

Proposition de sujet de stage de Master 2

UMR-S 1180, Signalisation et physiopathologie cardiovasculaire, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay. Responsable : Dr Pauline Gagnard pauline.gagnard@universite-paris-saclay.fr

Etude de l'influence de l'estradiol sur la suractivation de PARP1 et ses conséquences sur la biogenèse mitochondriale dans l'insuffisance cardiaque

Contexte : L'insuffisance cardiaque (IC) reste une cause majeure de morbi-mortalité et la recherche de traitements plus ciblés est une priorité. La dérégulation des fonctions mitochondriales occupe un rôle central de plus en plus reconnu dans la physiopathologie de l'IC. Notre équipe a participé à montrer que la dérégulation de l'axe PGC-1 α , le régulateur principal de la biogenèse mitochondriale, est impliquée dans l'insuffisance cardiaque, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, faisant de cet axe une cible thérapeutique potentielle. Nous avons ensuite prouvé que l'activation de l'AMP kinase (AMPK) ou de la Sirtuine 1 (SIRT1, désacétylase à NAD), qui toutes deux modulent l'activité de PGC-1 α et donc la fonction mitochondriale, avait des propriétés cardioprotectrices dans des modèles d'IC.

Le sexe biologique a une influence majeure sur les maladies cardiovasculaires. Les femmes plus jeunes sont généralement protégées, mais cette cardioprotection est perdue à la ménopause. De manière intéressante, la cascade de l'axe PGC-1 α est plus dérégulée chez l'homme que chez la femme, en accord avec la présence d'un site de reconnaissance aux estrogènes dans le promoteur de PGC-1 α . Nous avons étendu cette notion en montrant que l'activation de l'AMPK était aussi soumise à un dimorphisme sexuel.

Les Poly-ADP-Ribose Polymérase (PARP) sont des enzymes permettant la réparation de l'ADN après des dommages oxydatifs grâce à la PARylation à partir de l'ADP-ribose du NAD. PARP1 est ainsi en compétition directe avec SIRT1 pour l'utilisation du NAD. Des études sur souris mâles ont montré qu'inhiber PARP1 protégeait la fonction mitochondriale lors d'atteintes cardiaques. Par ailleurs, dans des modèles d'ischémie cérébrale et de néphrite, il a été montré une activation différente de PARP1 entre mâles et femelles, probablement à cause de la liaison de PARP1 avec le récepteur aux estrogènes. Cet aspect n'a cependant jamais été étudié dans le tissu cardiaque.

Objectif : Le but de notre étude est de déterminer si l'activation de PARP1 et ses conséquences sur la biogenèse mitochondriale est différente selon le sexe dans le contexte de l'IC. L'étude se déroulera d'abord *in vitro* sur des cardiomyocytes puis *in vivo* sur des souris mâles et femelles avec induction d'une IC.

Le projet de Master 2 portera sur les cardiomyocytes (culture primaire et hiPS) et aura pour but d'analyser :

- l'activation de la PARylation en présence ou non d'estradiol ;
- la régulation de SIRT1, de PGC-1 α et de l'ADN mitochondrial suite à l'activation de PARP ;
- l'interaction entre PARP1 et les récepteurs de l'estradiol.

Ces mesures se feront d'abord après induction de dommages de l'ADN par un agent alkylant puis en présence d'estradiol et d'un antagoniste du récepteur aux estrogènes.

L'étudiant.e acquerra les techniques d'isolement et de culture de cardiomyocytes, de western-blot, de RT-PCR quantitative et d'immunofluorescence. Toutes ces techniques sont déjà au point au laboratoire.

Perspectives : Ce travail pourra être poursuivi par une thèse de Science portant sur les deux modèles (cardiomyocytes et modèle murin) pour aboutir à une caractérisation complète des interactions PARP/SIRT1/AMPK dans l'insuffisance cardiaque et d'un éventuel dimorphisme sexuel.