

**PROPOSITION SUJETS DE THESES**

**CONTRATS DOCTORAUX**

**2019-2022**

**Appel ciblé (merci de cocher la case correspondante):**

**Contrat doctoral ministériel ED 536**

**Contrat doctoral ministériel ED 537**

**Contrat doctoral fléché FR Agorantic**

*(Utiliser la fiche type transmise par la SFR Tersys pour le contrat doctoral fléché SFR Tersys)*

-----  
**Directeur de thèse :** Cyril REBOUL

**Co-directeur (obligatoire pour la FR Agorantic):** Guillaume WALTHER

**Co-encadrant:** Gregory MEYER/Florence COSTE

**Correspondant :**

Nom: REBOUL                      Prénom : Cyril

Mail : cyril.reboul@univ-avignon.fr    Téléphone : +33(0)490162946

**Titre en français :** Impact de l'hyperglycémie sur la production de ROS par les mitochondries cardiomyocytaires : conséquences sur la fonction vasculaire coronaire et cardioprotection par l'exercice.

**Titre en anglais :** Impact of hyperglycemia-related cardiomyocytes mitochondrial ROS production on coronary artery function. A new target of exercise-induced cardioprotection.

**Mots-clés :** Hyperglycémie, stress oxydant, cœur, coronaire, vasculaire, cardioprotection, mitochondrie

**Co tutelle :** ~~Oui~~ - Non

Pays : France

**Profil du candidat :** Le/la candidat(e) hautement motivé(e) et curieux(se), devra montrer des aptitudes à mener un travail au sein d'une équipe de recherche. Le/la candidat(e) devra avoir des bases théoriques solides en physiologie cardiovasculaire et en biologie cellulaire. Il/elle devra avoir des compétences en physiologie expérimentale (expérimentation animale, travail sur organes isolés) et des bases en biochimie (western blot, immunofluorescence). Des compétences en culture cellulaire seront appréciées.

**Présentation détaillée du sujet:**

L'hyperglycémie semble pouvoir participer, indépendamment d'autres facteurs, à l'apparition de dysfonctions cardiaques et vasculaires (Malik et al., 2019 Circulation ; Loader et al., 2017 ATVB ; Loader et al., 2018 Obesity Rev). Néanmoins, les mécanismes sous-jacents des incohérences fonctionnelles cardiovasculaires ne sont pas élucidés. L'hyperglycémie aigue semble notamment pouvoir être à l'origine de dysfonctions mitochondriales notamment caractérisées par une fragmentation et une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (mtROS) (Abuarab et al., Sci Signal 2017). Ce phénomène pourrait en partie être expliqué par un phénomène de modulation de la S-nitrosylation de certaines cibles protéiques (Akhtar et al., Nat com 2016). L'hyperglycémie pourrait donc être à l'origine d'une altération de l'équilibre redox myocardique contribuant à expliquer les altérations fonctionnelles cardiomyocytaires. Bien que la bio-communication entre les myocytes cardiaques et les cellules de l'endothélium coronaire joue un rôle clé dans la sensibilité du cœur à un stress (Farah et al 2017 JMCC), l'impact de la production excessive de mtROS au cours de l'hyperglycémie sur la fonction artérielle coronaire demeure méconnu. Notre hypothèse serait donc que les effets délétères de l'hyperglycémie sur l'état fonctionnel des mitochondries pourraient contribuer à expliquer les dysfonctions cardiaques et vasculaires coronaires au cours d'un stress physiologique ou pathologique. L'objectif de ce travail sera donc notamment d'évaluer comment la bio-communication entre endothélium coronaire et cardiomyocytes contribue à l'apparition d'une dysfonction cardiaque au cours de l'hyperglycémie. Par ailleurs, étant donné les effets cardioprotecteurs de l'exercice physique, bien décrit notamment par notre équipe (Farah et al., BRC 2013 ; Farah et al., JMCC 2016), et sa capacité à moduler, limiter la production de mtROS au cours d'un stress, cette stratégie sera utilisée afin de pré-conditionner le cœur et ainsi de moduler sa sensibilité à l'hyperglycémie.

Ce travail sera réalisé à partir d'un modèle animal (rats ou souris) pour évaluer les conséquences d'une hyperglycémie aigue sur la production de mtROS cardiomyocytaires. Il sera également nécessaire d'évaluer l'impact de l'hyperglycémie à différentes échelles *ex-vivo*: mitochondries, myocytes, cœur, cellules endothéliales, coronaires mais également *in-vivo* (Imagerie cardiaque, perfusion microvasculaire par imagerie Laser Speckle Contrast Imaging).

Afin de comprendre l'impact de ce stress hyperglycémique sur la physiologie cardiaque et vasculaire, la production de mtROS et l'état fonctionnel des mitochondries (sensibilité au calcium, fragmentation) seront étudiés. Des stratégies de pré-conditionnement cardiaque, tels que l'activité physique et/ou l'utilisation de composés permettant de cibler la mitochondrie, seront utilisées afin de potentiellement limiter les effets délétères suspectés de l'hyperglycémie. Les voies de signalisation potentiellement impliquées seront décortiquées. En perspective, une approche visant à induire une hyperglycémie chronique pourra également être envisagée, afin de déterminer si les mécanismes mis en jeu sont identiques à ceux d'une hyperglycémie aigue.

