

Sujet : Cibler l'Activité Phosphatase de l'époxyde Hydrolase soluble pour le traitement du Rétrécissement Aortique Calcifié

Acronyme : APhRAC

Direction de thèse : BELLIEN Jérémy

Unité de recherche : EnVI

Etablissement : Université Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Région Normandie (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : jeremy.bellien@univ-rouen.fr

La valve aortique est une structure permettant au sang de passer du coeur vers les vaisseaux sanguins. Des dépôts de calcium peuvent s'accumuler sur cette valve entravant le passage du sang et entraînant une charge de travail très importante pour le coeur qui va rapidement s'abîmer. Il n'existe actuellement pas de médicaments permettant de traiter cette maladie appelée rétrécissement aortique calcifiée (RAC) et la seule option est de remplacer la valve dysfonctionnelle. Il s'agit d'une maladie fréquente puisque touchant plus de 2% des sujets de plus de 65 ans et très grave puisque entraînant la mort de 95% des patients atteints 5 ans après le début des symptômes sans intervention. Malheureusement, cette intervention n'est malheureusement pas accessible pour tous et une Fédération Hospitalo-Universitaire pilotée par l'UMR Inserm 1096 (FHU CARNAVAL) a ainsi pour objectif de découvrir de découvrir des médicaments permettant de traiter cette maladie

Ce projet vise à développer une nouvelle classe de médicaments inhibiteurs d'une enzyme-clé appelée époxyde hydrolase soluble, identifiée préalablement par notre équipe comme jouant un rôle fondamental dans la calcification de cette valve.

Grâce à une collaboration avec l'Université de Francfort en Allemagne et différents financements obtenus auprès de Normandie Université et de l'Agence Nationale de la Recherche, nous allons tester l'intérêt de nouveaux agents inhibant notamment la partie phosphatase de cette enzyme. Ces agents seront d'abord administrés chez des animaux pour évaluer les doses nécessaires ainsi que les voies et temps d'administration optimaux avant d'être testés dans différents modèles mimant la pathologie (cellules humaines de valves, valves de rats explantées ou in vivo).

Ce projet devrait ainsi permettre de valider l'intérêt d'une nouvelle classe de médicaments pour la prise en charge du RAC pour être ensuite rapidement testée chez les patients avec des bénéfices escomptés en termes de santé extrêmement importants. Le potentiel de valorisation d'un point de vue propriété intellectuelle et partenariat avec l'industrie est également très important et ce projet bénéficie à ce titre d'un accompagnement par les structures compétentes de Normandie Université et de l'Inserm.

The aortic valve is a structure that allows blood to pass from the heart to the blood vessels. Calcium deposits can build up on this valve, obstructing the passage of blood and placing a heavy workload on the heart, which will rapidly become damaged. There are currently no drugs available to treat this disease, known as calcific aortic stenosis (CAS), and the only option is to replace the dysfunctional valve. This is a common disease, affecting more than 2% of people over the age of 65, and a very serious one, with 95% of affected patients dying within 5 years of the onset of symptoms without intervention. Unfortunately, this option is not available to everyone, and a University Hospital Federation (FHU CARNAVAL) led by UMR Inserm 1096 has been set up with the goal of discovering drugs to treat this disease. This project aims to develop a new class of drugs inhibiting a key enzyme called soluble epoxide hydrolase, previously identified by our team as playing a fundamental role in the calcification of this valve.

Thanks to a collaboration with the University of Frankfurt in Germany and funding from Normandie University and the French Research Agency, we will be testing new agents inhibiting the phosphatase part of this enzyme. These agents will first be administered in animals to assess the doses required, as well as the optimal routes and timing of administration, before being tested in different models mimicking the pathology (human valve cells, explanted valves or in vivo rat experiments).

This project should thus make it possible to validate the interest of a new class of drugs for the treatment of RAC, and then to be rapidly tested in patients, with extremely significant expected health benefits. The potential for commercialization in terms of intellectual property and partnerships with industry is also very significant, and the project will be supported by the relevant structures at Normandie University and Inserm.