

## MASTER 2 BIOLOGIE DE LA PEAU ANNEE 2019-20 (STAGE DU 6 JANVIER AU 19 JUIN 2020)

**Titre du sujet de stage :** *Traitement des ulcérations cutanées par administration topique de principes actifs vasodilatateurs ciblant la guanylate cyclase soluble.*

**Nom, adresse de l'unité ou de l'entreprise d'accueil / Nom du responsable de l'unité ou de l'entreprise :** *Université Grenoble Alpes, Laboratoire HP2, INSERM U 1042 ; Faculté de Médecine de Grenoble*

**Nom, adresse de l'équipe ou service d'accueil/ Nom, tel, adresse e-mail du responsable d'équipe ou de service à contacter :**

*Laboratoire HP2, INSERM U 1042 ; Faculté de Médecine de Grenoble ;*

*<https://grenoblemicrocirculation.org/>*

*Equipe "Impaired tissue oxygenation: effects on wound healing and vascular ageing": Pr. Jean-Luc Cracowski, [JLCracowski@chu-grenoble.fr](mailto:JLCracowski@chu-grenoble.fr). Tel 33 4 76 76 78 56.*

**Nom, qualité et coordonnées du tuteur de stage :**

Raphael Bouvet : [Raphael.Bouvet@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:Raphael.Bouvet@univ-grenoble-alpes.fr)

**Sujet de stage** (une dizaine de ligne) :

Les plaies chroniques constituent un problème majeur de santé publique. L'ischémie tissulaire est un facteur clé dans leur pathophysiologie et l'administration locale de médicaments pour améliorer la perfusion cutanée et l'angiogenèse est une voie de recherche. Promouvoir la vasodilatation et favoriser la granulation et l'épithélialisation sont les objectifs de différentes classes thérapeutiques, parmi lesquelles les médicaments ciblant la voie de la guanylate cyclase soluble. Des résultats animaux prometteurs ont été obtenus par le Laboratoire HP2 de l'Université Grenoble Alpes (<https://grenoblemicrocirculation.org/>) en lien avec un industriel du médicament sur de nouvelles entités chimiques par voie intradermique. Cependant, le développement d'une voie topique est privilégiée avec des molécules et vecteurs ayant la propriété de pénétrer et de se concentrer dans la couche supérieure de l'épiderme pour constituer un réservoir de molécules actives.

Ce projet a pour but d'évaluer les effets pharmacodynamiques de médicaments ciblant la voie de la guanylate cyclase. Notre partenaire industriel a la capacité de produire et de solubiliser ces composés dans des hydrogels. Lors du stage proposé, l'effet de ces médicaments sera testé sur un ou deux modèles animaux de cicatrisation cutanée retardée, après ulcères par excision, les souris db / db (modèle génétique de diabète) et souris Upar -/- (modèle génétique de sclérodémie).

Nous recherchons un étudiant biologiste, pharmacien ou médecin, ayant un bon relationnel pour s'intégrer dans une petite équipe très dynamique (3 enseignants universitaires, 3 doctorants, un post doctorant). Le candidat devra réaliser des expérimentations animales sur souris respectant les règles d'éthique animale, et manipulant des médicaments innovants.

**Technologies utilisées : Laser Doppler Imageur, microscopie, histologie**

**Mots clés : Microcirculation, hypoxie, cicatrisation cutanée**

**Publications d'intérêt si possible (5 maxi) :**

*Khouri C, Kotzki S, Roustit M, Blaise S, Gueyffier F, Cracowski JL. Hierarchical evaluation of electrical stimulation protocols for chronic wound healing: An effect size meta-analysis. Wound Repair Regen. 2017 Sep;25(5):883-891. doi: 10.1111/wrr.12594.*

*Pluchart H, Khouri C, Blaise S, Roustit M, Cracowski JL. Targeting the Prostacyclin Pathway: Beyond Pulmonary Arterial Hypertension. Trends Pharmacol Sci. 2017 Jun;38(6):512-523.*

*Roustit M, Gaillard-Bigot F, Blaise S, Stanke-Labesque F, Cracowski C, Seinturier C, Jourdil JF, Imbert B, Carpentier PH, Cracowski JL. Cutaneous iontophoresis of treprostinil in systemic sclerosis: a proof-of-concept study. Clin Pharmacol Ther. 2014 Apr;95(4):439-45.*

*Kotzki S, Roustit M, Arnaud C, Boutonnat J, Blaise S, Godin-Ribuot D, Cracowski JL. Anodal iontophoresis of a soluble guanylate cyclase stimulator induces a sustained increase in skin blood flow in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2013 Sep;346(3):424-31.*

*5: Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. Trends Pharmacol Sci. 2013 Jul;34(7):373-84.*