

PROPOSITION SUJET DE THESE

Concours d'attribution des Contrats Doctoraux 2019 – 2022

A renvoyer impérativement **avant le 2 mars 2019** par courriel au format **PDF** à
edsvs-direction@univ-amu.fr

1. Choix du sous-jury (vous ne pouvez cocher qu'une seule case) :

- JURY 1 – Biologie Cellulaire (Développement – Immunologie – Biologie Végétale – Physiologie).
- JURY 2 – Microbiologie – Génomique (Bioinformatique – Biochimie Structurale – Biochimie).
- JURY 3 – Neurosciences (Neurobiologie cellulaire – Neurosciences Cognitives et Comportementales – Neuroimagerie – Neurosciences Computationnelles).
- JURY 4 – Biologie Santé (Oncologie – Cardiovasculaire – Santé Publique – Maladies Infectieuses – Génétique).

Laboratoire	
Nom et N° :	MMG U1251
Adresse :	Faculté de Médecine de La Timone – 27 bvd Jean Moulin 13005 Marseille
Directeur :	Nicolas Levy
Website :	https://www.marseille-medical-genetics.org/fr/
Nom de l'équipe	
Responsable équipe :	Francesca Rochais
Nombre d'HDR dans l'équipe	1
Directeur de Thèse	
Nom :	Rochais
Prénom :	Francesca
Grade :	CR1
Courriel :	Francesca.rochais@univ-amu.fr
Téléphone :	04 91 32 48 86
HDR obtenue le :	14/02/2013
Nom(s) du(es) doctorant(s) en cours d'encadrement :	Payan Sandy (100%) Pelcé Edeline (50%)
Nom et date de soutenance du précédent doctorant encadré :	Rammah Mayyasa 14/10/2016
Publications du Doctorant :	Rammah et al. submitted Rammah et al. ESC Textbook of Cardiovascular Development. (2018) Rana et al. Circ Res. (2014)

Résumé du projet de thèse (**420 mots max**) :

- Positionnement du projet
- Objectifs
- Méthodes
- Résultats attendus
- Profil du candidat demandé

Le développement du cœur est un processus extrêmement complexe qui peut être divisé en deux phases de croissance majeures. La première phase de croissance a lieu très tôt au cours du développement (E8.5-E10.5 chez la souris) et repose sur la prolifération accrue de cellules progénitrices cardiaques et leur ajout progressif au cœur embryonnaire. La deuxième phase de croissance et de remodelage du cœur, a lieu quant à elle pendant les stades fœtaux (E10.5-E18.5 chez la souris) et requiert uniquement la prolifération des cardiomyocytes différenciés. Les progéniteurs cardiaques embryonnaires nommées cellules du second champ cardiaque (SHF) sont hautement prolifératifs et ne différencient que progressivement lors de leur intégration au tube cardiaque. En permettant l'allongement rapide et progressif du tube cardiaque, ils contribuent à la formation de la majorité des territoires cardiaques. De nombreuses évidences auxquelles notre laboratoire a contribué, démontrent que toute altération de la balance prolifération/différentiation des cellules progénitrices, balance finement régulée par de multiples voies de signalisation et de réseaux de facteurs de transcription, conduit à des défauts cardiaques congénitaux. Nous avons identifié HES1, facteur de transcription à motif bHLH, comme nouveau régulateur de la prolifération des cellules progénitrices du SHF. En effet sa délétion en induisant une altération de la prolifération des progéniteurs conduit à des défauts d'élongation du tube cardiaque et *in fine* à des défauts cardiaques congénitaux. L'expression d'*Hes1*, dans d'autres types cellulaires, a été décrite comme pouvant être régulée par la voie de signalisation dépendante de la protéine kinase-dépendante de l'AMPc (PKA). En effet, La phosphorylation de la protéine CREB (cAMP response element binding protein) par la PKA conduit à sa fixation sur la séquence CRE présente sur les éléments régulateurs d'*Hes1* et ainsi à l'activation de la transcription d'*Hes1*. Nous proposons donc d'étudier le rôle précis de la sous-unité régulatrice de la PKA (*Prkar1α*) dans le contrôle du destin des progéniteurs cardiaques. Pour cela, des lignées souris transgéniques permettant l'invalidation conditionnelle de *Prkar1α* dans les progéniteurs cardiaques seront utilisées. Nous évaluerons, par technique d'histologie classique, la morphogenèse globale du cœur des embryons mutants pour la *Prkar1α*, puis nous étudierons l'impact de la délétion de *Prkar1α* au sein des progéniteurs cardiaques (prolifération, différenciation et survie). Les mécanismes moléculaires seront alors évalués et le lien avec HES1 déterminé. Le candidat devra avoir des connaissances du développement embryonnaire et maîtriser les techniques d'histologie et d'immunofluorescence. La maîtrise de techniques de biologie moléculaire comme la qRT-PCR est préférable.