

cole 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 : VERGELY

Prénom : Catherine

Section CNU : 86 (Sciences du Médicament)

Grade : PR EX2

HDR : Date de soutenance 15-10-2002 Discipline : Physiopathologie

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Equipe PEC2 (EA7460) — UFR des Sciences de Santé - 7 Bd Jeanne d'Arc – 21 000 Dijon

Tél. : 03 80 39 34 60

Courriel : cvergely@u-bourgogne.fr

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

Physiopathologie et Epidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires (PEC2, EA7460)

Université de Bourgogne-Franche Comté

Directrice : Pr Catherine VERGELY

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

STRUCTURE D'ACCUEIL

Nom et label de l'unité de recherche : Equipe d'Accueil « Physiopathologie et Epidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires (PEC2, EA7460) »

Localisation : UFR des Sciences de Santé – Université de Bourgogne-Franche Comté – 7 Bd Jeanne d'Arc – 21000 Dijon

Nom du directeur de Thèse : Pr. Catherine VERGELY

Adresse courriel du contact scientifique : cvergely@u-bourgogne.fr

TITRE DU PROJET

**INFLUENCE DE LA NUTRITION POSTNATALE SUR L'ORIENTATION PHENOTYPIQUE
DES CARDIOMYOCYTES**

DESCRIPTION DU PROJET

Le cœur, dont les battements sont intimement attachés à la notion de Vie, est un muscle dont la fonction est sous-tendue par des cellules contractiles appelées **cardiomyocytes**. Il est généralement admis que les cardiomyocytes sont des cellules « terminalement différenciées » ce qui implique que leur capacité à proliférer ou à se régénérer en cas d'atteinte est extrêmement limitée. Par conséquent, **le nombre de cardiomyocytes d'un cœur adulte est déterminé dès la prime enfance**, et toute perte de ces cellules, lors d'un infarctus du myocarde ou du développement d'une insuffisance cardiaque, est considérée comme irrémédiable. Ainsi, les événements susceptibles de modifier **le nombre ou la**

fonctionnalité des cardiomyocytes dans des étapes-clefs du développement revêt une importance majeure dans la survenue de maladies cardiaques à l'âge adulte.

Au cours de la gestation, le cœur se développe grâce à la différenciation de cellules progénitrices et à l'importante prolifération de cardiomyocytes fœtaux¹. Après la naissance, l'environnement du nouveau-né change drastiquement, notamment d'un point de vue du taux d'oxygène tissulaire, ce qui favorise alors la hausse d'utilisation des **acides gras plutôt que des glucides comme principale source énergétique au sein du myocarde**. Ce shift métabolique s'accompagne d'un changement dans le développement cardiaque postnatal, car les cardiomyocytes passent d'une croissance hyperplasique vers une **croissance hypertrophique**². Ainsi, chez les mammifères, une courte **fenêtre proliférative des cardiomyocytes** persiste durant les premiers jours de vie postnatale³. Par conséquent, les conditions environnementales, notamment nutritionnelles, au cours de la **période postnatale immédiate** pourraient « conditionner » le nombre de cardiomyocytes présents dans le cœur. En outre, l'utilisation des substrats métaboliques, glucidiques et lipidiques par le cœur joue un rôle majeur sur le statut prolifératif des cardiomyocytes^{4, 5}. Cependant, peu de travaux à ce jour ont exploré **l'influence de la nutrition postnatale sur la capacité des cardiomyocytes à proliférer après la naissance**, et évalué leur sensibilité à des changements d'environnement métabolique.

Au laboratoire PEC2, un modèle de **suralimentation postnatale** (SAPN) chez le rongeur a été développé, qui repose sur la réduction de la taille de la portée à la naissance⁶. Ce modèle conduit à des changements nutritionnels précoces au travers de **l'augmentation de l'accès au lait maternel** dès les premiers jours de vie, menant notamment au développement d'une **surcharge pondérale** ainsi qu'à une **hypertrophie cardiaque précoce**⁷. Ce phénotype touche à la fois les mâles et les femelles, même si certaines différences sont observées selon le sexe des individus (données en cours de publication). A l'âge adulte, les **souris** soumises à une SAPN développent une **intolérance au glucose** associée à une **résistance à l'insuline** mais également une altération de la fonction cardiaque^{8, 9} et une **sensibilité plus importante aux lésions d'ischémie-reperfusion** que des souris témoins¹⁰⁻¹².

