

Discipline : Biologie-Santé (Chimie et Biologie appliquées à la Santé et Bien-être)

Sujet : Influence des protéines Epac sur le phénotype des fibroblastes atriaux humains en culture primaire – Implication dans la fibrillation atriale

Acronyme : FEPAC (Fibroblast phenotypic remodeling in atrial fibrillation : role of EPAC protein)

Mots clés : Fibrillation atriale, fibrose, fibroblastes, humain, protéines Epac

Direction de thèse : SALLÉ Laurent

Unité de recherche : UR 4650 PSIR « Physiopathologie et Stratégies d'Imagerie du Remodelage cardiovasculaire »

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : [laurent.salle@unicaen.fr](mailto:laurent.salle@unicaen.fr)

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Elle touche 1 à 2 % de la population mondiale et représente un enjeu majeur de santé publique car elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et d'insuffisance cardiaque. Les traitements reposent sur des médicaments visant à corriger le rythme cardiaque ou sur des interventions invasives consistant à détruire certaines zones du cœur responsables de l'arythmie. Toutefois, ces approches ne sont pas toujours efficaces, peuvent entraîner des effets indésirables ou ne peuvent pas être proposées à tous les patients. Il est donc essentiel de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la FA afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées et mieux tolérées.

Ce projet s'intéresse plus particulièrement au rôle des protéines Epac présentes dans différents types cellulaires cardiaques. Elles sont exprimées dans les cardiomyocytes qui assurent la contraction, mais aussi dans les fibroblastes, des cellules de soutien participant à la structure du tissu. En FA, les fibroblastes produisent du collagène en excès, entraînant une fibrose qui rigidifie les oreillettes et perturbe leur fonctionnement normal, favorisant ainsi le maintien de l'arythmie.

Des travaux, notamment au sein de notre laboratoire, ont montré que les protéines Epac jouaient un rôle dans le dysfonctionnement des cardiomyocytes atriaux. En revanche, leur implication dans la fibrose atriale reste mal connue. La majorité des études existantes repose sur des modèles qui ne reflètent pas toujours fidèlement la réalité de la pathologie humaine. L'originalité de ce projet réside dans l'utilisation de fibroblastes atriaux humains natifs qui seront cultivées en laboratoire et soumises à une activation ou une inhibition des protéines Epac afin d'analyser l'évolution de marqueurs associés à la fibrose. Ce travail permettra d'évaluer le potentiel des protéines Epac comme nouvelle cible thérapeutique dans la FA.

This PhD project aims to improve our understanding of the biological mechanisms involved in atrial fibrillation (AF), the most common cardiac arrhythmia, which affects 1–2% of the global population and increases the risk of stroke and heart failure. Current treatments rely either on drugs designed to restore or control heart rhythm, or on invasive procedures that disrupt specific regions of the heart responsible for the arrhythmia. However, these approaches have major limitations, including side effects, variable efficacy, and limited suitability for some patients. Therefore, a better understanding of AF mechanisms is essential for the development of new, more targeted and better-tolerated therapeutic strategies.

This project focuses on the role of Epac proteins, which are expressed in several cardiac cell types. They are present in cardiomyocytes, responsible for heart contraction, as well as in fibroblasts, support cells that contribute to cardiac tissue structure. In AF, fibroblasts undergo functional changes and produce excessive collagen, leading to fibrosis. This fibrotic tissue accumulation stiffens the atria, alters their normal function, and promotes arrhythmia persistence.

Previous studies, including work from our laboratory, have shown that Epac proteins contribute to atrial cardiomyocyte dysfunction. However, their role in atrial fibrosis remains poorly understood. Most

existing studies rely on animal models or cell lines that do not fully reflect the human condition. The originality of this project lies in the use of native human atrial fibroblasts. These cells will be cultured in vitro and subjected to Epac activation or inhibition to analyze changes in fibrosis-associated markers. This work will help determine whether Epac proteins could represent a novel therapeutic target for improving atrial fibrillation management.