

Discipline : Biologie-Santé

Sujet : Canal TRPM4 et interactions cellulaires menant au remodelage délétère de la valve aortique.

Acronyme : TRPM4 VEC VIC

Mots clés : Rétrécissement aortique, cardiovasculaire, électrophysiologie, canaux ioniques, endothéline

Direction de thèse : Guinamard Romain

Unité de recherche : UR4650 PSIR, Physiopathologie et Stratégies d'Imagerie du Remodelage Cardiovasculaire

Etablissement : Université Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : romain.guinamard@unicaen.fr

Le rétrécissement aortique (RA) est une pathologie due à un remodelage délétère de la valve aortique (fibrose et calcification) dont l'incidence augmente avec l'âge. Pour éviter le remplacement valvulaire, il est capital d'identifier les acteurs cellulaires et moléculaires participant à ce remodelage qui permettraient d'autres approches thérapeutiques. C'est dans cette optique que nous menons nos travaux à l'UR 4650 PSIR en nous intéressant au canal ionique TRPM4 dont nous avons montré l'implication dans le RA chez la souris et dans le remodelage des cellules interstitielles valvulaires humaines (VIC), élément clef du RA.

Le but de la thèse sera d'étudier le rôle du canal TRPM4 dans le remodelage impliquant une communication entre les cellules endothéliales valvulaires (VEC) qui recouvrent les feuillets valvulaires et les VIC. Elle s'intègre dans un projet financé par l'ANR dont nous sommes porteurs et mené en collaboration avec un partenaire rouennais (INSERM U1096 Envi).

La recherche sera effectuée sur des cellules issues de valves aortiques humaines provenant des CHU de Caen ou Rouen, assurant ainsi un fort potentiel translationnel. Une première tâche évaluera les variations de calcium intracellulaire dans les VIC en culture suite à l'inhibition pharmacologique ou la répression moléculaire du canal TRPM4, le calcium étant un acteur majeur des voies de signalisation menant au remodelage. Une deuxième tâche décrira l'effet, sur les VIC, de molécules produites par les VEC : l'endothéline et l'oxyde nitrique. L'activité du canal TRPM4 et son éventuelle modulation seront évaluées. Enfin, une troisième tâche déterminera le rôle de TRPM4 dans le remodelage des VIC en présence de VEC en coculture afin de se placer dans des conditions se rapprochant de celles trouvées dans un feuillet valvulaire. Ce projet contribuera à approfondir nos connaissances sur le rôle de TRPM4 dans le développement du RA et ainsi déterminer s'il serait un cible thérapeutique pertinente.

Aortic stenosis (AS) is a pathology due to the deleterious remodeling of the aortic valve (fibrosis and calcification) whose incidence increases with aging. To avoid valve replacement, it is essential to identify the cellular and molecular players of this remodeling which would allow the development of other therapeutic approaches. It is in this area that we are doing our research at the UR 4650 PSIR by focusing on the TRPM4 ion channel. We have shown its

implication in AS in mice and in the remodeling of human valvular interstitial cells (VIC) which are key elements of the AS.

The aim of the thesis will be to evaluate the role of the TRPM4 channel in remodeling involving communication between valvular endothelial cells (VECs) which cover the valve leaflets and the VICs. It is part of a project funded by the ANR which we are leading and carried out in collaboration with a partner from Rouen (INSERM U1096 Envi).

The research will use cells isolated from human aortic valves from the Caen or Rouen University Hospitals, thus ensuring strong translational potential. A first task will evaluate variations in intracellular calcium in cultured VICs following pharmacological inhibition or molecular repression of the TRPM4 channel, calcium being a major player in the signaling pathways leading to remodeling. A second task will describe the effect on the VIC of molecules produced by the VEC: endothelin and nitric oxide. The activity of the TRPM4 channel and its possible modulation will be evaluated. Finally, a third task will determine the role of TRPM4 in the remodeling of VICs in the presence of VECs in coculture in order to approach conditions found in a valve leaflet. Ultimately this project will contribute to deepening our knowledge of the role of TRPM4 in the development of AS and thus determining whether it would be a relevant therapeutic target.