Des données récentes de notre laboratoire ont montré que, seulement quelques jours après la naissance, la SAPN entraînait une réduction de la prolifération postnatale des cardiomyocytes dans le **cœur de nouveau-nés**. Ainsi, au moment du sevrage, le cœur des souriceaux présentait un **nombre réduit de cardiomyocytes** (données non publiées). En plus d'être un modèle pertinent et original de syndrome métabolique, le modèle de SAPN altèrerait de façon précoce la composition et la structure cardiaque. Toutefois, nous ne savons pas aujourd'hui par quels mécanismes **le cœur de souris nouveau-nées peut voir sa structure modifiée par les conditions de nutrition postnatale**.

Afin de comprendre l'origine des **altérations cardio-métaboliques observées chez les souris SAPN** adultes, mâles et femelles, notre objectif sera d'étudier les conséquences d'une SAPN sur la prolifération postnatale des **cardiomyocytes de souriceaux à différents âges postnatals**. Nous souhaitons explorer les **mécanismes mis en jeu, notamment d'ordre métabolique**, qui pourraient expliquer ces changements, ce qui nous permettra de déterminer certains candidats susceptibles de ralentir ou d'accroître la fenêtre proliférative des cardiomyocytes.

Les deux objectifs de notre projet seront de :

1. *Etudier l'impact de la SAPN sur la fenêtre proliférative et le nombre de cardiomyocytes chez des souriceaux mâles et femelles à différents âges et explorer les mécanismes métaboliques impliqués.* Pour ce faire, des souris néonatales soumises à une SAPN seront étudiées à différents âges (7, 10 et 24 jours de vie). Après prélèvement du cœur, différents marqueurs de prolifération cellulaire (Ki67, Aurora B kinase) seront étudiés histologiquement pour mettre en évidence la capacité proliférative des

cardiomyocytes. A chaque âge, les cardiomyocytes seront isolés, comptés et une analyse de l'expression de protéines et gènes impliqués dans la prolifération (Ki67, cyclines, ...), l'apoptose cellulaire (Bax, Bcl-2, caspases, ...) ou encore l'hypertrophie (ANF, Myh7, ...) sera réalisée. Une analyse lipidomique sera entreprise à un temps précoce (PN7) sur le plasma, le lait maternel, le tissu cardiaque et les cardiomyocytes isolés, afin de déterminer des candidats métaboliques susceptibles d'influer sur la capacité des cardiomyocytes à proliférer.

2. *Restaurer le taux de prolifération postnatale des cardiomyocytes chez les souris par une intervention nutritionnelle à visée thérapeutique.* Ainsi, Suite à l'analyse lipidomique, les meilleurs candidats métaboliques susceptibles d'allonger ou de raccourcir la fenêtre proliférative seront mis en culture avec des CM postnataux isolés de cœurs de souris. Des analyses de biologie moléculaire et tissulaire permettront d'observer leurs effets sur le nombre et la prolifération des CM mis en culture. Ces premiers travaux permettront par la suite d'envisager une thérapie nutritionnelle sur le long terme, et d'en explorer les effets sur la fonction cardiaque et la sensibilité des cœurs à une ischémie-reperfusion cardiaque, mimant l'infarctus du myocarde, chez des animaux âgés de 6 à 12 mois, âge mature chez la souris, plus cohérent avec celui de l'apparition des MCV chez l'humain.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tan C.M.J. *et al. Fetal Diagn Ther.* 2020;47:373-86 2. Leu M. *et al. Anat Embryol (Berl).* 2001;204:217-24 3. Porrello E.R. *et al. Science.* 2011;331:1078-80 4. Cardoso A.C. *et al. Nat Metab.* 2020;2:167-78 5. Nakano H. *et al. Elife.* 2017;6 6. Habbout A. *et al. J Nutr.* 2013;143:553-62 7. Moreira A.S. *et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:805-10 8. Li N. *et al. Sci Rep.* 2016;6:30817 9. Habbout A. *et al. PLoS One.* 2013;8:e56981 10. Josse M. *et al. Int J Mol Sci.* 2020;21 11. Rigal E. *et al. Mol Nutr Food Res.* 2024;68:e2400136 12. Josse M. *et al. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024:167516

FINANCEMENT DU PROJET

Le projet sera financé sur les crédits récurrents de l'équipe (Ministériels). Ce projet est intégré dans deux projets de recherche. L'un, déposé à l'ANR en 2024 a été classé en liste complémentaire et sera resoumis cette année 2025 (montant total de 550 k€) Un second projet sera soumis à la Fédération Française de Cardiologie (montant total de 50 k€).

