

<b>Unité de recherche</b>	<b>INSERM U1096, Endothélium, Valvulopathies &amp; Insuffisance Cardiaque (EnVI)</b>
<b>Sujet de thèse</b>	<b>Evaluation préclinique d'une nouvelle approche du traitement de la décompensation aigüe de l'insuffisance cardiaque basée sur les modifications des processus d'O-GlcNacylation.</b>
<b>Paul MULDER</b> <a href="mailto:Paul.mulder@univ-rouen.fr">Paul.mulder@univ-rouen.fr</a> <b>02 315 14 83 68</b>	

<p>L'exacerbation ou décompensation rapide de l'insuffisance cardiaque chronique (ICC) constitue un défi thérapeutique majeur, de par sa mortalité élevée, sa récupération incomplète des dysfonctions cardiovasculaires, ainsi que par l'absence de traitement efficace (Gheorghiadu, 2009), puisque les traitements classiques de l'ICC sont inefficaces. Une meilleure compréhension des mécanismes déclencheurs et/ou de maintien de la décompensation devrait permettre le développement des nouveaux traitements ciblant spécifiquement cette complication de l'ICC.</p> <p>Des résultats obtenus dans le cadre de notre FHU REMOD-VHF, dans un modèle expérimental d'ICC compensée, démontrent qu'une modification de la balance phosphorylation/GlcNacylation des protéines cardiaques (Dubois-Deruy, 2016), via l'inhibition d'O-GlcNacAse par le Thiamet G, est associée de façon inattendue à une amélioration de la fonction cardiaque marquée déjà observée 6 heures après l'administration du Thiamet G. Ces résultats suggèrent que des modifications post-traductionnelles des protéines cardiaques pourraient être une nouvelle cible thérapeutique de la décompensation aigüe de l'ICC, du fait de la cinétique très rapide de l'effet bénéfique.</p> <p>Ce projet vise à évaluer les effets fonctionnels cardiovasculaires et les modifications post-traductionnelles des protéines cardiaques d'un inhibiteur d'O-GlcNacAse, le Thiamet G, dans un modèle expérimental de décompensation aigüe de l'ICC développée au sein de notre unité (Peschanski, 2016). Les déterminants moléculaires des modifications fonctionnelles observées seront évalués en collaboration avec l'U1167 – Institut Pasteur de Lille.</p> <p>En fonction des résultats obtenus, nous envisagerons d'autres approches pharmacologiques, se centrant sur une protéine cible de ces modifications moléculaires post-traductionnelles révélées, via</p>	<p>Rapid exacerbation of chronic heart failure (CHF), better known as acute cardiac decompensation, constitutes a major therapeutic challenge due to its high mortality, its incomplete recovery of the cardiovascular dysfunctions, as well as the absence of effective treatment. (Gheorghiadu, 2009), since 'classic' treatments of CHF are ineffective. A better understanding of mechanisms triggering and/or maintaining acute decompensation should allow the development of the new treatments targeting specifically acute cardiac decompensation.</p> <p>Results, obtained within the Federation Hospitalo-Universitaire REMOD-VHF framework and using an experimental model of compensated CHF, demonstrate that a modification in the cardiac protein phosphorylation/GlcNacylation balance (Dubois-Deruy, 2016) induced by the inhibition of O-GlcNacAse with Thiamet G, is associated with an improvement of the cardiac function already observed 6 hours after Thiamet G administration. These results suggest that post-translational modifications of cardiac proteins, in particular O-GlcNacylation, could be a new therapeutic target in CHF and more specifically acute decompensation, due to the very rapid kinetics of the beneficial effect.</p> <p>This project aims to evaluate the cardiovascular functional effects and the post-translational proteins modifications due to inhibition of O-GlcNacAse with Thiamet G, using an experimental model of acute cardiac decompensation recently developed by our research unit (Peschanski, 2016). In parallel, the molecular determinants of the observed functional changes will be assessed within a collaboration with Inserm U1167 – Institut Pasteur de Lille.</p> <p>Depending on the results obtained, we will secondarily envisage other pharmacological approaches, targeting one or several identified post-translational modifications, via for example original therapeutic approaches such as AAV transfection, recently used in our group in collaboration with U1234 Rouen.</p>
<p>Evaluations échocardiographiques et hémodynamiques chez le petit animal.  Evaluations de la fonction vasculaire chez le petit animal  Réalizations de modèles animaux pathologiques.  Analyse histo-morphométrique cardiaque et vasculaire.  Techniques de biologie cellulaire.</p>	<p>Echocardiographic and hemodynamic assessment in small animals.  Evaluations of vascular function in small animals  Creation of pathological animal models.  Histomorphological (cardiac and vascular) skills,  Molecular biology techniques (western blot, PCR, etc.).</p>

<b>Unité de recherche</b>	<b>INSERM U1096, Endothélium, Valvulopathies &amp; Insuffisance Cardiaque (EnVI)</b>
<b>Sujet de thèse</b>	<b>Anomalies de l'adaptation cardiovasculaire de la polykystose rénale autosomique dominante : analyse du rôle de l'endothélium et impact thérapeutique d'un agoniste dopaminergique</b>
<b>Dominique GUERROT</b> <a href="mailto:dominique.guerrot@univ-rouen.fr">dominique.guerrot@univ-rouen.fr</a> <b>Tél. : 02 32 88 90 15</b>	

