

**Modèles animaux d'ischémie et d'athérome :  
explorations fonctionnelles et développement préclinique de thérapies cellulaires**



**Laboratoire d'accueil** Laboratoire de Pharmacodynamie / Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED)  
INSERM UMR-S 1076 – Endothélium, pathologies vasculaires et cibles thérapeutiques (Equipe n°1)  
Faculté de Pharmacie de Marseille, 9<sup>e</sup> étage Aile C

Directrice d'unité : Pr Françoise DIGNAT-GEORGE

Directrice d'équipe : Pr Pascale PISANO

**Equipe encadrante**

- Pr Pascale PISANO (PU-PH Pharmacie, HDR)
- Dr Benjamin GUILLET (MCU-PH Pharmacie)
- Dr Samantha FERNANDEZ (Ingénieur, PhD)
- Doctorants (L. PELLEGRINI, I. GRANDVUILLEMIN, P. GARRIGUE)

**Projets et axes de travail**

- Mise au point et apprentissage de modèles animaux d'ischémie (cérébrale, néonatale, myocardique, membre inférieur) et d'athérome.
- Exploration de la signalisation en rapport avec différents conditionnements bio/chimio-thérapeutiques (érythropoïétine, CD146).
- Mise au point et apprentissage d'explorations neuromotrices, comportementales et sociales sur les modèles animaux développés.
- Mise au point de thérapies innovantes (thérapie cellulaire à base de progéniteurs endothéliaux circulants, « cellules souches »).
- Mise au point et validation préclinique de radiotraceurs pour imagerie fonctionnelle isotopique *in vivo* du petit animal, en partenariat avec l'industrie radiopharmaceutique.
- Valorisation de projets scientifiques, pré-études de marché, assurance qualité. Interactions et partage d'expertise et de compétences avec les développements de l'industrie radiopharmaceutique en France et à l'étranger.

**Cursus proposé** (sous réserve d'un niveau Master 1 pré-acquis)

- **Master 2 Recherche** sur l'Université Aix-Marseille, au choix :
  - o « Pathologie Humaine », spécialité « [Nutrition, métabolisme et physiopathologie vasculaire](#) »
  - o « [Neurosciences](#) » spécialité « Neurosciences moléculaires, cellulaires et fonctionnelles »
- **Diplôme Universitaire** d'Expérimentation Animale Niveau I, Université Aix-Marseille.
- **Doctorat** « Pathologie Humaine » ou « Neurosciences » [Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé \(EDSVS\)](#), Université Aix-Marseille.

## Introduction

Nous travaillons depuis plusieurs années sur des modèles d'ischémie cérébrale à la fois *in vitro* et *in vivo* chez le rat. Les premières études ont eu pour objectif d'évaluer l'effet neuroprotecteur direct des agents anesthésiques et leurs mécanismes. Ces études ont été suivies d'une recherche sur le préconditionnement pharmacologique lié à ces mêmes agents, dans un modèle *in vivo* d'ischémie cérébrale focale transitoire chez le rat par occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Lors du contrat quadriennal 2008-2011 de l'UMR INSERM 608 (Physiopathologie de l'endothélium, nouvellement UMR-S 1076), il a été affiché un axe « Endothélium et Ischémie » et la thématique de l'équipe a évolué vers la **thérapie cellulaire de l'ischémie cérébrale par injection de progéniteurs endothéliaux associés ou non à des agents proangiogéniques (érythropoïétine, CD146)**. Nous avons initialement :

- développé un modèle *in vivo* d'ischémie cérébrale chez le rat par occlusion transitoire de l'artère cérébrale moyenne (modèle MCAO, *Codaccioni et al., 2009*).
- montré que les progéniteurs endothéliaux injectés par voie périphérique amélioraient la récupération fonctionnelle, diminuaient l'apoptose et stimulaient la neurogénèse et l'angiogénèse au niveau du site ischémié (*Moubarik et al., 2010*).

Nous étudions actuellement l'amplification de ces effets bénéfiques des progéniteurs endothéliaux par la co-injection d'agents proangiogéniques (érythropoïétine, CD146) et la mécanistique de cette association par une approche génomique.

Au sein du **CERIMED (Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale, ouverture grand public mi-2014)**, nous coordonnerons la plateforme d'imagerie préclinique ainsi que le secteur radiopharmaceutique du centre, implanté à proximité directe sur le Campus Santé Timone.

Dès à présent et en avant première de l'ouverture du CERIMED, afin de faire évoluer notre thématique vers l'évaluation par imagerie isotopique des thérapies cellulaires des pathologies ischémiques, nous avons initié l'imagerie isotopique par SPECT-CT (scintigraphie monophotonique couplée à un scanner) de l'angiogénèse et de l'apoptose sur nos modèles animaux. Ce type de technologie permet en outre d'apprécier la distribution et la survie des produits de thérapies cellulaires.

La société AAA (Advanced Accelerator Applications), producteur européen de médicaments radiopharmaceutiques SPECT et TEP (tomographie par émission de positons), est également fortement impliquée dans le projet CERIMED. Elle sera responsable de la production de radiotraceurs et radiopharmaceutiques commerciaux destinés à l'activité clinique diagnostique TEP de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur ainsi qu'aux activités de recherche sur lesquelles nous collaborons.

## Débouchés

- **Sur le plan de l'Enseignement supérieur**, les principales disciplines universitaires concernées sont :
  - **en Médecine** : Neurosciences, Nutrition, Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques, Cardiologie, Physiologie, Biologie Cellulaire et Moléculaire et Thérapeutique.
  - **en Pharmacie** : Nutrition, Sciences du Médicament et Sciences Biologiques Pharmaceutiques
  - **en Sciences** : Biochimie – Biologie Moléculaire, Biologie Cellulaire, Physiologie et Biologie animale.
- **Dans les établissements publics de recherche** : intégration dans les laboratoires de l'**INSERM, du CNRS, de l'INRA et de l'Université** impliqués dans les domaines fondamentaux liés aux neurosciences, à la nutrition humaine, les maladies vasculaires, métaboliques et l'athéro-thrombose.
- **L'insertion dans l'industrie** pharmaceutique, radiopharmaceutique, biotechnologique et/ou agro-alimentaire, ainsi que les sociétés développant des équipements d'imagerie isotopique
- **Les grandes agences de veille sanitaire (AFSSA, DGRRF, Services vétérinaires...)** sont aussi des débouchés envisageables.
- **L'insertion dans le monde hospitalier** des étudiants de cette filière devrait se développer de façon majeure du fait des rapports privilégiés et des passerelles indispensables entre la recherche fondamentale, la recherche clinique et la prise en charge des patients et des familles dans les domaines d'études. La formation à la recherche est un pré-requis à toutes ces carrières hospitalières.
- **Participation à des projets nationaux et européens de Santé publique** puisque la nutrition et la prévention des maladies vasculaires sont des priorités des instances gouvernementales tant françaises qu'européennes.