



THESE DE DOCTORAT DE

Université 
de Montréal

NANTES UNIVERSITE, EN COTUTELLE AVEC L'UNIVERSITE DE MONTREAL

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialités : Sciences Pharmaceutiques / Médecine expérimentale

Par

Oliver BRUN

Evaluation de la distribution cellulaire et subcellulaire de canaux ioniques cardiaques par ingénierie de toxines animales sélectives

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « 15 juin 2026 »

Unité de recherche : Institut du Thorax, IRS-UN, INSERM UMR1087 / Institut de Cardiologie de Montréal

Rapporteurs avant soutenance :

Sébastien DUTERTRE Directeur de recherche, Institut des Biomolécules Max Mousseron, Montpellier

Marie-Ange RENAULT Chargée de recherche, Inserm UMR 1034 Biologie des maladies cardiovasculaires, Pessac

Composition du Jury :

Président : Denis DEBLOIS

Professeur, Université de Montréal

Examineurs : Denis DEBLOIS

Professeur, Université de Montréal

Marianne GERVAIS-TAUREL

Chargée de recherche, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil

Elise BELAIDI

Professeure, Université Claude Bernard, Lyon

Dir. de thèse : Michel DE WAARD

Directeur de recherche, Institut du Thorax, Nantes

Co-dir. de thèse : Frédéric LESAGE

Professeur, Institut de Cardiologie de Montréal

Co-encadrant de thèse : Jérôme MONTNACH

Chargé de recherche, Institut du Thorax, Nantes

Titre : Evaluation de la distribution cellulaire et subcellulaire de canaux ioniques cardiaques par ingénierie de toxines animales sélectives.

Mots clés : Toxines, pharmacologie, cardiovasculaire, photo-pharmacologie, imagerie optique

Résumé : Les chocs circulatoires font partie des urgences cliniques avec le taux de mortalité le plus élevé, faute de prise en charge clinique adéquate. La compréhension des mécanismes pathophysiologiques qui en sont à l'origine est donc cruciale afin de pouvoir élaborer des stratégies thérapeutiques adaptées. Les venins d'origine animale sont source d'une riche pharmacopée, incluant notamment de nombreux peptides agissant sur le système cardiovasculaire. De tels outils pharmacologiques peuvent être employés pour modéliser certaines pathologies cardiovasculaires afin d'en améliorer notre compréhension, voire développer de nouvelles thérapies. Cette thèse s'est particulièrement intéressée à MT9, un peptide ayant démontré des propriétés vasoactives lors d'études préliminaires. Nous nous sommes tout d'abord consacrés à la caractérisation physiologique des effets de MT9 chez le rat sur la fonction cardiaque

et vasculaire in et ex vivo. Afin d'étudier la distribution des récepteurs de MT9 par imagerie, nous avons ensuite développé une approche de synthèse de peptides couplés avec une étiquette fluorescente. Cette approche permis la synthèse d'un analogue fluorescent de MT9 que nous avons tenté d'employer pour l'imagerie sur cœur entier transparisé, révélant la nécessité de développer une approche de couplage covalent entre le peptide et ses récepteurs. Nous avons alors développé une approche de photo-couplage covalent, appliquée dans un premier temps au peptide BeKm-1, un inhibiteur du canal potassique hERG.

Ces travaux soulignent ainsi le potentiel encore inexploité des peptides issus de venin et de leur bio-ingénierie comme outils pharmacologiques pour la recherche pré-clinique et le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Title : Evaluation of the cellular and subcellular distribution of cardiac ion channels by selective animal toxins engineering

Keywords : Toxins, pharmacology, cardiovascular, photo-pharmacology, optical imaging

Abstract : Circulatory shocks are clinical emergencies with high associated mortality, partly imputable to inadequate clinical interventions. The understanding of their underlying pathophysiological mechanisms is therefore crucial to elaborate improved therapeutic strategies. Animal venoms are an abundant source of pharmacologically active compounds, including many peptides affecting the cardiovascular system. Such pharmacological tools can be employed to model cardiovascular disorders, thereby improving our understanding of their mechanisms and opening the way to new therapeutic approaches. This thesis focused more specifically on MT9, a peptide that displayed vasoactive properties in the course of preliminary studies. We initially focused on the physiological characterization of MT9's effect on cardiac and vascular function, both

in and ex vivo in rats. In order to map the distribution of MT9's receptors through optical imaging, we then developed a strategy to synthesize fluorescently labelled peptides. The process allowed for the production of a fluorescent analogue of MT9, which we attempted to use for transparitized whole-heart imaging. This approach highlighted the need for covalent coupling of the peptide to its receptors. We therefore aimed at developing a photo-crosslinking strategy, which we first applied to the study of BeKm-1, an inhibitor of the potassium channel hERG.

This work highlights the yet-untapped potential of venom-derived peptides and their bioengineering as pharmacological tools for preclinical research and the development of novel therapeutic strategies.