM (ARM) à des souris sauvages tout au long du 3ème cycle de régime biphasique permettra d'évaluer, après une perte de poids finale, les bénéfices du traitement sur les fonctions cardiaque, coronaire et artérielle périphérique, de même que sur la capacité d'exercice des animaux. De plus, un traitement par ARM restreint à la première phase de gain de poids puis interrompu, permettra d'en évaluer l'impact sur la mémoire métabolique en vue de limiter l'aggravation du phénotype au cours des deux phases de gain de poids à suivre, et au terme du protocole. Nous suivrons également les effets du traitement par ARM sur l'homéostasie glucidique et lipidique, les dysfonctions du tissu adipeux, du rein et des glandes surrénales observés dans ce modèle. En effet, ce projet propose un éclairage nouveau sur la dysfonction surrénalienne comme facteur de comorbidité du SMet. En résumé, ce projet porte sur l'évaluation préclinique d'une stratégie pharmacologique dans le SMet pour améliorer les bénéfices d'une perte de poids sur la récupération cardiovasculaire.

En Anglais :

Yoyo dieting leads to a succession of weight gains and losses. Our hypothesis is that the mineralocorticoid receptor (MR) and its ligand aldosterone are involved in weight-cycling-induced cardiovascular dysfunctions in overweight women and contributes to post-menopausal aggravation. We have developed a model showing that female mice subjected to three biphasic cycles of a high-fat diet followed by a standard diet, develop metabolic syndrome (MetS) and heart failure with preserved ejection fraction, worsened in ovariectomized mice in post-menopausal condition. We propose to investigate if aldosterone is directly involved in an aggravation of the phenotype using a unique transgenic mouse model with adrenal inducible aldosterone overproduction. On the other hand, by administrating the highly selective MR antagonist (MRA) eplerenone to wild-type mice throughout the 3rd cycle of biphasic diet, we will evaluate, after a final weight loss, the benefits of the treatment on cardiac, coronary and peripheral arteries dysfunctions, as well as on the exercise capacity of the animals. In addition, a treatment with MRA restricted to the first phase of weight gain and then interrupted, will make it possible to assess the impact on metabolic memory with a view to limiting the worsening of the phenotype during the two subsequent phases of weight gain, and at the end of the protocol. We will also follow the benefits of MRA on glucose and lipid homeostasis,

adipose tissue, kidney and adrenal dysfunction associated with this model. Indeed, this project will shed new light on adrenal dysfunction as a factor of comorbidity in the MetS. In summary, this project is about the preclinical evaluation of a pharmacological strategy in MetS to improve the benefits of weight loss on cardiovascular recovery.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Au plan théorique, le candidat possédera des connaissances quant aux fonctions de l'aldostérone et du récepteur minéralocorticoïde dans le cœur, les vaisseaux, le tissu gras et le rein. Il aura des notions d'endocrinologie du système rénine-angiotensine-aldostérone, des connaissances concernant l'insuffisance cardiaque, notamment dans sa forme à fraction d'éjection préservée (ICFep) et concernant le syndrome métabolique.

Au plan pratique, les aptitudes suivantes sont souhaitées : i) analyses fonctionnelle in vivo en échocardiographie et ex-vivo sur des artères mésentériques de résistance, ii) mesures métaboliques in vivo de sensibilité au glucose et à l'insuline, iii) notions d'analyse des vaisseaux rétiens en fond d'œil, iv) épreuve d'effort chez les souris sur tapis de course, v) suivi des animaux dans un protocole de longue durée (habilitation à l'expérimentation animale niveau 2), vi) prélèvements d'organes (cœur, rein, tissu adipeux), vii) immuno-histologie et analyse d'images.

En Anglais :

Theoretically, the candidate will have knowledge about the functions of aldosterone and its mineralocorticoid receptor in heart, vessels, adipose tissue and kidney. He will have notions of endocrinology of the renin-angiotensin-aldosterone system, knowledge concerning heart failure, notably heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and concerning the metabolic syndrome.

In practice, the following skills are desirable: i) in vivo functional analyzes by echocardiography and ex vivo in isolated resistance mesenteric arteries, ii) in vivo metabolic measurements of glucose and insulin sensitivity, iii) in vivo measurements and analysis fundus retinal vasculature, iv) measurement of exercise capacity in mice on treadmill, v) monitoring of animals in a long-term protocol (authorization for animal experimentation, level-2) vi) organ collection (heart, kidney, adipose tissue), vii) immuno-histology and image analysis.

Contacts

Antoine OUVRARD-PASCAUD antoine.ouvrard-pascaud@univ-rouen.fr 02 31 56 68 79
06 62 02 43 15