

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : ANR, NEXT, AO Odontologie
Titre de la thèse : Évaluation de microgels injectables de HPMC silylée en tant que système d'administration multimodal de médicaments pour l'ingénierie tissulaire		3 mots-clés : <ul style="list-style-type: none"> • Co-encapsulation • BMP2 • Lipoxin A4
Unité/équipe encadrante : UMR 1229		
Directeur de thèse : Pierre Weiss		N° de tél : 0687741055 Mail : pierre.weiss@univ-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le contexte scientifique de ce projet est la résolution de l'inflammation dans des situations cliniques associées à des affections très courantes telles que la parodontite ou la pulpite dentaire. La parodontite est la sixième maladie la plus répandue dans le monde, la plus fréquente des maladies osseuses chez l'homme et la principale cause de perte de dents chez l'adulte. L'inflammation au cours d'une maladie parodontale ou d'une pulpite est un mécanisme dynamique de réponse tissulaire de l'hôte contre l'invasion d'agents pathogènes. Le but physiologique est de retrouver l'homéostasie des tissus. Cependant, dans de nombreux cas, une inflammation non contrôlée ou excessive conduit à une inflammation chronique, des cicatrices et une fibrose qui entrave la guérison et la régénération des tissus blessés. Les macrophages sont considérés comme les cellules effectrices principales dans la régulation de la réparation tissulaire et participent activement à l'évolution de la réponse inflammatoire en passant d'un phénotype inflammatoire (M1) à un phénotype régénératif (M2) à mesure que la guérison progresse. De plus, le microenvironnement des sites lésés joue un rôle essentiel dans la reprogrammation des macrophages. Le sujet de cette thèse est d'utiliser une approche basée sur les biomatériaux à libération de principes actifs afin de promouvoir la résolution de la réponse inflammatoire.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Récemment, l'accent a été mis sur les rôles immunomodulateurs des lipoxines. La lipoxine A4 (LXA4) est un anti-inflammatoire endogène, une molécule pro-résolutive annoncée comme un médiateur essentiel pour la cicatrisation. Par ailleurs, de nombreuses études précliniques et cliniques ont démontré avec succès la capacité de la (rhBMP-2) à induire la formation d'os dans diverses indications. Cependant, L'administration systémique de LXA4 et de BMP2 se révèle relativement inefficace et une administration topique aboutit souvent à des résultats décevants. Pour remédier à tous ces inconvénients, notre approche pharmacologique consiste à administrer un nouveau microgel biphasique d'hydroxypropylméthylcellulose silylée (Si-HPMC) capable d'administrer LXA4 et BMP2. Basée sur des résultats préliminaires, notre hypothèse est que l'encapsulation de LXA4 et de BMP2 pourrait préserver leur activité en protégeant de l'oxydation. Les questions posées sont de savoir comment optimiser ce microgel biphasique injectable et de l'évaluer <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> dans des modèles précliniques d'inflammation (parodontites et pulpes).</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Pour mener à bien ce projet une période de 3 ans est prévue et est divisée en 3 phases. Ce travail de thèse correspond au développement de premiers travaux réalisés au sein du laboratoire RMES 1229 (Nantes) en collaboration avec le laboratoire (UMR 5253) Montpellier. La phase 1 correspond à la synthèse du microgel biphasique d'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose silylée (Si-HPMC) capable de libérer LXA4 et BMP2. Cette première phase a pour objet de déterminer différentes formulations afin d'optimiser les paramètres physico-chimiques et de libération des principes actifs. Il est prévu d'évaluer les propriétés mécaniques, les caractéristiques physico-chimique, le profil de relargage et l'absence de dégradation des principes actifs. La phase 2 est l'étude <i>in vitro</i> des effets de ce microgel biphasique sur la polarisation des macrophages et des effets dans un modèle d'inflammation simulée. Un modèle original d'inflammation simulée est envisagé, et doit permettre d'évaluer dans les différentes phases de l'inflammation le microgel biphasique (phase aiguë, chronique, de résolution) et également dans un modèle de régénération. La phase 3 correspond à l'étude <i>in vivo</i> du microgel biphasique <i>in vivo</i> dans 2 modèles précliniques d'inflammation. Ces modèles ont déjà donné lieu à publications et sont complémentaires et auront des méthodes d'évaluation différentes.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Le candidat devra avoir des compétences en culture cellulaire, des compétences dans les domaines de la chimie et de physico-chimie des hydrogels seront appréciées. Des notions théoriques en PCR, histologie, microscanner, cytométrie en flux sont requises. Des connaissances des phénomènes interfaciaux seront appréciées.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> - Chichiricco PM, Riva R, Thomassin JM, Lesoeur J, Struillou X, Le Visage C, Jérôme C, Weiss P. In situ photochemical crosslinking of hydrogel membrane for Guided Tissue Regeneration. Dent Mater. 2018 Dec;34(12):1769-1782. - Struillou X, Fruchet A, Rakic M, Badran Z, Rethore G, Sourice S, Fellah BH, LE Guehenne L, Gauthier O, Weiss P, Soueidan A. Evaluation of a hydrogel membrane on bone regeneration in furcation periodontal defects in dogs. Dent Mater J. 2018 Sep 30;37(5):825-834. - Flégeau K, Pace R, Gautier H, Rethore G, Guicheux J, Le Visage C, Weiss P. Toward the development of biomimetic injectable and macroporous biohydrogels for regenerative medicine. Adv Colloid Interface Sci. 2017 Sep;247:589-609.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CRCINA- INSERM U1232 / Nantes University & INSERM (Christophe Blanquart) • UMR 5253 CNRS-UM-ENSCM (Université de Montpellier) (corine Tourne-Peteilh, Philippe Legrand) • Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan, USA) (Jeff Johnson) 		