<p>La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est la maladie rénale héréditaire la plus fréquente. Elle est liée à la mutation des gènes PKD1 ou PKD2, codant pour les polycystines 1 et 2, qui forment un complexe situé à la surface des cellules tubulaires et endothéliales, impliqué dans l'adaptation au shear stress (Lorthioir A et al, Kidney International 2015). Les patients PKRAD présentent à la fois une altération de l'adaptation cardiovasculaire à l'effort (Reinecke NL et al, AJKD 2014) et davantage d'anomalies structurelles et fonctionnelles après la création de fistules artérioveineuses (FAV) pour hémodialyse (Weyde W et al, Clin Nephrol 2004). Le mécanisme de ces anomalies est incompris. Nous émettons l'hypothèse que l'atteinte endothéliale de la PKRAD est responsable de ce phénotype et qu'il peut être amélioré par un agoniste dopaminergique. Pour tester cette hypothèse nous étudierons des souris dans lesquelles l'expression de Pkd1 est spécifiquement invalidée dans l'endothélium (VE-Cadh-CreERT2/Pkd1flox/flox) et leurs contrôles.</p> <p><b>PARTIE 1 : Adaptation à l'effort physique</b> Epreuve d'effort sur tapis de course à intensité croissante, sans et avec administration d'un agoniste dopaminergique. Mesure de la vitesse maximale atteinte et de la distance totale. Mesures hémodynamiques invasives à l'effort par téléométrie. Au sacrifice : Biodisponibilité du NO, expression et phosphorylation d'Enos et AMPK, concentration de L-arginine. Etude du cil primaire endothélial par microscopie électronique.</p> <p><b>PARTIE 2 : Adaptation à la FAV</b> Création d'une FAV aorto-cave, sans et avec administration d'un agoniste dopaminergique. Mesure des débits et dimensions de la FAV et de l'adaptation du débit cardiaque. Au sacrifice : Biodisponibilité du NO, expression et phosphorylation d'Enos, RTqPCR des facteurs d'adaptation vasculaire (Klf-2, HO-1, MCP-1, TGF-<math>\beta</math>, MMP-2, TIMP-1). Histologie et immunomarquage de la FAV pour des marqueurs de remodelage myofibroblastique (alpha-SMA, vimentine).</p>	<p>Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most frequent hereditary nephropathy. ADPKD is due to mutations in PKD1 or PKD2, encoding polycystins 1 and 2, which associate in a membrane complex implicated in adaptation to shear stress in tubular and endothelial cells (Lorthioir A et al, Kidney International 2015). ADPKD patients present both an impaired cardiovascular adaptation to exercise (Reinecke NL et al, AJKD 2014) and increased functional and structural anomalies after creation of arterio-venous fistulae (AVF) for hemodialysis (Weyde W et al, Clin Nephrol 2004). The mechanisms of these disorders remain elusive. We hypothesize that the endothelial abnormalities in ADPKD are responsible for this phenotype and that it can be improved by a dopaminergic agonist. To test this hypothesis we will study mice with a deletion of Pkd1 in endothelial cells (VE-Cadh-CreERT2/Pkd1flox/flox) and their counterparts.</p> <p><b>PART 1 : Adaptation to exercise</b> Exercise on a treadmill, with progressive intensity, with and without a dopaminergic agonist. Measurement of the maximal speed and of the total distance. Invasive hemodynamic measurements by telemetry. At sacrifice : NO availability, expression and phosphorylation of Enos and AMPK, concentration of L-arginine. Analysis of the primary endothelial cilium by electron microscopy.</p> <p><b>PART 2 : Adaptation to AVF</b> Creation of an aorto-cava AVF, with and without a dopaminergic agonist. Measurement of the dimensions and flow rates of the AVF and of the heart output. At sacrifice : NO availability, expression and phosphorylation of Enos, RTqPCR of vascular adaptation factors (Klf-2, HO-1, MCP-1, TGF-<math>\beta</math>, MMP-2, TIMP-1). Histology and immunostainings of the AVF for myofibroblastic remodeling markers (alpha-SMA, vimentin).</p>
<p>Nous recherchons un(e) candidat(e) extrêmement motivé(e) pour mener à bien ce projet de Thèse de Sciences. Une expérience préalable en expérimentation animale est souhaitée. L'étudiant(e) devra notamment être en capacité de gérer avec rigueur et efficacité la lignée de souris transgéniques Cre/Lox, maîtriser les techniques de biologie moléculaire et d'histologie conventionnelles et s'appuyer, selon ses acquis, sur notre expertise pour développer les modèles expérimentaux nécessaires à ce projet. L'acquisition préalable de connaissances solides en physiopathologie cardiovasculaire et rénale est indispensable. L'étudiant(e) devra avoir été classé(e) dans la première moitié de sa promotion de Master 2.</p>	<p>We are looking for an extremely motivated candidate to achieve this PhD project. The student will especially be able to manage efficiently the breeding of Cre/Lox mice, perform conventional molecular biology and histology techniques, and use the expertise present in our unit to acquire skills for the adequate experimental models. Solid basic knowledge in renal and cardiovascular pathophysiology is a prerequisite. The student must have been ranked in the first half of his/her Master 2 class.</p>