**Domaine / Thématique:** BIOLOGIE SANTE / Physiologie cardiovasculaire / Physiologie de l'exercice

**Objectif :** Ce travail, qui fait suite à d'autres travaux de l'équipe sur les effets vasculaires de l'hyperglycémie (Loader et al., ATVB 2017), la cardioprotection dans un contexte de diabète (Kleindienst et al., Basic Res Cardiol 2016) et sur les liens étroits entre endothélium coronaire et cardiomyocytes dans la cardioprotection (Farah et al., JMCC 2017), participera à la compréhension des effets délétères de l'hyperglycémie aigue et transitoire dans l'apparition de troubles fonctionnels cardiaques et vasculaires. La mise en évidence de nouveaux mécanismes physiopathologiques nous permettra de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques et de comprendre comment la récurrence de stress hyperglycémiques aigus peut engendrer *in fine* des perturbations cardiovasculaires chroniques.

**Contexte et enjeux :** Une étude importante basée sur le suivi de 120.000 personnes pendant 30 ans a permis de montrer une relation entre la prise régulière de boissons sucrées et le risque de mortalité cardiovasculaire. Cette étude vient d'être publiée dans la revue Circulation (Malik et al., Circulation 2019). Pourtant, à ce jour, les mécanismes cellulaires sous-jacents aux effets délétères d'un stress hyperglycémique demeurent mal compris. L'objectif de ce travail sera donc d'identifier de potentiels nouveaux mécanismes afin de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques.

**Méthode :** Ce travail, en se basant sur les compétences propres au laboratoire mais aussi sur celles propres à la plateforme 3A (Avignon Université/INRA), permettra à l'étudiant d'acquérir un large éventail de compétences en physiologie cardiovasculaire : imagerie cardiaque et/ou vasculaire chez le rongeur, organes isolés (cœur, coronaire), cardiomyocytes isolés, biochimie (western blot, ELISA), immunohistochimie, microscopie confocale, culture cellulaire (cellules endothéliales) et méthodes d'études de la mitochondrie et des ROS.

**Références bibliographiques :** (les membres de l'équipe d'accueil impliqués sont soulignés)

**The continuums of impairment in vascular reactivity across the spectrum of cardiometabolic health: a systematic review and network meta-analysis.** J. Loader, C. Khouri, G. Walther, M. Roustit. *Obesity Reviews*. 2019;1-15.

**Effects of Sugar-Sweetened Beverage Consumption on Microvascular and Macrovascular Function in a Healthy Population.** Loader J, Meziat C, Watts R, Lorenzen C, Sigauco-Roussel D, Stewart S, Reboul C, Meyer G, Walther G. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Jun;37(6):1250-1260. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308010. Epub 2017 Apr 13.

**Exercise does not activate the  $\beta_3$  adrenergic receptor-eNOS pathway, but reduces inducible NOS expression to protect the heart of obese diabetic mice.** Kleindienst A, Battault S, Belaidi E, Tanguy S, Rosselin M, Boulghobra D, Meyer G, Gayraud S, Walther G, Geny B, Durand G, Cazorla O, Reboul C. *Basic Res Cardiol*. 2016 Jul;111(4):40. doi: 10.1007/s00395-016-0559-0. Epub 2016 May 10.

**Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training.** Farah C, Nascimento A, Bolea G, Meyer G, Gayraud S, Lacampagne A, Cazorla O, Reboul C. *J Mol Cell Cardiol*. 2017 Jan;102:26-30. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.11.008. Epub 2016 Nov 17.

**Exercise-induced cardioprotection: a role for eNOS uncoupling and NO metabolites.** Farah C, Kleindienst A, Bolea G, Meyer G, Gayraud S, Geny B, Obert P, Cazorla O, Tanguy S, Reboul C. *Basic Res Cardiol*. 2013 Nov;108(6):389. doi: 10.1007/s00395-013-0389-2. Epub 2013 Oct 9.

**Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults.** Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, Hu FB. *Circulation*. 2019 Mar 18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401. [Epub ahead of print]

**Elevated glucose and oligomeric  $\beta$ -amyloid disrupt synapses via a common pathway of aberrant protein S-nitrosylation.** Akhtar MW, Sanz-Blasco S, Dolatabadi N, Parker J, Chon K, Lee MS, Soussou W, McKercher SR, Ambasadhan R, Nakamura T, Lipton SA. *Nat Commun*. 2016 Jan 8;7:10242. doi: 10.1038/ncomms10242.

**High glucose-induced ROS activates TRPM2 to trigger lysosomal membrane permeabilization and Zn<sup>2+</sup>-mediated mitochondrial fission.** Abuarab N, Munsey TS, Jiang LH, Li J, Sivaprasadarao A. *Sci Signal*. 2017 Aug 1;10(490). pii: eaal4161. doi: 10.1126/scisignal.aal4161.