

Offre de thèse de doctorat

Rôle des protéines SLC20A dans les régulations réciproques entre adipogénèse et ostéogénèse

Le groupe SINPA «Skeletal INtegrative Physiology and Aging» (INSERM U1229-RMeS, équipe STEP) **offre une bourse de thèse de 3 ans à compter de septembre 2017**. Notre groupe s'intéresse plus particulièrement aux rôles des protéines PiT1/SLC20A1 et PiT2/SLC20A2 dans la minéralisation et la physiopathologie du squelette. PiT1 et PiT2 sont des protéines membranaires multi-fonctionnelles notamment capables de transporter du phosphate dans la cellule. Dernièrement, nous avons généré différents modèles de souris génétiquement modifiées pour étudier leur rôle dans la minéralisation du squelette *in vivo*. L'analyse phénotypique de ces souris a montré que PiT1 et PiT2 sont impliqués dans la formation et le maintien du squelette (Bourguine *et al* 2013 PLoS ONE 8(6)e65979; Yadav *et al* 2016 JBMR 31(6):1275-86; Couasnay *et al* soumis, Beck-Cormier *et al* en préparation). Cependant, nos observations indiquent que tout ou partie du phénotype squelettique des ces souris mutantes pourrait être la conséquence d'un défaut de communication entre le tissu squelettique et d'autres tissus, notamment le tissu adipeux. Il est effectivement bien décrit aujourd'hui l'existence d'un lien étroit entre le squelette et le tissu adipeux dans la régulation du métabolisme énergétique et de la formation de l'os. Pour autant, les mécanismes d'interactions entre ces deux organes, et les molécules impliquées, sont loin d'être complètement élucidés.

Ce projet porte plus particulièrement sur l'implication de PiT2 dans le dialogue croisé entre ostéogénèse et adipogénèse. **Ses objectifs sont i)** de déterminer l'importance de PiT2 *in vivo* dans le métabolisme énergétique, **ii)** de déterminer si les anomalies du squelette des souris PiT2KO sont une conséquence directe des anomalies du tissu adipeux et **iii)** d'élucider les mécanismes cellulaires et moléculaires de PiT2 dans le dialogue adipo-ostéogénique. Ce travail repose sur l'analyse de souris mutantes permettant la délétion spatio-temporelle contrôlée de PiT2, la mise en place de modèles d'étude *in vitro* (contrôle de l'expression de gènes par des approches lentivirales, étude des capacités de différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblastes (OB) ou en adipocytes, analyse du dialogue entre ostéoblastes et adipocytes (co-cultures OB/adipocytes)), l'utilisation d'approches techniques variées de biologie moléculaire (PCR en temps réel, western blot, co-immunoprécipitation...) et d'histologie (colorations, immunohistologie...).

Les résultats de ce projet permettront d'apporter des connaissances inédites sur les régulations réciproques entre le squelette et le tissu adipeux, permettant de participer à l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les maladies associées au déséquilibre de la balance adipo-ostéogénique comme l'ostéoporose ou certains types de lipodystrophies.

Contact: Sarah Beck-Cormier, Inserm U1229-RMeS, Faculté d'odontologie, 1 place Alexis Ricordeau, 44042 Nantes - sarah.beck@univ-nantes.fr - tel : 02 40 41 28 21.