CONNAISSANCES ET COMPETENCES REQUISES

Les connaissances suivantes sont **requis** :

- Physiologie, physiopathologie du système cardiovasculaire

Les compétences techniques suivantes sont **souhaitées** :

- Biochimie, PCR, Western Blot
- Expérience préalable de l'expérimentation animale : intérêt pour la chirurgie du petit animal

Les qualités suivantes seront **appréciées** :

- Maîtrise correcte du français et/ou de l'anglais, oral et écrit
- Capacités d'organisation du travail, autonomie, ponctualité, sérieux, rigueur expérimentale
- Sens du travail en équipe

RESUME/ABSTRACT

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

  Le cœur, est un muscle composé de cellules contractiles appelées cardiomyocytes. Ces cellules, considérées comme "terminalement différenciées", ont une capacité limitée à se régénérer après une lésion. Ainsi, le nombre de cardiomyocytes dans un cœur adulte est déterminé dès les premières étapes de la vie, rendant toute perte de ces cellules, comme lors d'un infarctus, irrémédiable.

Pendant la gestation, le cœur se développe grâce à la prolifération de cardiomyocytes fœtaux. Après la naissance, le changement d'environnement, notamment le taux d'oxygène, favorise l'utilisation

des acides gras comme principale source d'énergie, entraînant un passage de la croissance hyperplasique à hypertrophique des cardiomyocytes. Une courte période de prolifération des cardiomyocytes persiste après la naissance, influencée par les conditions environnementales et nutritionnelles.

Le laboratoire PEC2 a développé un modèle de suralimentation postnatale (SAPN) chez les rongeurs, où la réduction de la taille de la portée augmente l'accès au lait maternel, conduisant à une surcharge pondérale et une hypertrophie cardiaque précoce. À l'âge adulte, ces souris développent une intolérance au glucose, une résistance à l'insuline et une altération de la fonction cardiaque.

Nos données récentes montrent que la SAPN réduit également la prolifération postnatale des cardiomyocytes, diminuant leur nombre au sevrage. Ce modèle altère précocement la structure cardiaque, mais les mécanismes restent inconnus.

Pour comprendre ces altérations, ce projet de Thèse vise à étudier l'impact de la SAPN sur la prolifération des cardiomyocytes à différents âges postnatals et à explorer les mécanismes métaboliques impliqués. L'objectif est également de restaurer la prolifération des cardiomyocytes par une intervention nutritionnelle thérapeutique.



The heart, is a muscle composed of contractile cells called cardiomyocytes. These cells, considered "terminally differentiated," have limited ability to regenerate after injury. The number of cardiomyocytes in an adult heart is determined in early childhood, making any loss of these cells, such as during a myocardial infarction, irreversible.

During gestation, the heart develops through the proliferation of fetal cardiomyocytes. After birth, changes in the environment, particularly oxygen levels, favor the use of fatty acids as the primary energy source, leading to a shift from hyperplastic to hypertrophic growth of cardiomyocytes. A short period of cardiomyocyte proliferation persists postnatally, influenced by environmental and nutritional conditions.

The PEC2 laboratory has developed a postnatal overfeeding (PNOF) model in rodents, where reducing litter size increases access to maternal milk, leading to early weight gain and cardiac hypertrophy. In adulthood, these mice develop glucose intolerance, insulin resistance, and impaired cardiac function.

Recent data show that SAPN also reduces postnatal proliferation of cardiomyocytes, decreasing their number at weaning. This model alters cardiac structure early on, but the mechanisms remain unknown.

To understand these alterations, the PhD project aims to study the impact of SAPN on cardiomyocyte proliferation at different postnatal ages and explore the metabolic mechanisms involved. The goal is also to restore cardiomyocyte proliferation through therapeutic nutritional intervention.

DOMAINE DE COMPETENCE :

Biologie
Santé, médecine humaine, vétérinaire

MOTS CLES :

Cardiologie
Nutrition postnatale
Métabolisme
Cardiomyocytes
Prolifération
Hypertrophie