

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : CDE
Titre de la thèse : <b>Régénération de l'os ischémique par blocage de l'interaction entre les protéines morphogénétiques osseuses 2/4/7 et la protéine Gla matricielle</b>		3 mots-clés : Médecine regeneratrice Interaction protéine-protéine Voie des BMPs
Unité/équipe encadrante : <b>UMR1229 RMeS</b>		
Directeur de thèse : <b>Pierre WEISS</b>		N° de tél : 33.2.40.41.29.14 Mail : pierre.weiss@univ-nantes.fr
<b>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</b> <p>Dans le contexte de la médecine régénérative, l'utilisation de BMP2/4/7 a été largement étudiée pour ses propriétés pro-angio/ostéo-géniques, mais les concentrations supra-physiologiques requises pour obtenir les effets ostéoinductifs souhaités, le coût élevé du traitement et, surtout, le risque de calcification ectopique ont rendu leur utilisation impossible aujourd'hui. La MGP, connu pour ses propriétés anti-calcification vasculaire dépendant du d'acide glutamique gamma-carboxylé (GLA), inhibe les BMP2/4/7 de manière dépendante du résidu proline 64. Ce faisant, le MGP agit comme un régulateur majeur de la biodisponibilité de BMP2/4/7. Par conséquent, le ciblage spécifique de l'interaction BMP2/4/7 - MGP pourrait favoriser à la fois l'ostéogenèse et l'angiogenèse en augmentant la biodisponibilité de BMP2/4/7 physiologique. Dans le même temps, les propriétés anti-calcification vasculaire du MGP seront maintenues (grâce à ses domaines GLA) et les effets indésirables associés à l'administration de concentrations pharmacologiques de BMP2/4/7 seront évités. Pour cela, il est nécessaire de modéliser l'interaction BMP2/4/7 - MGP, ce qui requiert une connaissance précise de la structure tridimensionnelle des interactants.</p>		
<b>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</b> <p>L'objectif de cette thèse est de sélectionner des peptides spécifiques capables de cibler et d'empêcher l'interaction de la protéine morphogénétique osseuse 2/4/7 (BMP) et de son inhibiteur naturel, la protéine GLA matricielle (MGP) dans le but de développer des substituts osseux injectables fonctionnalisés pour la médecine régénératrice osseuse.</p> <p>En effet, nous émettons l'hypothèse qu'en empêchant l'interaction BMP2/4/7 - MGP à l'aide d'inhibiteurs peptidiques sélectionnés, l'activité endogène de BMP2/4/7 sera renforcée (ce qui permettra d'éviter les effets secondaires de BMP2/4/7 exogène). Le criblage de ces inhibiteurs peptidiques constituera un outil thérapeutique innovant qui pourrait être utilisé pour développer un substitut osseux injectable fonctionnalisé. Il permettra son évaluation dans un modèle de rongeur d'ostéoradionécrose mandibulaire pertinent</p>		
<b>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</b> <p>Cette thèse a pour but de développer des biomatériaux qui permettent le contrôle spatio-temporel de l'angiogenèse pour la médecine régénératrice des os de type ischémique.</p> <p>Cette thèse sera basée sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Des méthodes de caractérisation et criblage in silico suivies de validations expérimentales.</li> <li>2) La production et la validation de peptides thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoradionécrose (ORN ; absence de régénération osseuse en lien avec une hypovascularisation</li> <li>3) Le peptide sélectionné sera ensuite combiné à un substitut osseux synthétique, puis son potentiel thérapeutique sera évalué dans un modèle d'ORN chez le rat.</li> </ol> <p>Cette thèse aura un objectif unique : la modulation de l'interaction protéine-protéine par le criblage de peptides thérapeutiques pour une utilisation dans le MedReg de l'os hypotrophique</p>		
<b>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</b> Techniques de Biologie moléculaire et cellulaire ; criblage in silico, docking moléculaire, modèles précliniques		
<b>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</b> <p>Guihard PJ, Guo Y, Wu X, Zhang L, Yao J, Jumabay M, Yao Y, Garfinkel A, Boström KI. Shaping Waves of Bone Morphogenetic Protein Inhibition During Vascular Growth. Circ Res. 2020 Oct 23;127(10):1288-1305. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317439. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32854559; PMCID: PMC7987130.</p> <p>Dos Santos M, Demarquay C, Ermeneux L, Aberkane F, Bléry P, Weiss P, Milliat F, Mathieu N. Refining the mandibular osteoradionecrosis rat model by in vivo longitudinal µCT analysis. Sci Rep. 2021 Nov 15;11(1):22241. doi: 10.1038/s41598-021-01229-y. PMID: 34782666; PMCID: PMC8594779.</p> <p>Flegeau K, Gauthier O, Rethore G, Autrusseau F, Schaefer A, Lesoeur J, Veziere J, Brésin A, Gautier H, Weiss P. Injectable silanized hyaluronic acid hydrogel/biphasic calcium phosphate granule composites with improved handling and biodegradability promote bone regeneration in rabbits. Biomater Sci. 2021 Aug 21;9(16):5640-5651. doi: 10.1039/d1bm00403d. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34254604.</p>		
<b>Collaborations nationales et internationales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noelle Mathieu, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, Fontenay aux roses, France</li> <li>• Stéphane Teletchéa, US2B, Nantes, France</li> <li>• Kristina Bostrom, Cardiology Department, University of California Los Angeles (UCLA), USA</li> </ul>		