

DOSSIER DE CANDIDATURE

BOURSE DE RECHERCHE PREECLAMPSIE-GSCPE 2023

Candidat : Hélène Collinot

Intitulé du doctorat et école Doctorale :

École Doctorale : BioSPC 562

Département : biologie cellulaire et moléculaire, Physiologie, Physiopathologie (BCMPP)

Titre du projet doctoral :

Caractérisation des modèles murins de prééclampsie STOX1A et STOX1B

Laboratoire d'accueil encadrant et dates de réalisation :

Directeur de thèse : Dr Daniel Vaiman

Laboratoire d'accueil : Institut Cochin, U1016, équipe From Gamete to Birth (FGTB), Paris, France (responsable : Daniel Vaiman)

Collaboration :

Institut Cochin, U1016, Plateforme de l'Imagerie du Vivant (PIV), Paris, France (responsable : Gilles Renault)

Laboratoire de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Institut National de Recherches Agronomiques, Jouy-en Josas, France (INRA, responsable : Jean-Luc Vilotte)

Date de réalisation : Janvier 2021 à Novembre 2024 (en parallèle de l'activité clinique)

Résumé structuré

Contexte :

La prééclampsie, diagnostiquée devant une hypertension artérielle gravidique associée à une protéinurie, peut être responsable de complications maternelles (hématologiques, rénales, hépatiques et neurologiques, voire le décès) et/ou fœtales (retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utéro). Le seul traitement curatif est l'extraction fœtale, entraînant parfois une prématurité. La physiopathologie de la prééclampsie n'est pas entièrement connue, mais une dysfonction placentaire précoce est admise. Cette pathologie semble presque exclusivement humaine. A ce jour, aucun modèle animal ne reproduit l'ensemble de ses caractéristiques.

L'équipe d'accueil « From Gametes To Birth » (FGTB) de l'Institut Cochin a développé des connaissances sur le développement de pathologies placentaires liées à l'expression du facteur transcriptionnel STOX1, premier facteur génétique impliqué dans la prééclampsie de forme familiale. STOX1 existe sous deux isoformes majeures, STOX1A et STOX1B. L'implication de ce gène dans le syndrome prééclampsique a été démontrée au sein de l'équipe par l'étude de cellule trophoblastique (Bewo) surexprimant STOX1 et par l'étude d'un modèle murin de prééclampsie sévère, obtenu par transgénése additive du gène STOX1 humain, surexprimant STOX1A dans le placenta. Les symptômes cliniques (hypertension artérielle, protéinurie, retard de croissance intra-utérin) et radiologique (résistance augmentée des artères utérines) de la prééclampsie y sont reproduit. Il apparait également que le déséquilibre entre les deux isoformes majeurs de STOX1 (STOX1A et STOX1B) pourrait être un mécanisme de la pathogenèse placentaire. Aussi l'analyse des lignées cellulaires surexprimant STOX1 a montré que les effets de la surexpression de STOX1B sont plus marqués que celle de STOX1A. Sa surexpression inhibe la fusion du trophoblaste en syncytiotrophoblaste, étape primordiale de la placentation. Nous supposons qu'un modèle murin surexprimant STOX1B aurait un phénotype plus sévère de prééclampsie que le modèle STOX1A et nous permettra de mieux comprendre la mécanistique de l'équilibre des deux isoformes principales de STOX1.

Objectif :

L'objectif de cette thèse est la caractérisation des modèles murins surexprimant STOX1, afin de mieux comprendre l'implication des deux isoformes de STOX1 (A et B) dans la physiopathologie de la prééclampsie, d'identifier des biomarqueurs précoces et de tester de potentiels traitements, à l'aide d'outils biologiques et d'imagerie innovants.

Méthodes :

Depuis l'initiation du projet en 2022, deux souches de souris transgéniques ont été générées en introduisant dans leur génome l'ORF STOX1B humain sous le contrôle d'un promoteur exprimé de manière ubiquitaire, ainsi que deux autres souches dans lesquelles la protéine STOX1A est absente en utilisant la technique CrispR/Cas9. Pour ces deux modèles « STOX1B », nous réaliserons 1) une caractérisation phénotypique clinique et biologique (mesure de la pression artérielle, protéinurie, concentration plasmatique PIGF, sFlt-1 et sEng, analyses histologiques placentaire, cardiaque et rénale) 2) une analyse de l'expression génique (analyse transcriptomique et protéomique placentaire) 3) une analyse en imagerie (profils dopplers des artères utérines, des artères et veines ombilicales, des artères rénales et des mesures cardiaques maternelles et analyse de l'oxygénation placentaire et cérébrale fœtale par imagerie photoacoustique).