

Proposition de stage de master IDIL 2024-2025

VERS LA MISE EN PLACE D'UN MODÈLE CELLULAIRE HUMAIN MIMANT LA DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE INDUITE PAR LA VENTILATION MÉCANIQUE

Laboratoire d'accueil : **PhyMedExp - Physiologie et Médecine Expérimentale du Coeur et des Muscles, Montpellier.** <https://www.phymedexp.com>

Encadrement de la thèse : **Stéfan Matécki, PU-PH et Gilles CARNAC, CRHC CNRS**

La ventilation mécanique (VM) est utilisée en unité de soins intensifs pour assurer la respiration des patients incapables d'une ventilation spontanée. Bien que nécessaire et vitale, cette technique entraîne de nombreuses complications pour les patients. Des études menées chez l'homme et l'animal ont mis en évidence une faiblesse de la contraction du diaphragme due à une atrophie, une protéolyse et un stress oxydant dans les fibres musculaires diaphragmatiques suite à la VM. Cette myopathie acquise, appelée dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique (VIDD), est largement répandue dans la population admise en unités de soins intensifs. La problématique de la VIDD réside dans la difficulté du sevrage du respirateur pour les patients, ainsi que dans l'augmentation des frais de soins et les complications respiratoires induites à long terme. À ce jour, les essais cliniques réalisés chez l'homme pour lutter contre la VIDD impliquent essentiellement l'utilisation d'antioxydants avec des résultats peu probants.

Le projet de ce master sera de concevoir un modèle cellulaire diaphragmatique humain de VIDD qui aura comme objectif future de faciliter l'identification de molécules d'intérêts pour ralentir voire traiter cette pathologie. Au cours de ce stage de master nous allons former l'étudiant afin qu'il puisse purifier les cellules souches musculaires à partir de biopsies de diaphragme et de muscle périphérique. Il devra ensuite les cultiver sur un support microstructuré et étirable, afin de produire des fibres musculaires qui seront soumises à des contraintes mécaniques permettant de reproduire le stress imposé au diaphragme par la VM. Il analysera par la suite l'effet de ces contraintes sur la genèse de l'atrophie, la protéolyse et le stress oxydant.

L'objectif est de créer un modèle cellulaire ex vivo de diaphragme humain reproduisant la VIDD, pouvant être utilisé pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette condition. À terme, cette innovation permettrait d'évaluer des stratégies thérapeutiques pour ralentir ou traiter la VIDD et ses complications.

- Jaber, S. *et al.* Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 364–371 (2011).

- Matecki, S. *et al.* Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 9069–9074 (2016).

- Keefe, A. C. *et al.* Muscle stem cells contribute to myofibres in sedentary adult mice. *Nat Commun* 6, 7087 (2015).

- Der Vartanian, A. *et al.* PAX3 Confers Functional Heterogeneity in Skeletal Muscle Stem Cell Responses to Environmental Stress. *Cell Stem Cell* 24, 958-973.e9 (2019).

- Meyer P, Notarnicola C, Meli AC, Matecki S, Hugon G, Salvador J, Khalil M, Féasson L, Cances C, Cottalorda J, Desguerre I, Cuisset JM, Sabouraud P, Lacampagne A, Chevassus H, Rivier F, Carnac G. Skeletal Ryanodine Receptors Are Involved in Impaired Myogenic Differentiation in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12985.

Si vous souhaitez postuler sur ce sujet, adressez un mail à gilles.carnac@inserm.fr

Master 1 internship proposal IDIL 2024-2025

TOWARDS THE ESTABLISHMENT OF A HUMAN CELL MODEL MIMICING DIAPHRAGM DYSFUNCTION INDUCED BY MECHANICAL VENTILATION

Host laboratory : **PhyMedExp - Physiologie et Médecine Expérimentale du Coeur et des Muscles, Montpellier.** <https://www.phymedexp.com>

Supervision of the thesis: **Stéfan Matécki, PU-PH et Gilles CARNAC, CRHC CNRS**

Mechanical ventilation (MV) is used in intensive care units to ensure breathing in patients not able to spontaneously ventilate. Although necessary and vital, this technique causes many complications for patients. Studies in humans and animals have demonstrated weakness in diaphragmatic contraction due to atrophy, proteolysis, and oxidative stress in diaphragmatic muscle fibers following MV.

This acquired myopathy, called mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction (VIDD), is widespread in the population admitted to intensive care units. The problem with VIDD lies in the difficulty of weaning off the ventilator for patients, as well as in the increased costs of care and the respiratory complications induced in the long term. To date, clinical trials carried out in humans to combat VIDD mainly involve the use of antioxidants with inconclusive results.

The project of this master's degree will be to design a human diaphragmatic cellular model of VIDD which will have the future objective of facilitating the identification of molecules of interest to slow down or even treat this pathology. During this master's internship we will train the student so that he can purify muscle stem cells from diaphragm and peripheral muscle biopsies. He will then have to cultivate them on a microstructured and stretchable support, in order to produce muscle fibers which will be subjected to mechanical constraints making it possible to reproduce the stress imposed on the diaphragm by the VM. He will subsequently analyze in vitro the effect of these constraints on the genesis of atrophy, proteolysis and oxidative stress.

The aim is to create an ex vivo cellular model of the human diaphragm replicating VIDD, which can be used to better understand the mechanisms underlying this condition. Ultimately, this innovation would make it possible to evaluate therapeutic strategies to slow down or treat VIDD and its complications.

- Jaber, S. *et al.* Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 364–371 (2011).
- Matecki, S. *et al.* Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 9069–9074 (2016).
- Keefe, A. C. *et al.* Muscle stem cells contribute to myofibres in sedentary adult mice. *Nat Commun* 6, 7087 (2015).
- Der Vartanian, A. *et al.* PAX3 Confers Functional Heterogeneity in Skeletal Muscle Stem Cell Responses to Environmental Stress. *Cell Stem Cell* 24, 958-973.e9 (2019).
- Meyer P, Notarnicola C, Meli AC, Matecki S, Hugon G, Salvador J, Khalil M, Féasson L, Cances C, Cottalorda J, Desguerre I, Cuisset JM, Sabouraud P, Lacampagne A, Chevassus H, Rivier F, Carnac G. Skeletal Ryanodine Receptors Are Involved in Impaired Myogenic Differentiation in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12985.

If you wish to apply on this subject, send an email to gilles.carnac@inserm.fr