

PROPOSITION DE CONTRAT DOCTORAL 2019-2022

L'équipe « Approche translationnelle des lésions épithéliales et de leur réparation » dirigée par le Pr. Vincent SAPIN et le Dr. Loïc BLANCHON (HDR) dispose d'un financement doctoral pour une période de 3 ans (à partir du 1^{er} Octobre 2019).

Notre équipe appartient au laboratoire GReD (INSERM U1103 UMR CNRS 6293 Université Clermont Auvergne) localisé géographiquement au sein de l'UFR Médecine et des Professions Paramédicales situé au 28 place Henri Dunant à Clermont-Ferrand (<https://www.gred-clermont.fr/>).

Ce financement, géré par l'Université Clermont Auvergne vous permettra d'intégrer notre équipe pour travailler sur la sphère oculaire chez l'homme. Vous trouverez ci-dessous le détail du sujet proposé (encadré) et quelques informations sur l'équipe. Cette thèse sera encadrée à 50% par le Pr Sapin et 50% par le Dr Blanchon.

Les candidatures sont à faire parvenir par mail avant le 21 septembre 2019 aux 2 adresses suivantes : vincent.sapin@uca.fr et loic.blanchon@uca.fr. Chaque candidature devra être composée de votre C.V., d'une lettre de motivation et d'un relevé des notes obtenues en Master 2 et indiquant clairement votre classement dans la promotion. Après une première sélection sur dossier, si ce dernier est retenu, vous serez convoqué par la commission de sélection de l'Ecole Doctorale « Sciences de la vie, Santé, Agronomie, Environnement » de Clermont-Ferrand à la fin du mois de septembre 2019 pour une prise effective du poste au 1^{er} Octobre 2019

Sujet de la thèse d'Université: Etude du récepteur RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) dans la physiopathologie du syndrome de l'œil sec.

RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) est un récepteur transmembranaire capable de capter des messages extracellulaires dit « alarmines » pour induire de nombreux processus physiopathologiques. Le travail mené depuis 3 ans par l'équipe a permis de confirmer l'expression de RAGE au sein de la partie antérieure de l'œil et plus particulièrement dans la cornée. De plus, nous avons démontré l'implication de ce récepteur dans la cicatrisation de l'épithélium cornéen en activant la cascade de signalisation intracellulaire NF- κ B et en promouvant la migration cellulaire et ce de manière ligand dépendante. A côté de ses propriétés pro-cicatrisantes, il est d'ores et déjà bien établi que le « signal RAGE » est aussi impliqué dans le déclenchement et le contrôle de processus pro-inflammatoires; et en particulier dans l'inflammation stérile. Cette dernière propriété constitue actuellement le cœur des études amorcées récemment au sein de l'équipe, en se focalisant tout d'abord sur la physiopathologie du kératocône (travail conduit par deux internes d'ophtalmologie dans le cadre d'un Master 2) mais aussi sur le syndrome de l'œil sec.

Aujourd'hui, aucune étude n'a fait le lien entre ce récepteur RAGE et le syndrome de l'œil sec bien que son caractère inflammatoire et la dérégulation de l'expression de certains gènes/protéines aient déjà été clairement établis. Le projet de thèse se décomposera en 3 parties:

~ l'expression du récepteur RAGE et de ses ligands, au niveau des ARNm et des protéines, sera tout d'abord caractérisée et quantifiée entre des cellules provenant de cellules d'empreintes conjonctivales de patients sains et de patients présentant un syndrome d'œil sec (RT-qPCR, Western-blot, tests Elisa, immunofluorescence). Cette première partie sera complétée par la quantification au sein des larmes de la forme soluble du récepteur RAGE, de ses ligands mais aussi des principales cytokines pro-inflammatoires en lien avec la pathologie. Enfin, l'expression de RAGE et de certains de ces ligands intracellulaires (comme HMGB1) sera aussi étudié au sein des glandes de Meibomius dont le dysfonctionnement a clairement été relié à cette pathologie.

~ en parallèle, des modèles cellulaires (cellules primaires et/ou lignées) d'œil sec (basés sur la modification de l'osmolarité du milieu de culture par exemple), seront utilisés pour tester la variation de l'expression de RAGE, de ses ligands et de leur libération dans le milieu sous l'influence de ces modifications de conditions de culture. Ils permettront aussi de tester l'activation des cascades de signalisation cellulaire dépendante de RAGE et de son activation (RT-qPCR, Western-blot, Elisa). L'ensemble de ces études seront aussi conduites parallèlement en utilisant des inhibiteurs de la voie RAGE.

