

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2025

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : TESSIER

Prénom : Anne

Section CNU : 86^{ème} section

Grade : PU

HDR : Date de soutenance 2007..... Discipline : Physiologie.....

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

UFR des Sciences de Santé

7 boulevard Jeanne d'Arc 21000 DIJON

E-mail : anne.tessier@u-bourgogne.fr

☎ : 03 80 39 32 25

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

UMR INSERM 1093 CAPS (Cognition, Action et Plasticité Sensorimotrice), Université de Bourgogne, UFR STAPS, directeur d'unité : C. Papaxanthis

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : BASSET

Prénom : Christelle

Section CNU : 87^{ème} section

Grade : MCU

HDR : non ; oui Date de soutenance..... Discipline :

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

UFR des Sciences de Santé

7 boulevard Jeanne d'Arc 21000 DIJON

E-mail : christelle.basset@u-bourgogne.fr

☎ : 03 80 39 32 20

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

UMR INSERM 1093 CAPS (Cognition, Action et Plasticité Sensorimotrice), Université de Bourgogne, UFR STAPS, directeur d'unité : C. Papaxanthis

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

UMR INSERM 1093 Cognition, action et plasticité sensorimotrice, CAPS

- localisation

UFR des Sciences de santé, 7 Bd Jeanne D'arc, BP87900, 21079 DIJON CEDEX

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Directeur : Pr. Anne Prigent-Tessier

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

Co-directeur : Dr Christelle Basset

- adresse courriel du contact scientifique

anne.tessier@u-bourgone.fr

- titre du projet

Dialogue muscle-cerveau : rôle des myokines dans l'amélioration de la santé cérébrovasculaire

- description du projet (2 pages maximum)

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence le lien étroit entre la santé cardiovasculaire et la santé cérébrale. Au niveau cérébral, on sait que la neurotrophine brain-derived neurotrophic factor (BDNF) joue un rôle prépondérant dans la neurogenèse, la plasticité synaptique, l'angiogenèse et exerce des effets neuroprotecteurs [1]. Cela se traduit d'un point de vue fonctionnel, par une amélioration des capacités cognitives comme la mémoire ou encore une amélioration de l'humeur. Une des approches non pharmacologiques essentielles pour augmenter les taux de BDNF dans le cerveau est l'exercice physique (EP). A l'heure actuelle, trois grands mécanismes sont à l'origine de la surproduction cérébrale de BDNF en réponse à l'EP : 1) l'augmentation de l'activité neuronale (voie neuronale), 2) l'élévation du débit sanguin cérébral (voie hémodynamique) et 3) la libération d'exerkines par les tissus périphériques (voie endocrine) [2]. Alors que la voie neuronale a été très étudiée, on a longtemps considéré à tort, que le neurone était la source majeure de BDNF dans le cerveau. Cependant, il est également bien connu que lors de la réalisation d'un EP, l'augmentation du flux sanguin produit des forces de cisaillement (shear stress) exercées par le sang sur la paroi endothéliale des vaisseaux stimulant l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS endothelial nitric oxide synthase) et la production endothéliale de BDNF. Notre laboratoire a ainsi été parmi les premiers à établir que l'endothélium cérébral était une source importante de BDNF, représentant environ 50% du BDNF cérébral. Ainsi afin d'explorer spécifiquement le rôle du BDNF endothélial, nous avons développé un modèle de souris avec une délétion conditionnelle de BDNF au niveau des cellules endothéliales (*BDNF^{ECKO}*). Les résultats de cette approche révèlent que la délétion du BDNF endothélial se traduit par une dysfonction endothéliale cérébrale, aboutissant à un phénotype anxiodépressif et à des altérations de la mémoire de travail. Plus précisément, l'absence de BDNF endothélial réduit la phosphorylation de la eNOS dans les microvaisseaux cérébraux ainsi que la phosphorylation du récepteur spécifique du BDNF endothélial p-TrkB^{Tyr816} (p-Tropomyosin related kinase B^{Tyr816}), diminue la densité synaptique hippocampique et active la microglie pro-inflammatoire sans variation de l'activité neuronale et de la signalisation neuronale dépendante du BDNF. L'ensemble de ces données établit un lien crucial entre la production endothéliale de BDNF et la fonction

