

Offre de thèse financée -ED549 SSBCV

1. Informations administratives et contacts :

Date limite de candidature : **10 Juin 2022**

Début de la thèse : **01 Octobre 2022**

Financement de la Thèse : **Université de Tours – durée 36 mois**

Laboratoire d'accueil : **EA4245 Transplantation, Immunologie, Inflammation**

Faculté de Médecine, 10 boulevard tonnellé, 37032 Tours

Site : <https://ea4245.univ-tours.fr>

Secrétariat : seccdg@univ-tours.fr

Nom du directeur de thèse : **Jean-Michel Halimi (PU-PH)**

Email: halimi@med.univ-tours.fr

Co-encadrant de thèse : **Côme Pasqualin (MCU)**

Email: come.pasqualin@univ-tours.fr

2. Titre de la thèse :

Etude du mécanisme d'action conduisant aux effets thérapeutiques des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : effets directs vs. effet humoral réno-cardiaque

3. Mots-clés :

Interactions réno-cardiaques ; inhibiteurs du SGLT2, couplage excitation- contraction ; cardiomyocytes, cellules rénales, ischémie-reperfusion.

4. Résumé :

Les inhibiteurs du cotransporteur Na⁺-glucose de type 2 SGLT2 (iSGLT2), initialement utilisés comme antidiabétiques, ont récemment démontré leur capacité à réduire la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques (IC) d'environ 30 %, ainsi que le risque d'insuffisance rénale chez les patients à risque. Le mécanisme d'action de ces effets protecteurs n'est pas identifié (1-5). Le cotransporteur SGLT2 est exprimé par les cellules tubulaires proximales rénales, mais pas par les cardiomyocytes. Si le mécanisme pharmacologique à l'origine de ces effets thérapeutiques n'a pas encore été élucidé, il pourrait être dû à une cible secondaire non identifiée des iSGLT2 située dans les cardiomyocytes (« effet off-target ») et/ou être lié à un effet protecteur indirect via une action sur les cellules épithéliales rénales exprimant le SGLT2 (« interaction (cross-talk) réno-cardiaque »). L'objectif de ce travail de thèse sera donc :

- 1) D'explorer l'effet direct des iSGLT2 sur le fonctionnement cardiaque : *ex vivo* à l'échelle de l'organe sur des cœurs isolés-perfusés de rat, puis à l'échelle cellulaire sur les différents effecteurs du couplage excitation-contraction;
- 2) De tester l'existence d'un effet humoral du rein sur le cœur en caractérisant l'effet du sécrétome de cellules épithéliales rénales en culture, traitées ou non par iSGLT2, et soumises à un stress d'ischémie-reperfusion, sur des cardiomyocytes isolés de rat.

5. Thématique, Domaine, Objectifs, Contexte, Méthodes et Résultats attendus

Thématique, domaine et contexte

L'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance cardiaque sont des pathologies associées à une mortalité très élevée, et qui représentent un coût considérable pour l'économie de la santé. Plusieurs essais cliniques récents ont démontré que les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), initialement développés comme antidiabétiques oraux, réduisent d'environ 30 % la morbi-mortalité des patients insuffisants cardiaques et d'environ 40 % la dégradation de la fonction rénale. Ces effets sont indépendants de l'existence d'un diabète chez les patients. Le SGLT2 étant exprimé par les cellules tubulaires proximales rénales mais pas par les cardiomyocytes, le mécanisme moléculaire à l'origine de ces effets thérapeutiques n'a pas été élucidé. Deux hypothèses peuvent être émises :

- 1) un effet direct sur les cardiomyocytes, indépendant de l'effet sur le SGLT2 (effet dit « off-target »),
- 2) un effet initial sur les cellules tubulaires proximales rénales ayant des conséquences sur les cardiomyocytes (effet indirect, via une communication humorale).

Contexte d'encadrement scientifique :

Le projet de thèse exposé ici s'appuie sur les expertises scientifiques et compétences techniques complémentaires du directeur de thèse et du coencadrant, notamment dans les domaines de la néphrologie, de la pharmacologie cardiaque et de l'électrophysiologie, mais également des autres membres de l'équipe (biologie de la cellule épithéliale, étude de la composante inflammatoire et du sécrétome). De plus, les profils d'encadrement permettent un développement translationnel de ce travail (clinique → fondamental → clinique).

Objectifs et Méthodes :

1. Recherche d'une autre cible que SGLT2 (« off-target ») en explorant l'effet direct des iSGLT2 sur le fonctionnement cardiaque en condition basale et en condition de stimulation sympathique. L'effet fonctionnel des iSGLT2 sera d'abord étudié *ex vivo* à l'échelle de l'organe sur des cœurs isolés-perfusés de rat, puis à l'échelle cellulaire (cardiomyocytes), sur les différents effecteurs du couplage excitation-contraction (étude électrophysiologique, étude de la dynamique calcique et des propriétés contractiles).

2. Tester l'existence d'un effet humoral du rein sur le cœur en caractérisant l'effet du sécrétome de cellules épithéliales rénales en culture (RPTEC) traitées ou non par iSGLT2 et soumis à un stress d'ischémie-reperfusion, sur des cardiomyocytes isolés de rat.

Résultats attendus et retombées

Ce travail apportera d'une part, une meilleure connaissance du mécanisme d'action des iSGLT2 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, par l'identification de nouvelles cibles et ainsi une possible optimisation des principes actifs en vue de l'obtention d'une meilleure sélectivité ; d'autre part, un renforcement des connaissances de la physiopathologie de l'IC permettant le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Références

1. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*. 2020.
2. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
3. Muskiet MHA, Heerspink HJL, van Raalte DH. SGLT2 inhibition: a new era in renoprotective medicine? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):569-71.

4. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):27-35.
5. Sarafidis P, Ortiz A, Ferro CJ, Halimi JM, Kreutz R, Mallamaci F, et al. Sodium--glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun. *J Hypertens.* 2021;39(6):1090-7.

6. Profil des candidat(e)s recherché(e)s:

Formation initiale

Master ou équivalent (avec Mention) dans les domaines de la biologie-santé ou des sciences de la vie

Connaissances

Physiologie générale, rénale et circulatoire
Biologie et physiologie cellulaire
Interactions et communications cellulaires
Signalisation cellulaire

Compétences:

Culture cellulaire (normoxie et hypoxie),
Biologie moléculaire des acides nucléiques (extraction d'ARN, RT-qPCR, expression plasmidique, siRNA) et des protéines (western blotting, ELISA)
Electrophysiologie cellulaire (patch clamp),
Microscopie d'épifluorescence ou confocale

Profil:

Rigueur scientifique
Sens de l'organisation
Autonomie
Bonne aptitudes relationnelles et de communications
Aptitudes au travail en équipe
Bon niveau linguistique en anglais
Bonnes aptitudes rédactionnelles