



Impact de la carbamylation du collagène sur la modulation phénotypique des cellules musculaires lisses : rôle dans le développement de pathologies cardiovasculaires (Projet CARBAVASC)

Durée du contrat : 36 mois (du 01/10/2022 au 30/09/2025)

Unité de recherche : UMR CNRS/URCA 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDyC) - Reims

Thématique de l'équipe d'accueil (Equipe "Vieillesse matriciel et remodelage vasculaire") :

Notre équipe s'intéresse aux processus de vieillissement des protéines matricielles vasculaires (en particulier collagène et élastine) dans le cadre de différentes maladies chroniques (diabète, insuffisance rénale chronique) et plus particulièrement à l'impact des modifications post-traductionnelles non enzymatiques (comme glycation et carbamylation) sur les propriétés structurales et fonctionnelles des protéines matricielles.

Directeurs de thèse :

Dr. Stéphane JAISSON et Pr. Philippe GILLERY

UMR CNRS 7369 MEDyC
Laboratoire de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire
UFR de Médecine
51 Rue Cognacq-Jay
51095 REIMS Cedex

Tel : 03.26.91.83.00. / 03.26.78.39.52.

Mail : sjaisson@chu-reims.fr / pgillery@chu-reims.fr

Résumé du projet de thèse :

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité à travers le monde selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces pathologies constituent un problème majeur de santé publique et la compréhension des mécanismes participant à leur développement ainsi que la recherche de nouvelles approches thérapeutiques sont au centre des préoccupations. Parmi les nouvelles pistes permettant de mieux comprendre ces mécanismes, le phénomène de vieillissement moléculaire des protéines a été identifié depuis plusieurs années comme pouvant jouer un rôle primordial. Ce phénomène est caractérisé par l'ensemble des modifications chimiques, non enzymatiques, que subit une protéine tout au long de sa vie biologique, et qui altèrent progressivement ses propriétés structurales et fonctionnelles. Parmi ces modifications, on retrouve des réactions de glycation, d'oxydation ou de carbamylation. Cette dernière sera étudiée dans le cadre de ce projet. En effet, plusieurs études ont rapporté l'existence d'un lien entre protéines sériques carbamylées et l'apparition de pathologies cardiovasculaires comme l'athérosclérose ou encore la maladie coronarienne. Cette réaction est caractérisée par la fixation irréversible d'un

métabolite issu principalement de la dissociation de l'urée, l'acide isocyanique, sur les groupements aminés des protéines.

Des données obtenues par notre équipe de recherche montrent que les protéines matricielles (collagène et élastine) entrant dans la composition de la paroi vasculaire sont carbamylées et que le taux de carbamylation augmente avec l'âge et dans certains contextes pathologiques comme l'insuffisance rénale chronique, connue pour favoriser cette réaction. Au sein de la paroi vasculaire, les protéines matricielles sont localisées essentiellement au niveau de la média, tunique centrale des vaisseaux, et sont en contact direct avec les cellules musculaires lisses (CML), principal type cellulaire retrouvé au niveau de la média. Au même titre que les cellules endothéliales et les cellules inflammatoires, les CML sont connues pour leur rôle primordial dans le développement des pathologies cardiovasculaires.

En effet, il a été décrit qu'au cours de l'athérosclérose, les CML subissent un changement phénotypique et perdent leur phénotype contractile, essentiel à la fonction vasculaire, au profit d'un phénotype plus migratoire et sécrétoire, voire une dédifférenciation complète vers des phénotypes de type macrophagique ou ostéoblastique. Ce phénomène perturbe grandement l'homéostasie cellulaire au sein de la paroi vasculaire et participe ainsi au processus athérosclérotique. L'objectif principal de ce projet doctoral est de déterminer si la carbamylation du collagène situé dans la média des vaisseaux peut moduler le phénotype des CML en l'orientant vers un phénotype favorisant le développement de pathologies vasculaires. Pour cela, la différenciation phénotypique sera étudiée grâce à la combinaison de plusieurs approches allant des plus courantes comme les techniques de biochimie et biologie moléculaire, d'imagerie ou de cytométrie en flux, aux plus originales comme la microscopie à force atomique. Les résultats obtenus seront confortés par l'utilisation de modèles murins d'athérosclérose. Enfin, une partie de ce projet portera sur l'identification d'un récepteur des protéines carbamylées, encore inconnu à ce jour.

Mots-clés : athérosclérose, carbamylation, cellules musculaires lisses, collagène, maladies cardiovasculaires, vieillissement matriciel et vasculaire

Profil recherché :

Etudiant(e) titulaire d'un Master 2 avec une expérience en laboratoire de recherche ou R&D. Le (la) candidat(e) doit posséder de solides bases scientifiques afin de pouvoir entreprendre les travaux de thèse en faisant preuve d'initiative, de rigueur scientifique et d'autonomie. Une bonne maîtrise de l'anglais scientifique est vivement souhaitée. Une expérience en expérimentation animale ou la volonté de travailler sur modèle animal serait un plus.

Candidature :

Les candidatures devront être effectuées via le site de l'école doctorale "Sciences Fondamentales - Santé" de l'URCA : <https://www.adum.fr/as/ed/page.pl?site=edsfs> jusqu'au 22 juin 2022.