cérébrovasculaire [3]. Récemment, un intérêt accru s'est porté sur la voie endocrine à travers le dialogue entre les tissus périphériques et le cerveau, notamment par le biais des muscles squelettiques en contraction, sécrétant dans la circulation sanguine, des molécules appelées myokines. Parmi ces myokines, l'irisine circulante, dérivant du clivage de FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), une glycoprotéine membranaire de type I, a été reconnue comme un régulateur clé de la production cérébrale de BDNF. Dans notre étude la plus récente, nous avons montré que la production d'irisine était corrélée à l'intensité de l'EP, et que les fibres musculaires de type II constituaient la principale source d'irisine lors de la contraction musculaire [4]. Cependant, le mécanisme par lequel l'irisine stimule la synthèse de BDNF au niveau cérébral reste encore inconnu. L'irisine pourrait, en effet, traverser la barrière hématoencéphalique (BHE) et/ou se lier à des récepteurs endothéliaux de type intégrines. Nous avons ainsi démontré, sur des coupes d'hippocampe, que l'irisine communique au niveau cérébral via les récepteurs intégrines $\alpha V\beta 5$, et que le blocage de ces récepteurs inhibe la surproduction hippocampique de BDNF. Par ailleurs, l'irisine semble améliorer la fonction endothéliale en activant la voie de signalisation AMPK/AKT/eNOS/NO. Il est également établi que l'expression et l'activité d'ADAM 10, une enzyme de la famille ADAM (A Disintegrin and Metalloproteinase 10) impliquée dans le clivage de l'irisine, seraient modulées par le BDNF. Dans ce contexte innovant, qui dépasse le paradigme traditionnel centré sur le neurone, l'objectif de cette thèse est de 1) comprendre comment l'irisine améliore la santé cérébrovasculaire, 2) explorer le lien bidirectionnel entre l'irisine et le BDNF. Les expériences seront conduites *in vivo* à la fois chez les souris mâles *BDNF^{ECKO}*, comme modèle de dysfonction endothéliale cérébrale, et des rats WISTAR mâles adultes soumis à différents protocoles d'EP (Modulation de la production de l'irisine en faisant varier l'intensité de l'EP et les types de contractions musculaires) et à des stratégies de blocage de la signalisation irisine-dépendante (Utilisation du cilengitide, antagoniste spécifique de haute affinité pour les intégrines $\alpha V\beta 5$ et de l'etaracizumab, un anticorps bloquant ces intégrines). Dans ces conditions, seront étudiés les expressions tissulaires (musculaires et cérébrales) ainsi que les taux circulants de BDNF et de FNDC5/Irisine, afin de démontrer le lien entre ces deux principaux médiateurs des effets centraux de l'EP. Ce projet pourrait contribuer à une meilleure compréhension des effets de l'EP sur la santé cérébrovasculaire en mettant en lumière le rôle crucial de la dualité d'action de l'irisine et du BDNF. Les résultats pourraient avoir des implications importantes pour le développement de programmes d'exercices ciblés pour des populations souffrant de pathologies liées à une dysfonction endothéliale, telles que l'hypertension artérielle,

l'arthrite, le diabète de type 2 et l'obésité et qui se caractérisent également par une détérioration des performances cognitives.

Références bibliographiques

1. Korte, M. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 92, 8856–8860 (1995).
2. Cefis, M. et al. Front Mol Neurosci 16, 1275924 (2023)
3. Marie C. et al. J Cereb Blood Flow Metab 38, 935-949 (2018)
4. Leger, C. et al. Int J Mol Sci 25, 1213 (2024)

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Le projet sera financé par un financement BQR - Programme Recherche en réseau pour un montant de 4 k€ qui a été réalisé en vue du dépôt d'une demande de financement ANR sur l'étude des mécanismes périphériques de la neuroplasticité ainsi que les crédits récurrents de notre unité de recherche.

