

---

# Mécanotransduction valvulaire par la sérotonine et le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> dans un environnement 2D statiques et 3D dynamiques

DIRECTEUR DE THESE : DOMINIQUE VAUTIER ET LAURENT MONASSIER  
CRBS, 1 RUE EUGÈNE BOECKEL, 67085 STRASBOURG  
TEL : 03 68 85 33 74 ; E-MAIL : [VAUTIER@UNISTRA.FR](mailto:VAUTIER@UNISTRA.FR)

## Contexte

Les valves cardiaques sont soumises à des contraintes mécaniques majeures en compression torsion et cisaillement tout au long du cycle cardiaque et ce de manière répétée près de 4 milliards de fois au cours d'une vie. Le maintien de l'intégrité du tissu nécessite une adaptation locale mécanique en lien avec les informations perçues par les feuillets par voie nerveuse et surtout humorale. Dans ce cadre la plaquette et son contenu en sérotonine (5-HT) exerce une fonction homéostatique majeure. Dans des conditions statiques de matrices de culture à duretés variables, nous avons pu montrer que la stimulation qu'elle exerce sur le récepteur 5-HT<sub>2B</sub> (R5-HT<sub>2B</sub>) modifie la façon dont la cellule valvulaire interstitielle perçoit son environnement mécanique via la régulation de la voie de mécanotransduction Hippo [1]. Si cette réponse semble physiologique pour cicatrifier, réparer, nous avons démontré que ce récepteur activé chroniquement est à l'origine des valvulopathies médicamenteuses [2].

## Objectifs de la thèse

Cette thèse a pour objectifs : (1) de décrypter la voie de couplage empruntée par le R5-HT<sub>2B</sub> pour réguler la voie Hippo dans des lignées modèles et dans les cellules valvulaires interstitielles porcines et humaines, (2) de développer un test biologique de criblage et de caractérisation pharmacologique des agonistes du R5-HT<sub>2B</sub> vis à vis du risque valvulaire, (3) de monter un banc d'essai (bioréacteur) permettant d'étudier ce système en conditions dynamiques à partir d'une impression 3D d'un modèle de valve.

## Résultats attendus

Les résultats attendus sont de 4 ordres : (1) meilleure compréhension des mécanismes de la dégénérescence des valves, (2) criblage automatique de molécules dans le but d'évaluer leur risque valvulaire (possibilité de brevet), (3) découverte de nouvelles cibles pour la protection des valves cardiaques, (4) validation d'un banc d'essai permettant d'étudier les liens entre les différentes contraintes rhéologiques sur les tissus et les facteurs humoraux de régulation.

[1] S. Dupont et al., *Role of YAP/TAZ in mechanotransduction*, Nature **474**, 179 (2011).

[2] C. E. Orton, C. M. R. Lacerda and H. B. MacLea, *Signaling pathways in mitral valve degeneration*, J Vet Cardiol **14**, 7 (2012).

