



Institut de Recherches en Technologies et
Sciences pour le Vivant

Soutenance de thèse

Vendredi 23 septembre 2011

**À 14 h 00 - Amphithéâtre Daniel Dautreppe, CEA
Grenoble**

Par **Nicolas Ricard** – iRTSV/BCI

ALK1 / BMP9 et remodelage vasculaire. De la génétique humaine aux modèles murins

ALK1 est un récepteur de la famille du TGF- β , principalement exprimé dans les cellules endothéliales. Le ligand physiologique et circulant d'ALK1, BMP9, a été découvert par notre laboratoire en 2007, ce qui a ouvert des possibilités d'étude de la fonction d'ALK1. La première partie de ma thèse a été consacrée à l'analyse fonctionnelle de mutants d'ALK1, retrouvés sur des patients atteints de la maladie de Rendu-Osler de type 2, en réponse à BMP9. Cette étude a permis de : 1) proposer l'haploinsuffisance fonctionnelle comme modèle de la maladie ; 2) développer un test diagnostique pour discriminer les mutations pathogènes des polymorphismes rares, basé sur leur réponse à BMP9 ; 3) d'avoir une meilleure connaissance des acides aminés d'ALK1 importants dans la réponse à BMP9. Un second travail a consisté en la production de la forme mature de BMP9 et du domaine extracellulaire d'ALK1 en vue de l'étude de la structure cristallographique du complexe. L'expression des protéines et leur purification sont en phase d'optimisation. Enfin, un troisième projet consistait en l'analyse du rôle de BMP9 dans l'angiogenèse in vivo. La neutralisation de BMP9 par deux stratégies distinctes induit une augmentation de la densité vasculaire dans la rétine de la souris. Le mécanisme est en cours d'investigation.

Afin de limiter votre attente si vous venez de l'extérieur du CEA, contactez Odile Rossignol (tel. : 04 38 78 45 63 Email odile.rossignol@cea.fr) en précisant vos date, lieu de naissance, nationalité et nom de jeune fille pour les femmes. Une autorisation d'entrée sera établie avant votre arrivée. Les auditeurs étrangers (hors CEE) sont invités à demander cette autorisation d'entrée au moins une semaine avant la date du séminaire. N'oubliez pas de vous munir d'une pièce d'identité.

Direction des Sciences du Vivant
Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant - iRTSV
CEA - 17 rue des Martyrs - 38054 Grenoble cedex 9
<http://www-dsv.cea.fr/irtsy>