

OFFRE DE BOURSE DOCTORAL (1er octobre 2009)

L'équipe du Dr Nebigil-Désaubry (ESBS, Illkirch-Strasbourg) dispose d'une **CNRS/BDI de trois ans (2+1)**, (1757 euros brut) sur un projet intitulé: "Rôle de PKR1 dans la néovascularisation et la fonction cardiaque: implication des cellules souches".

Les étudiants doivent déposer leur candidature avec le dossier (www2.cnrs.fr/DHR/doctorants-09) avant le 24 Avril au **directeur de thèse** (canan.nebigil-desaubry@unistra.fr).

Nom, prénom, courriel du directeur de thèse : Canan NEBIGIL-DESAUBRY, canan.nebigil-desaubry@unistra.fr

Résumé du projet

Les prokinéticine-1 et -2 sont des hormones peptidiques. Elles exercent leurs activités biologiques en stimulant deux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), PKR1 et PKR2. Ces deux récepteurs sont ubiquitaires dans l'organisme. A notre connaissance, notre groupe est le seul à examiner le rôle cardiovasculaire des prokinéticines et de leurs récepteurs.

Récemment, nous avons montré dans des cultures de cellules endothéliales, que la prokinéticine-2 induit, via PKR1, la formation de vaisseaux. La prokinéticine-2 protège les cardiomyocytes des effets de l'hypoxie via PKR1. Nous avons montré qu'une expression transitoire du gène PKR1 dans un modèle murin de la crise cardiaque, réduit la mortalité et maintient la fonction du ventricule gauche en stimulant la néovascularisation et la survie des cardiomyocytes sans altérer les niveaux de VEGF, ce qui est compatible avec les effets de PKR1 dans les cellules cardiaques en culture. Nous avons généré des souris transgéniques qui surexpriment ce récepteur spécifiquement dans les cardiomyocytes afin d'examiner les effets pathologiques d'une surstimulation de la signalisation de PKR1.

Nos travaux in vitro sur les cellules progénitrices de l'épicarde (EPDC) et in vivo sur les souris transgéniques qui surexpriment PKR1 dans les cardiomyocytes, ont montré que la signalisation de PKR1 induit la prolifération et la différenciation des EPDC en augmentant la libération de son propre ligand, la prokinéticine-2. Ce ligand agit alors comme facteur paracrine, en induisant la néovascularisation. Ces données peuvent contribuer au développement de nouvelles thérapies basées sur l'induction de PKR1 pour induire la différenciation des EPDC.

L'objet de cette thèse consiste à démontrer que la signalisation de PKR1 affecte la vascularisation et la fonction des cardiomyocytes par une communication cellulaire réciproque. Plus spécifiquement, pour explorer le rôle de PKR1 dans la communication cellulaire cardiaque et l'activation des cellules progénitrices, nous générerons des souris mutantes dont le récepteur PKR1 a été invalidé dans l'épicarde (souris PKR1-epiKO). Cette approche permettra de répondre aux questions suivantes :

- i) L'invalidation de PKR1 dans l'épicarde affecte-t-elle la vascularisation et la fonction des cardiomyocytes?
- ii) La différenciation des cellules progénitrices de l'épicarde (EPDC) est-elle altérée dans ces souris mutantes?
- iii) L'injection d'EPDC sauvages peut améliorer le phénotype des souris PKR1-epiKO ?

Ce travail permettra de mettre en évidence le rôle crucial de PKR-1 dans la communication des cellules cardiaques et l'activation des cellules progénitrices de l'épicarde et devrait permettre d'examiner le potentiel de nouvelles stratégies pour traiter les affections cardiovasculaires.

Publications récentes de l'équipe sur la thérapie génique et la différenciation des cellules souches:

1. **Nebigil CG**. Role of prokineticin receptors in cardiovascular system : foe or friend ?. *Trends in Cardiovas. Med.* in press, 2009
2. Urayama K, Dedeoglu D, Messaddeq N, Hu K, Ert G, and **Nebigil CG**. Transgenic myocardial overexpression of prokineticin receptor-2 induces compensatory hypertrophy and vascular leakage. *Cardiovas. Research.* 2009;81:28-37
3. Guilini C, Turkeri G, Urayama K, Dedeoglu D, Enesha M, Messaddeq N and **Nebigil CG**. Angiogenesis and fenestration: Divergent role of prokineticin receptors. *Hypertension* (in review), 2009
4. Urayama K, Guilini C, Turkeri G, Takir S, Messaddeq N and **Nebigil CG**. Prokineticin receptor-1 induces neovascularization and epicardial derived progenitor cell (EPDC) differentiation. *Arter. Thromb. Vas. Biol.* 2008;28:841-9.
5. Urayama K, Guilini C, Messaddeq N, Hu K, Ertl G, Steenman M, Kurose H, and **Nebigil CG**. Prokineticin receptor-1 (GPR73) promotes cardiomyocyte survival and angiogenesis. *FASEB J.* 2007 ;21:2980-93

Description du poste

Le (la) candidat (e) devrait participer à 1) l'établissement et/ou l'analyse de modèles murins de dérégulation de l'expression du récepteur et ses conséquences sur des processus physiopathologiques affectant la fonction du système cardiovasculaire, 2) à l'analyse du mécanisme par lequel ce récepteur induit son activité dans les cellules cardiaques et cellule souches (étude *in vitro*)?

Méthodes et techniques

Ce projet fera appel à des cellules isolées, des modèles d'animaux génétiquement modifié (knock-out conditionnel de gènes chez la souris), des transferts de gènes et de cellules, des techniques d'imagerie cellulaire et de pharmacologie, physiologie et physiopathologie cardiovasculaire, thérapie génique et transfert de cellules souches

Profil du poste

L'étudiante doit avoir une formation en biologie moléculaire et cellulaire. Il doit être

motivée et dynamique. Un bon niveau en anglais est requis. La personne recrutée doit savoir travailler en groupe, faire part et discuter de ses résultats expérimentaux avec les autres membres de l'équipe.

Procédure de sélection

Les candidats doivent envoyer leur CV et deux lettres de recommandation à :
Canan Nebigil-Désaubry, (canan.nebigil-desaubry@unistra.fr).

Equipe ATIP PLUS/CNRS
"Nouveaux RCPG en Cardiobiologie"
IREBS FRE3211
CNRS/Université de Strasbourg
ESBS Pole API
Boulevard Sébastien Brandt
BP10413
F-67412 ILLKIRCH CEDEX
France
Phone : 0 (+33) 3 90 24 47 56
Fax : 0 (+33) 3 90 24 48 29