

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : <b>Prévention de l'hyperplasie intimale grâce à une solution localisée multi thérapeutique et applicable post-chirurgie.</b>		3 mots-clés : <b>Hydrogel de nanoparticules, hyperplasie intimale, combinaison d'actifs</b>
Unité/équipe encadrante : <b>MINT – INSERM U1066 / CNRS 6021</b>		
Directeur de thèse : <b>Guillaume BASTIAT</b>		N° de tél : +33 2 44 68 85 31 Mail : guillaume.bastiat@univ-angers.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique :</u> L'hyperplasie intimale (HI) est un phénomène complexe, considéré comme une cicatrisation hypertrophique de l'intima de la paroi artérielle, entraînant le rétrécissement de l'artère jusqu'au point d'occlusion (Déglise <i>Front Physiol</i> 2023 ; Lin <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 2023). Cette sténose ou resténose survient rapidement après une chirurgie vasculaire au sein de l'anastomose d'un pontage, après une artériotomie, après un accès artérioveineux de dialyse, ou au sein de la zone dilatée après une technique de recanalisation endovasculaire. C'est l'inconvénient majeur de ces procédures chirurgicales courantes, qui n'a pas encore été résolu. La prévalence est élevée (> 90%), indépendante de la procédure chirurgicale, et ne s'est pas améliorée depuis plus de 30 ans (Miller <i>Am J Cardiol</i> 1993 ; Ruengsakulrach <i>Circulation</i> 1999 ; Cheung <i>J Am Soc Nephrol</i> 2017). Les tentatives de thérapies pharmacologiques conventionnelles ont été vouées à l'échec, que ce soient aux stades suraigu, aigu et chronique. La seule issue thérapeutique est une nouvelle intervention chirurgicale, toujours risquée, invasive et coûteuse (Melnik <i>Pharmacol Ther</i> 2022). Il est temps de réfléchir à des approches préventives pour limiter l'HI.		
<u>Hypothèses et questions posées :</u> Le projet consiste à développer un biomatériau de type hydrogel qui pourra inhiber le développement de l'HI après une chirurgie vasculaire. Le biomatériau sera appliqué sur la paroi externe des vaisseaux sanguins par le chirurgien après l'intervention vasculaire. Afin de limiter le phénomène d'HI grâce à une action préventive, le biomatériau pourra délivrer de manière prolongée des agents antiprolifératifs tels que le paclitaxel pour limiter la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Il pourra aussi libérer des agents de type anti-Lamtor1 et/ou pro-Nogo B, deux facteurs de signalisation impliqués dans l'HI, conduisant à l'inflammation, à la dédifférenciation des CMLV, à leur prolifération et leur migration, et à la sécrétion de matrice extracellulaire dans l'intima des vaisseaux (Liu <i>Front Cell Dev Biol</i> 2021 ; Paszkowiak <i>Vascul Pharmacol</i> 2007 ; Kritz <i>Mol Ther</i> 2008), par une combinaison de pARNi et/ou d'ARNm. Cette stratégie de prévention secondaire est réellement innovante et n'a jamais été envisagée auparavant.		
<u>Grandes étapes de la thèse :</u> La méthodologie de ce projet de thèse repose sur un schéma de recherche translationnel qui est la philosophie du laboratoire d'accueil. La première partie se concentrera sur la formulation de nanoparticules lipidiques (NpLs), avec diverses modifications de surface. En outre, les NpLs seront marquées par fluorescence FRET pour les études de distribution, et chargés en paclitaxel et/ou pARNi anti-Lamtor1 et/ou ARNm pro-Nogo B pour l'effet pharmacologique. Une caractérisation physico-chimique globale sera effectuée. La deuxième partie se concentrera sur l'interaction des NpLs avec les CMLV (lignée cellulaire MOVAS) en mode normal et HI. Après l'évaluation de la cytotoxicité des NpLs, leur internalisation sera évaluée, ainsi que l'effet antiprolifératif lié aux actifs encapsulés. Une corrélation sera établie entre les caractéristiques des NpLs et les réponses cellulaires. Les meilleurs candidats NpLs seront sélectionnés pour développer les implants à base d'hydrogel tel que déjà réalisé au laboratoire MINT. Après leur caractérisation physicochimique globale, cette troisième partie validera l'utilisation de ces hydrogels sur des modèles <i>ex vivo</i> (artères isolées) et <i>in vivo</i> (modèle murin d'HI). La distribution des NpLs dans la paroi artérielle sera évaluée en fonction du temps. De plus, la capacité à limiter l'HI sur le modèle murin sera établi par analyse anatomopathologique ainsi que par l'étude des fonctions vasculaires (contraction et relaxation). Une corrélation entre la rigidité de l'hydrogel et la réponse cellulaire sera également établie.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat :</u> Le candidat aura une expérience et des compétences scientifiques et techniques en formulation et caractérisation de nanoparticules et/ou en biologie cellulaire et expériences <i>in vivo</i> sur des modèles murins.		
3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gazaille C, Bozzato E, Madadian-Bozorg N, Mellinger A, Sicot M, Farooq U, Saulnier P, Eyer J, Prétat V, Bertrand N, Bastiat G. Glioblastoma-targeted, local and sustained drug delivery system based on an unconventional lipid nanocapsule hydrogel. <i>Biomater Adv</i> 2023;153:213549.</li> <li>✓ Pitorre M, Gazaille C, Pham LTT, Frankova K, Béjaud J, Lautram N, Riou J, Perrot R, Geneviève F, Moal V, Benoit JP, Bastiat G. Polymer-free hydrogel made of lipid nanocapsules, as a local drug delivery platform. <i>Materials Science and Engineering: C Materials for Biological Applications</i> 2021;126:112188.</li> <li>✓ Gazaille C, Sicot M, Akiki M, Lautram N, Dupont A, Saulnier P, Eyer J, Bastiat G. Characterization of Biological Material Adsorption to the Surface of Nanoparticles without a Prior Separation Step: a Case Study of Glioblastoma-Targeting Peptide and Lipid Nanocapsules. <i>Pharmaceutical Research</i> 2021;38(4):681-691.</li> </ul>		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pr Nicolas Bertrand, Faculté de pharmacie, Centre de recherche du CHU de Québec, Université Laval, Québec (QC), Canada.</li> <li>✓ Pr Jean Piquet, Chef de service chirurgie thoracique et vasculaire, CHU d'Angers, Angers, France.</li> <li>✓ Dr Sagrario Pascual, IMMM, Le Mans Université, Le Mans, France.</li> <li>✓ Dr Daniel Henrion, CarMe / MitoVasc, Université d'Angers, Angers, France</li> </ul>		

