

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Physiologie, Physiopathologies, Biologie Systémique Médicale

Par

**Nathan CHATÉ**

**« Implication du transporteur de phosphate PiT2 dans les calcifications vasculaires liées à la maladie rénale chronique »**

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 15/12/2025**

**Unité de recherche : Nantes Université, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France.**

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Jean-Luc BATTINI      Directeur de recherche – Institut de recherche en infectiologie à Montpellier  
Julie KLEIN            Chargée de recherche - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (I2MC) à Toulouse

## **Composition du Jury :**

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8) ( <i>à préciser après la soutenance</i> )
Examineurs :	Lucie HÉNAUT	Ingénieure de recherche - Université de Picardie Jules Verne à Amiens
	David MAGNE	Professeur des Universités - Université Claude Bernard Lyon 1 à Lyon

Dir. de thèse :	Laurent BECK	Directeur de recherche – Institut du thorax à Nantes
Co-dir. de thèse :	Sarah BECK-CORMIER	Chargée de recherche – Institut du thorax à Nantes

**Titre :** Implication du transporteur de phosphate PiT2 dans les calcifications vasculaires liées à la maladie rénale chronique

**Mots clés :** Phosphate, calcifications vasculaires, maladie rénale chronique

**Résumé :** L'objectif principal de cette thèse était de caractériser le rôle du transporteur de phosphate PiT2 dans le développement des calcifications vasculaires associées à l'hyperphosphatémie observée dans la maladie rénale chronique (MRC). Des travaux antérieurs, notamment ceux de Yamada et al. en 2018, avaient suggéré que la délétion hétérozygote de PiT2 exacerbait les calcifications vasculaires dans un modèle murin de MRC, indiquant un rôle délétère potentiel de ce transporteur dans cette pathologie. Pour approfondir le rôle local de PiT2 dans les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) nous avons généré un modèle murin de délétion conditionnelle de PiT2 utilisant la recombinaison CRE sous le contrôle du promoteur sm22, spécifique des CMLV. La MRC a été induite chez ces souris par néphrectomie 5/6 combinée à un régime enrichi en phosphate. L'analyse des calcifications n'a pas révélé de différence entre les souris knockout pour PiT2 dans les CMLV et les contrôles, contrairement à notre hypothèse. Parallèlement, un modèle ex vivo de calcification d'anneaux d'aorte a été

développé et a confirmé l'absence d'effet de la délétion de PiT2 sur la calcification vasculaire induite par une augmentation de la charge en phosphate. Enfin, dans le cadre de l'homéostasie phosphatée, PiT2 a également été décrit par Bon et al, en 2018, comme un sensor osseux nécessaire à la sécrétion de FGF23, une hormone phosphaturique, en réponse à une élévation de la charge en phosphate. En utilisant ce rôle par invalidation de PiT2 dans l'os nous avons souhaité développer un modèle de maladie rénale chronique sans élévation de FGF23. La discrimination des effets pathologique du phosphate de ceux de FGF23 seraient un outil important pour comprendre les atteintes vasculaires, et les atteintes cardiaques, qui touchent les patients MRC. Cependant, les résultats obtenus ont montré une recombinaison insuffisante et une délétion incomplète de PiT2 dans le tissu osseux, indiquant que le modèle actuel nécessite l'utilisation d'une lignée CRE alternative présentant une meilleure efficacité de recombinaison pour valider cette hypothèse.

**Title :** Involvement of the phosphate transporter PiT2 in vascular calcifications associated with chronic kidney disease

**Keywords :** Phosphate, vascular calcification, chronic kidney disease

**Abstract :** The primary objective of this thesis was to characterize the role of the phosphate transporter PiT2 in the development of vascular calcifications associated with hyperphosphatemia observed in chronic kidney disease (CKD). Previous studies, notably by Yamada et al. in 2018, suggested that heterozygous deletion of PiT2 exacerbated vascular calcifications in a murine model of CKD, indicating a potential deleterious role of this transporter in the pathology. To further investigate the local role of PiT2 in vascular smooth muscle cells (VSMCs), we generated a conditional PiT2 knockout mouse model using CRE recombinase driven by the sm22 promoter, which is specific to VSMCs. CKD was induced in these mice by 5/6 nephrectomy combined with a phosphate-enriched diet. Histological analysis of vascular calcifications revealed no significant differences between PiT2 knockout mice in VSMCs and control mice, contrary to our initial hypothesis.

In parallel, an ex vivo aortic ring calcification model was developed, confirming the absence of effect of PiT2 deletion on vascular calcification induced by increased phosphate load. Finally, regarding phosphate homeostasis, PiT2 has also been described by Bon et al. in 2018 as a bone phosphate sensor necessary for the secretion of FGF23, a phosphaturic hormone, in response to elevated phosphate levels. Exploiting this role by inactivating PiT2 in bone, we aimed to develop a CKD model without elevation of FGF23. Discriminating the pathological effects of phosphate from those of FGF23 would provide an important tool to better understand vascular and cardiac complications affecting CKD patients. However, the results showed insufficient recombination and incomplete deletion of PiT2 in bone tissue, indicating that the current model requires the use of an alternative CRE line with higher efficiency.