~ enfin, à partir de ces modèles cellulaires d'œil sec, les résultats obtenus à l'issue d'un RNA-seq après modulation expérimental du signal RAGE permettront de se concentrer sur la régulation/dérégulation de l'expression de gènes codant pour des protéines déjà connues ou non comme impliquées dans la survenue et la gravité de cette pathologie. Tout d'abord, une attention toute particulière se portera sur les gènes codants pour les mucines, les galectines et la clusterine (protéines faisant parties intégrantes des larmes et permettant d'en contrôler l'homéostasie et l'évaporation) mais aussi sur les gènes codant pour les superoxydes dismutases dont les protéines ont des fonctions anti-oxydantes (hypothèse du statut oxydant dans le cadre de l'œil sec). Ce crible à grande échelle devrait permettre la découverte d'autres gènes différentiellement exprimés en situation pathologique et ainsi ouvrir la voie à la mise en évidence de nouveaux acteurs potentiellement impliqués dans le syndrome de l'œil sec en lien direct avec le récepteur RAGE.

A] Liste des thèses dirigées par les co-directeurs de thèse de 2013 à 2017

* *Damien BOUVIER* / Université d'Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand / Sujet : Aquaporines et membranes fœtales: régulation par l'insuline et implications au cours du diabète gestationnel / Septembre 2010 → Septembre 2014.

* *Aurélié COMPTOUR* / Université d'Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand / Sujet : Rétinoïdes et membranes amniotiques : utilisation en physiopathologie cornéenne / Septembre 2012 → Septembre 2015 /

* *Marion ROUZAIRE* / Université d'Auvergne, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand / Sujet : Fonctions des rétinoïdes dans les membranes fœtales humaines : action pro-cicatrisante médiée par LOXL4 / Septembre 2012 → Septembre 2015 /

* *Christelle GROSS* / UCA, UFR Médecine et Professions Paramédicales, Clermont-Ferrand / Sujet : RAGE et Cicatrisation Cornéenne / Septembre 2015 → 2018.

* *Marilyne LAVERGNE* / UCA, UFR Médecine et Professions Paramédicales, Clermont-Ferrand / Sujet : Inflammasome et membranes fœtales / Septembre 2016 → 2019 (en cours).

* *Helena CHOLTUS* / UCA, UFR Médecine et Professions Paramédicales, Clermont-Ferrand / Sujet : Récepteur RAGE et physiopathologie de la rupture des membranes fœtales / Septembre 2018 → 2021 (en cours).

B] Devenir des anciens étudiants mentionnés ci-dessus

* *Damien BOUVIER* : Maître de Conférence-Praticien Hospitalier de Biochimie et Biologie Moléculaire à l'Université Clermont-Auvergne et le CHU de Clermont-Ferrand.

* *Aurélié COMPTOUR*: Attachée de Recherche Clinique au CHU de Clermont-Ferrand.

* *Marion ROUZAIRE* : Attachée de Recherche Clinique au CHU de Clermont-Ferrand.

* *Christelle GROSS* : Stage Postdoctoral.

C] Contrats obtenus pendant la période 2013 à 2019

* 2013-2017 : ANR / Projet TAURA / Financement : 99 k€ / Sujet : Approche translationnelle de la voie RAGE au cours du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) : implications physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques / Co-investigateur.

* 2013-2016 : Fondation Cœur & Artères / Financement : 30 k€ / Sujet : Aquaporines et membranes fœtales chez la parturiente diabétique : anomalies d'expression et régulation par l'insuline / Investigateur Principal

* 2015-2018 : Convention de recherche avec le laboratoire pharmaceutique Thea / Financement : 165 k€ / Sujet : Rétinoïdes et cicatrisation cornéenne : mise au point de vecteurs galéniques et tests d'efficacité/ Co-investigateur.

* 2015-2019 : Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes/ Financement : 337 k€ / Sujet collaboratif avec le Dr. Alfaidy (CEA Grenoble) : Caractérisation des rôles de NLRP7 dans la placentation normale et tumorale : étude sur le placenta et sur les membranes amniotiques / Co-investigateur.

* 2017-2019 : Région Auvergne Rhône Alpes / Financement : 60 k€ / Sujet collaboratif avec le Pr. Giguère (Université de Laval, Québec) : Identification et validation de biomarqueurs sanguins chez la femme enceinte à visée diagnostic de rupture prématurée de membranes.

* 2019-2022 : Convention de recherche avec le laboratoire pharmaceutique Thea / Financement : 150 k€ / Sujet : Etude du récepteur RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) dans la physiopathologie du syndrome de l'œil sec.

* * * * *