

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Contrat Doctoral d'Etablissement
Titre de la thèse : C-UA- Identification de nouvelles molécules de la communication os-muscle pour cibler la fragilité osseuse liée à l'immobilisation		3 mots-clés : Muscle Fragilité osseuse Immobilisation
Unité/équipe encadrante : INSERM UMR_S 1229-RMeS / Equipe REGOS - ANGERS		
Directeur de thèse : Pr Hélène Libouban		N° de tél : +33 2 44 68 83 44 Mail : helene.libouban@univ-angers.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'ostéoporose d'immobilisation ou « <i>disuse osteoporosis</i> », est caractérisée par des pertes osseuses et musculaires localisées ou généralisées suite à une diminution ou une absence des contraintes mécaniques. La fonte musculaire est associée à la perte osseuse, ces deux entités anatomiques synchronisant leurs réponses à un stimulus. Des données cliniques ont montré qu'au cours du vieillissement, une altération musculaire (accentuée par une baisse de l'activité physique) est souvent associée à la perte osseuse ce qui a pour conséquence d'augmenter le risque fracturaire. Celui-ci augmente de façon exponentielle avec l'âge : après 50 ans, presque une femme sur deux et un homme sur cinq sont exposés à une fracture liée à une fragilité osseuse. Il est nécessaire de considérer les deux entités os et muscle simultanément pour mieux décrypter leurs interactions et identifier des cibles thérapeutiques potentielles de la perte osseuse liée à la perte de masse et de fonction musculaires. A ce jour, une vingtaine de médiateurs de l'interaction os-muscle a été identifiée et bien que certains d'entre eux aient été ciblés pour prévenir la perte osseuse liée à l'immobilisation, aucun ne s'est avéré totalement efficace. Des modèles animaux ont été développés pour étudier la perte osseuse liée à l'immobilisation mais l'implication de médiateurs de l'interaction os-muscle n'a été que très peu explorée.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Dans un modèle de paralysie localisée et réversible à la toxine botulique (BTX), nous avons mis en évidence la cinétique de l'atrophie musculaire associée à la perte osseuse. Nous avons montré également que le muscle retrouve une masse normale avant le retour à une masse osseuse normale d'où une implication du muscle dans la restauration osseuse. Notre hypothèse de travail se base sur des données transcriptomiques (<i>RNAseq</i>) précédemment obtenues sur le tissu musculaire à différents temps dans le modèle BTX. Nous avons démarré l'identification de quelques transcrits sur- ou sous-exprimés qui constituent un point de départ pour l'identification de protéines candidates (médiateurs). Nous devons confirmer la présence des protéines correspondantes impliquées dans l'interaction os-muscle afin d'envisager des approches thérapeutiques efficaces pour prévenir la fragilité osseuse liée à l'atrophie musculaire. Les objectifs du travail seront : (i) affiner le choix des molécules candidates issues du muscle ; (ii) déterminer le rôle de ces molécules sur les cellules osseuses ; (iii) évaluer la capacité d'au moins une molécule candidate à prévenir la fragilité osseuse dans le modèle BTX.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> La thèse se déroulera en 3 grandes étapes : 1/ Affiner le choix des molécules candidates en réalisant une analyse protéomique quantitative ciblée par spectrométrie de masse sur les échantillons de muscle, à différents stades dans le modèle de paralysie localisée à la BTX. Le même type d'analyse protéomique sera conduit sur l'os pour déceler des liens potentiels entre la signature protéomique du muscle et celle de l'os afin de mieux comprendre les interactions moléculaires entre ces 2 organes. Cet axe impliquera des analyses bioinformatiques avec l'aide d'une ingénieure bio-informaticienne. 2/ Evaluer les effets <i>in vitro</i> des molécules candidates - retenues à l'issue de l'axe 1 - à l'aide de modèles cellulaires (musculaires et osseux) et d'approches moléculaires et biochimiques. Des surnageants issus de culture d'organoïdes de muscles squelettiques sains et pathologiques seront également testés grâce à une collaboration récente (Unité TaRGeT, Nantes). 3/ Evaluation préclinique (dans le modèle BTX) de la capacité d'au moins une molécule cible - sélectionnée à l'issue de l'axe 2 - à prévenir la perte osseuse et la fragilité osseuse 21 jours après l'injection de BTX (correspondant au temps où la perte osseuse est maximale). Il est attendu que, durant la thèse de doctorat, le ou la candidate présente son travail au sein de la communauté scientifique de l'université d'Angers (journée SFR, « ma thèse en 180s ») et lors d'au moins un congrès national et/ou international. Il est également prévu deux publications (voire trois) dans des revues internationales à comité de lecture.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> La/le candidat(e) devra avoir des compétences en biologie cellulaire (notamment en culture cellulaire) et moléculaire. De bonnes notions en bioinformatique (analyse de données de séquençage, analyse protéomique) seront fortement appréciées.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dechaufour P., Libouban H., Chappard D., Kün-Darbois JD. Repeated unilateral injections of botulinum toxin in masticatory muscles in adult rats do not amplify condylar and alveolar bone loss nor modify the volume of the hypertrophic bone proliferation at enthesis. <i>BioRxiv</i>, doi: doi:10.1101/2023.03.10.532076, 2023 ➤ Chretien A, Couchot M., Mabilieu G, Behets C. Biomechanical, microstructural and material properties of tendon and bone in the young oim mice model of osteogenesis imperfecta. <i>Int J Mol Sci</i>, 23:9928, 2022. ➤ Libouban H., Guintard C., Minier N., Aguado E., Chappard D. Long term quantitative evaluation of muscle and bone wasting induced by botulinum toxin in mice using microcomputed tomography. <i>Calcif Tissue Int.</i>, 102:695-704, 2018. 		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u> UMR_S 1089 TaRGeT (JB Dupont) _ NANTES Université</p>		