

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **26 janvier 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PAILLARD Mélanie**

Titre des travaux : « *Rôle de la signalisation calcique mitochondriale dans les maladies cardiométaboliques* »

Résumé



Au cours des dix dernières années, mon thème de recherche a porté sur l'étude des mécanismes de la mort du cardiomyocyte au cours de l'ischémie-reperfusion, afin de développer de nouvelles stratégies de cardioprotection. Lors de ma thèse dans le laboratoire de Michel Ovize (U1060-Lyon, France), mon travail a permis de mieux comprendre le rôle de certaines fonctions mitochondriales dans ces phénomènes. Lors de mon post-doctorat (Gyuri Hajnoczky, MitoCare, Philadelphie), j'ai décidé d'aller un pas plus loin en ciblant les interactions réticulum-mitochondries et plus précisément le rôle de MICU1, un régulateur de l'uniport calcique mitochondriale en conditions physiopathologiques. L'accomplissement de mon post-doctorat combiné aux compétences en imagerie et en analyse calciques que j'ai acquises m'ont permis de devenir chargée de recherche Inserm au sein du laboratoire CarMeN-équipe IRIS dans le but de poursuivre une recherche translationnelle pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant la mitochondrie et les flux calciques dans les maladies cardiovasculaires (infarctus myocardique, AVC, cardiomyopathie diabétique).

Récemment, j'ai démontré que la réduction de la concentration calcique mitochondriale, suite à une diminution du transfert de Ca^{2+} du réticulum vers la mitochondrie, jouait un rôle initiateur précoce mais réversible dans l'altération de la bioénergétique mitochondriale cardiaque qui participe à la mise en place de la dysfonction contractile au cours de la cardiopathie diabétique (Dia et al, Basic Res Cardiol 2020).

Mon projet de recherche a donc pour but de rétablir la concentration calcique mitochondriale en ciblant l'uniport, responsable de l'entrée de Ca^{2+} dans la mitochondrie, plus précisément au niveau de l'interaction du régulateur MICU1 avec le pore MCU, dans un contexte physiopathologie de surcharge calcique mitochondriale (infarctus du myocarde, AVC) ou de délétion en Ca^{2+} mitochondriale (cardiopathie diabétique, insuffisance cardiaque).

D'une part, lors d'une surcharge calcique mitochondriale contribuant à la mort cellulaire, comme dans l'infarctus du myocarde, nous déterminerons les mécanismes moléculaires

contrôlant l'interaction MICU1-MCU au cours de l'ischémie-reperfusion afin de mimer la régulation de MCU par MICU1 comme stratégie thérapeutique (ANR JCJC MitoCare 2021).

En parallèle, grâce à une cohorte de patients suivis après infarctus du myocarde, nous caractériserons au niveau clinique le phénotype inflammatoire et calcique des cellules périphériques mononucléaires du sang (PBMC) que nous corrèlerons aux données cliniques des patients, afin d'identifier des marqueurs cellulaires complémentaires des marqueurs plasmatiques. L'optimisation de nouveaux groupes de marqueurs de la sévérité de l'atteinte myocardique et de la réponse aux traitements s'inscrit dans une stratégie à plus long terme de développement de médecine personnalisée pour les patients atteints de maladies cardio-vasculaires (Fondation de l'Avenir).

D'autre part, dans un contexte de réduction du Ca^{2+} mitochondrial et donc de la bioénergétique, et face à la prévalence croissante du diabète de type 2 (DT2) de nos jours et son fort impact sur les maladies ischémiques, nous souhaitons mieux connaître les mécanismes conduisant au développement de la cardiopathie diabétique afin d'essayer de déterminer des cibles thérapeutiques adaptées qui permettraient de limiter le développement de la cardiopathie diabétique et son évolution vers l'insuffisance cardiaque. Dans ce but, nous combinerons : 1) une étude pré-clinique sur un modèle murin de DT2 avec une approche thérapeutique d'activation de l'uniport calcique mitochondrial (Fondation de France) ; et 2) une étude clinique de l'effet du DT2 chez des patients admis pour pontage aorto-coronarien afin de comprendre le rôle du couplage calcique entre réticulum et mitochondries dans la cardiopathie diabétique humaine pour mieux appréhender les mécanismes moléculaires du DT2 dans le cœur humain (demande ANR PRCI 2023, en attente de résultat). Cette recherche translationnelle permettra ainsi de valider ou améliorer notre modèle murin de cardiopathie diabétique et de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la cardiopathie diabétique.