**Modulation du stress oxydant par des extraits de microalgues : rôle d’une nouvelle stratégie alimentaire dans le maintien d’une fonction endothéliale normale**

Les cardiopathies ischémiques représentent la première cause de mortalité mondiale avec 16% de l’ensemble des décès et une augmentation de 6,9 millions de victimes observée entre 2000 et 2019 (OMS, 2019). La dysfonction endothéliale occupe une place importante dans l’initiation de certaines de ces pathologies et notamment de l’athérosclérose. En effet, l’oxyde nitrique est un médiateur majeur de la fonction endothéliale, il est impliqué dans les réponses vasomotrices, la régulation de l’inflammation et de l’agrégation plaquettaire, la prolifération cellulaire ou encore dans l’oxydation. La dysfonction endothéliale se caractérise généralement par une diminution de la biodisponibilité du NO. Celle-ci peut être la conséquence d’une diminution de sa production d’une part, par manque de substrat, inhibition de la eNOS via des inhibiteurs tel que l’ADMA ou encore par le découplage de la eNOS (Davignon et Ganz, 2004). D’autre part, le NO peut être dégradé de manière excessive via les espèces réactives à l’oxygène (ERO) ou les espèces oxydantes. Il a par exemple été montré que la vitesse de dismutation de l’anion superoxyde était 3 fois plus lente que sa réaction avec le NO pour former l’ion peroxynitrite (6,7x109 mol/L-1.s-1)(Thomson *et al.,* 1995). Par ailleurs, le découplage de la eNOS implique à la fois une perte de production de NO et une production d’anion superoxyde, résultant d’un fonctionnement détourné et participant ainsi à entretenir ce cycle.

A ce jour, de nombreuses molécules naturelles ont montré leurs capacités à agir sur un aspect de la fonction endothéliale ou plus largement sur la protection cardiovasculaire. Certaines d’entre elles ont été placées sous allégations de santé par la Commission Européenne, comme les beta-glucans, le chitosan, la choline, le cuivre, l’acide docosahexaenoique (DHA), l’acide eicosapentaenoique (EPA), l’acide alpha-linolénique (ALA), les acides gras mono et polyinsaturés (AGPI), le manganèse, l’acide oléique, le sélénium, la thiamine, l’acide ascorbique, les folates, les tocophérols, le zinc… (Règlement n°432/2012, 16 mai 2012)

Certaines espèces de microalgues présentent des teneurs particulièrement élevées en certains de ces composés (Wang *et al.,* 2021 ; Ma *et al.,* 2016). Dans un contexte de raréfaction des ressources alimentaires, elles constituent des nouvelles sources durables.

La mise en place d’une nouvelle stratégie alimentaire pourrait donc participer au maintien du d’une fonction endothéliale normale, en vue de prévenir l’initiation de lésions athérosclérotiques.

Objectifs : L’objectif de ce stage sera d’évaluer l’activité d’extraits de microalgues sur la fonction endothéliale *via* un modèle de cellules endothéliales humaines (HUVECs). Différents stress oxydants (H2O2, LDLox) seront appliqués sur les cellules endothéliales et les voies métaboliques mises en jeu dans les mécanismes de protection seront identifiées. Le rôle de la fonction mitochondriale dans l’équilibre de la fonction endothéliale pourra être approfondi.

Techniques utilisées : Culture cellulaire (HUVEC), utilisation de sondes fluorescentes, tests de mortalité cellulaire, tests immunologiques Elisa, Western Blot, microscopie à épi-fluorescence et confocale, digestion in-vitro, statistiques

Prérequis : maîtrise de l’anglais scientifique, connaissances en biologie cellulaire, physiologie humaine et en biochimie

**Modulation of oxidative stress by microalgae extracts: role of a novel dietary strategy in maintaining normal endothelial function**

Ischemic heart diseases are established as the leading death cause in the world with 16% of all deaths reached and an increase of 6.9 million victims observed between 2000 and 2019 (WHO, 2019). Endothelial dysfunction plays an important role in the initiation of some of these pathologies, especially for atherosclerosis. Indeed, nitric oxide is the main mediator of endothelial function, involved in vasomotor responses, regulation of inflammation and platelet aggregation, cell proliferation or even in oxidation. Endothelial dysfunction is generally characterized by a decrease in NO bioavailability. This can be caused by a decrease in its production, a lack of NO synthase substrate, eNOS inhibition by inhibitors such as ADMA or by eNOS uncoupling (Davignon and Ganz, 2004). On the other hand, ROS or oxidizing species can degrade NO extensively. For example, it has been shown that the dismutation rate of superoxide anion was 3 times slower than its reaction with NO to form peroxynitrite ion (6.7x109 mol/L-1.s-1)(Thomson *et al.,* 1995). Moreover, eNOS uncoupling implies both a decrease in NO synthesis but also superoxide anion production, resulting from an impaired functioning, thus participating in maintaining this cycle.

To date, many natural molecules have been highlighted for their ability to act positively on endothelial function or more broadly on cardiovascular protection. Health claims have been evaluated and authorized by the European Commission from some of them, such as beta-glucans, chitosan, choline, copper, docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA), alpha-linolenic acid (ALA), mono- and polyunsaturated fatty acids (PUFA), manganese, oleic acid, selenium, thiamine, ascorbic acid, folate, tocopherols, zinc... (Regulation No. 432/2012, May 16, 2012)

Some microalgae species contain particularly high levels of some of these compounds (Wang *et al*., 2021; Ma *et al.,* 2016). In a context of food resources scarcity, they constitute new sustainable sources.

The implementation of a new dietary strategy could therefore participate in the maintenance of a normal endothelial function, to prevent the initiation of atherosclerotic lesions.

Objectives: The objective of this internship will be to assess the activity of microalgae extracts on endothelial function by using a human endothelial cell model (HUVECs). Various oxidative stresses (H2O2, LDLox) will be applied on endothelial cells and the different metabolic pathways involved in the protection mechanisms will be evidenced. The role of mitochondrial function in the balance of endothelial function might be further identified.

Techniques used: Cell culture (HUVEC), use of fluorescent probes, cell death tests, Elisa immunological tests, Western Blot, epifluorescence and confocal microscopy, in-vitro digestion, statistics.

Prerequisites: fluency in scientific English, knowledge of cell biology, human physiology, and biochemistry