

Endothélium, Valvulopathies, Insuffisance Cardiaque (EnVI)

Rôle physiopathologique du facteur épigénétique Ezh2 dans la modulation du métabolisme cardiaque et identification comme cible thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (EMeCa).

Physiopathologic role of epigenetic factor Ezh2 in cardiac metabolism modulation and identification as a therapeutic target for heart failure treatment.

Unité de recherche / Research Unit

UMR INSERM U1096

Université de ROUEN

Sujet de thèse / Thesis subject

L'insuffisance cardiaque (IC) correspond à un état pathologique d'incapacité partielle du cœur à assurer de manière optimale son rôle de pompe afin de répondre aux besoins énergétiques de l'organisme, et lui apporter suffisamment d'oxygène et de nutriments. Cette pathologie est une préoccupation majeure en terme de santé publique compte tenu du vieillissement de la population et de la diversité des facteurs de risque cardiovasculaires dont la prévalence augmente avec l'âge. En conditions physiologiques, approximativement 70% l'énergie cardiaque est produite par l'oxydation mitochondriale des acides gras^{1,2}. Il est désormais bien établi qu'il se produit une transition du métabolisme cardiaque, de la production d'énergie par oxydation des acides gras vers la glycolyse anaérobie, lors du développement de l'IC. A l'heure actuelle, les thérapies usuelles visent à améliorer la contractilité cardiaque sans toutefois restaurer un métabolisme énergétique efficace.

Ainsi, cibler le métabolisme énergétique, et notamment ce processus de transition métabolique relative à l'utilisation des substrats énergétiques, est devenu un axe de recherche majeur pour identifier des approches thérapeutiques alternatives ou complémentaires pour le traitement de l'IC.

Dans ce contexte, il a été démontré que l'enzyme épigénétique EZH2 joue un rôle central dans la régulation transcriptionnelle de l'expression de diverses enzymes impliquées dans la transition métabolique cardiaque précédemment décrite³. De plus, au sein du laboratoire UMR INSERM U1096, des travaux ont mis en évidence l'amélioration de la fonction cardiaque après infarctus du myocarde (l'une des principales causes de l'IC), in vivo chez la souris, suite au traitement à l'aide d'un inhibiteur pharmacologique spécifique de EZH2⁴. Notre hypothèse est que l'inhibition de EZH2 limiterait la transition du métabolisme des acides gras vers le métabolisme glycolytique anaérobie et préviendrait ainsi le développement de l'IC.

Heart failure (HF) is pathological condition corresponding to the partial inability of the heart to perform its role as a pump in order to complete the organism's energy needs and provide enough oxygen and nutrients. This pathology is a major concern in terms of public health due to population aging and the diversity of cardiovascular risk factors, which prevalence increases with aging. Under physiological conditions, approximately 70% of cardiac energy is produced by mitochondrial oxidation of fatty acids^{1,2}. Nowadays, it is well established that a transition of cardiac metabolism, from energy production by fatty acid oxidation to anaerobic glycolysis, occurs during HF development. Until now, usual therapies aim to improve cardiac contractility but fail to restore an efficient energy metabolism.

Thus, targeting energy metabolism, and in particular the use of energy substrates during metabolic transition process, has become a major area of research to identify alternative or complementary therapeutic approaches for the treatment of HF.

In this context, the epigenetic enzyme EZH2 has been shown to play a critical role in the transcriptional regulation of various enzymes expression involved in the previously described cardiac metabolic transition³. Moreover, studies performed at the UMR INSERM U1096, has highlighted an improvement in cardiac function after myocardial infarction (one of the main causes of heart failure), in vivo in mice, after treatment with a specific pharmacological inhibitor of EZH2⁴. We hypothesized that EZH2 inhibition limits the metabolic transition from fatty acid metabolism toward anaerobic

glycolysis and thus might prevent HF development.

References :

1. Doenst, T., T.D. Nguyen, and E.D. Abel, Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res*, 2013. 113(6): p. 709-24.
2. Wende, A.R., et al., Metabolic Origins of Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*, 2017. 2(3): p. 297-310.
3. Pepin, M.E., et al., Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure. *Lab Invest*, 2019. 99(3): p. 371-386.
4. Rondeaux, J., et al., Ezh2 as an epigenetic checkpoint regulator during monocyte differentiation: a potential target to improve cardiac repair after myocardial infarction. Under revision *Nat Commun*, 2021, bioRxiv preprint doi.org/10.1101/2021.02.17.428828.

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, du métabolisme cardiaque et de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Des connaissances en biologie moléculaire et plus particulièrement concernant les modifications épigénétiques telles que les modifications post-traductionnelles des histones seraient un plus.

Expérience pratique : le (la) candidat(e) devra savoir maîtriser les techniques de biologie moléculaire (Extraction d'ARN, RTqPCR et séquençage d'ARN) et de spectrométrie de masse particulièrement en ce qui concerne l'analyse métabolique de profils lipidiques. La maîtrise d'outils d'analyse bio-informatique, de méthodes d'étude du métabolisme cellulaire (oxymétrie, seahorse), d'isolement de cardiomyocytes murins serait un plus.

Theoretical knowledge: the candidate should have strong knowledge in integrated physiology, especially cardiac function and metabolism as well as heart failure physiopathology. The candidate should ideally have basic notions in molecular biology and more particularly in epigenetic modifications such as post-translational histone modifications.

Practical skills: the candidate should be familiar molecular biology (RNA extraction, RTqPCR and RNA-sequencing) technics and mass-spectrometry more particularly concerning lipid metabolism analysis. Skills in bio-informatics analysis, cellular metabolism technics and isolation of murine cardiomyocytes would be highly appreciated.

Contacts

Vincent RICHARD	vincent.richard@univ-rouen.fr	02 35 14 83 62
Matthieu RUIZ	matthieu.ruiz@umontreal.ca matthieu.ruiz@mhi-rc.org	1 514 376 3330
Sylvain FRAINEAU	sylvain.fraineau@univ-rouen.fr	02 35 14 83 74