- connaissances et compétences requises

La ou le candidat devra maîtriser les techniques suivantes :

Techniques de biologie moléculaire et biochimie : Homogénéisation de tissus, dosages protéiques, Western blot, ELISA, mesure d'activités enzymatiques, RT-qPCR.

Techniques histologiques : Immunomarquage sur coupes de tissus (microscopie optique et à épifluorescence).

Expérimentation animale : Techniques de contention, injection sous-cutanée et intrapéritonéale, prélèvement de tissus.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

L'exercice physique (EP) constitue une approche non pharmacologique clé pour augmenter la production cérébrale de BDNF (brain-derived neurotrophic factor) une neurotrophine jouant un rôle essentiel dans la neurogenèse, la plasticité synaptique, l'angiogenèse, la neuroprotection et du point de vue fonctionnelle dans l'amélioration des capacités cognitives et l'humeur. Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la surproduction cérébrale de BDNF : l'augmentation de l'activité neuronale, l'élévation du débit sanguin cérébral et la libération d'exerkines par les tissus périphériques. Notre laboratoire a été parmi les premiers à établir que l'endothélium cérébral était une source importante de BDNF, représentant environ 50% du BDNF cérébral. Le développement d'un modèle de souris présentant une délétion conditionnelle du BDNF endothélial (*BDNF^{ECKO}*) a également révélé chez ces souris une dysfonction endothéliale cérébrale aboutissant à un phénotype anxiodépressif et des altérations de la mémoire de travail. Récemment, un intérêt accru s'est porté sur l'interaction entre les muscles et le cerveau à travers la sécrétion de myokines dans la circulation sanguine par les muscles en contraction. Parmi ces dernières, l'irisine, dérivée du clivage de FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), une glycoprotéine membranaire de type I, a été identifiée comme un régulateur clé de la production cérébrale de BDNF. Cependant le mécanisme par lequel l'irisine stimule le BDNF reste à déterminer. L'irisine pourrait traverser la barrière hématoencéphalique ou se lier à

des récepteurs endothéliaux de type intégrines $\alpha V\beta 5$. On sait de plus que l'expression et l'activité de l'enzyme de clivage de l'irisine sont modulées par le BDNF. L'objectif de cette thèse est donc d'explorer comment l'irisine améliore la santé cérébrovasculaire et le lien bidirectionnel entre l'irisine et le BDNF. Des expériences in vivo seront menées chez les souris ($BDNF^{ECKO}$) et des rats soumis à différents protocoles d'EP, ainsi qu'à des stratégies de blocage de la signalisation de l'irisine.

Physical exercise (PE) is a key non-pharmacological approach to increase cerebral production of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), a neurotrophin playing an essential role in neurogenesis, synaptic plasticity, angiogenesis, neuroprotection and, from a functional point of view, in improving cognitive abilities and mood. Three main mechanisms are involved in the cerebral overproduction of BDNF: increased neuronal activity, increased cerebral blood flow and exerkine release from peripheral tissues. Our laboratory was among the first to establish that the cerebral endothelium was an important source of BDNF, accounting for around 50% of cerebral BDNF. The development of a mouse model with a conditional deletion of endothelial BDNF ($BDNF^{ECKO}$) also revealed cerebral endothelial dysfunction in these mice, leading to an anxiety-depressive phenotype and impaired working memory. Recently, increased interest has focused on the interaction between muscles and the brain through the secretion of myokines into the bloodstream by contracting muscles. Among the latter, irisin, derived from the cleavage of FNDC5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5), a type I membrane glycoprotein, has been identified as a key regulator of brain BDNF production. However, the mechanism by which irisin stimulates BDNF remains to be determined. Irisin could cross the blood-brain barrier or bind to specific endothelial $\alpha V\beta 5$ integrin receptors. Furthermore, the expression and activity of the irisin-cleaving enzyme are known to be modulated by BDNF. The aim of this thesis is therefore to explore how irisin improves cerebrovascular health and the bidirectional link between irisin and BDNF. In vivo experiments will be conducted in mice ($BDNF^{ECKO}$) and rats subjected to different PE protocols, as well as strategies blocking irisin signaling.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Biologie
Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés :

Dysfonction endothéliale, santé cérébrovasculaire, BDNF, FNDC5/Irisine