

FICHE DE POSTE INTERNAT EN PHARMACIE DES IPR – MARSEILLE

Equipe Dysfonction endothéliale et insuffisance rénale chronique

Laboratoire d'accueil : UMR_S 1076_Endothélium, Pathologies Vasculaires et Cibles Thérapeutiques

Equipe encadrante : Pr Stéphane Burtey (chef d'équipe, PU-PH), Dr Pascale Paul (CR1 INSERM) Dr Claire Cérini (MCU), Dr Stéphane Poitevin (MCU), Dr Laetitia Dou (Ingénieur).

Thématique :

L'objectif de l'équipe est d'identifier les voies activées, durant l'insuffisance rénale chronique, responsables d'une dysfonction endothéliale.

Nous avons montré que des **toxines urémiques** (les solutés indoliques) sont responsables par l'activation de la **voie AHR** (récepteur à la dioxine) de l'acquisition par la cellule endothéliale d'un profil procoagulant, essentiellement par la production anormale de **facteur tissulaire**.

Notre hypothèse de travail est que l'urémie est un état « dioxin-like » qui explique le sur-risque cardiovasculaire en particulier thrombotique de ces patients.

Projet de recherche :

Le but de l'équipe est de montrer que le patient insuffisant rénal présente un paradoxe hémostatique, responsable d'une augmentation du risque thrombotique et du risque hémorragique, et que l'activation d'AHR est un élément clé dans ce phénomène. Le projet de recherche s'intégrera dans ce cadre général.

Notre approche repose sur une approche translationnelle qui va du patient à la culture cellulaire en passant par l'étude de modèles animaux d'insuffisance rénale chronique. La complémentarité de l'approche entre biologie vasculaire fondamentale et appliquée nous a déjà permis de montrer qu'AHR joue un rôle important dans l'induction d'un état procoagulant et que cette voie capitale de réponse aux xénobiotiques est bien activée chez le patient présentant une insuffisance rénale chronique. De plus nous avons montré que les souris insuffisante rénale présentent une activation de la coagulation se traduisant par la formation de fibrine (ce qui est aussi le cas chez le patient) et une dysfonction plaquettaire. Nous possédons un excellent modèle in vivo pour comprendre l'hémostase du patient insuffisant rénal chronique et démontrer qu'AHR joue un rôle capital et pourrait être une cible thérapeutique pertinente pour corriger ces anomalies. Enfin nous sommes en train de mettre en place une approche de culture cellulaire en flux complémentaire des outils que nous possédons déjà.

Nous pouvons proposer à un interne de la filière IPR un projet de recherche qui sera d'évaluer dans un premier temps l'impact des toxines urémiques, seule ou en combinaison, activant AHR sur la fonction endothéliale en culture en flux avec une confirmation dans notre modèle de souris insuffisante rénale chronique. La deuxième étape serait d'identifier des molécules pharmacologiques capables d'inhiber cette activation d'AHR et de corriger le phénotype endothélial

observé dans l'étape 1. Ceci passera par le criblage d'une chimiothèque sur des cultures de cellules endothéliales avec un read out génomique (expression des gènes AHR dépendant). Les molécules d'intérêt identifiées seront caractérisées et testées chez les animaux insuffisant rénaux chroniques.

Cursus proposé à l'interne :

Master 2 Recherche : Durant la première année d'internat, obtention d'un master 2 avec réalisation d'un projet qui sera l'analyse du phénotype endothéliale en réponse au stress urémique et au shear stress.

Doctorat : L'objectif du doctorat sera en trois ans le criblage d'une chimiothèque et l'identification capable d'inhiber les toxines urémiques ayant pour cible AHR et la confirmation de leur intérêt dans des modèles précliniques, culture cellulaire et modèles animaux.

Débouchés :

L'objectif de ce projet pour un interne est de fournir les outils méthodologiques et conceptuels pour être un chercheur. Au terme de son doctorat le candidat pourra postuler dans un organisme public sur un profil de poste de MCU ou dans l'industrie pharmaceutique avec un profil de junior scientist. Les connaissances acquises en biologie vasculaire dans un contexte pathologique particulier et le criblage d'une chimiothèque fourniront au candidat une base solide pour partir en stage postdoctoral ou directement postuler sur un poste d'enseignant chercheur.

Ce projet ambitieux mais réaliste donnera lieu à publication et à dépôt de brevet.

Contact :

Pr Stéphane Burtey : stephane.burtey@univ-amu.fr

UMRS 1076 Faculté de pharmacie

4^e étage.