



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 septembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Maya TALANTIKITE**

Titre de la thèse : « Etude protéomique, cellulaire et moléculaire des fonctions de la métalloprotéase BMP-1 dans le contexte de la cicatrisation cornéenne ».



RÉSUMÉ DE THÈSE :

La cicatrisation cornéenne représente un processus de réparation complexe qui vise à restaurer l'intégrité, la structure et la transparence de la cornée. Cependant, dans un certain nombre de cas, ce processus peut évoluer de façon anormale et se stabiliser en entraînant la formation d'une opacité cornéenne installée. Les mécanismes impliqués dans la formation de ces cicatrices persistantes ne sont pas encore complètement élucidés, mais il est établi que la composition et l'organisation de la matrice extracellulaire du stroma jouent un rôle majeur dans la restauration de la transparence de la cornée. Ce projet s'est concentré sur la métalloprotéase extracellulaire BMP-1 (Bone Morphogenetic Protein 1), déjà connue pour son rôle dans l'assemblage de la matrice extracellulaire et l'activation du TGF- β .

Afin d'identifier les processus contrôlés par BMP-1 dans la cornée, nous avons d'abord effectué une comparaison systématique des inhibiteurs de BMP-1 connus ou potentiels, de différentes origines, pour caractériser leurs propriétés à la fois *in vitro* et dans des cultures cellulaires. Ensuite, nous avons mené une étude approfondie du sécrétome des cellules stromales de la cornée humaine (kératocytes), et des conséquences de la différenciation de ces cellules en myofibroblastes. Enfin, nous avons analysé les événements protéolytiques médiés par BMP-1 dans le sécrétome des kératocytes en utilisant principalement une approche de protéomique quantitative basée sur le marquage iTRAQ des protéines entières (technique TAILS).

La comparaison des inhibiteurs disponibles de BMP-1 a permis de mettre en évidence différents profils d'efficacité, de spécificité et de toxicité et a conduit à l'identification d'un inhibiteur hydroxamate et d'un inhibiteur protéique efficaces, peu toxiques et très spécifiques de BMP-1.

Le sécrétome des kératocytes s'est avéré être un modèle adéquat pour l'étude des activités de BMP-1 dans le contexte cornéen. Plus de 2022 protéines ont été identifiées, dont la métalloprotéase BMP-1 et 16 de ses 33 substrats connus jusqu'à présent. Enfin, 76 protéines modifiées par l'activité de BMP-1 ont été identifiées dans le sécrétome des kératocytes. Ces résultats confirment les liens forts entre BMP-1, l'assemblage de la matrice extracellulaire et le TGF- β , mais suggèrent également de nouveaux rôles pour la protéase dans l'inflammation. Certains des substrats nouvellement identifiés (TGFBI, HSP47 et collagène VI) sont très pertinents dans le contexte de la cicatrisation de la cornée et ont été validés d'un point de vue biochimique.

En conclusion, BMP-1 est confirmée comme une cible potentielle intéressante pour traiter ou prévenir la formation des opacités cornéennes et la caractérisation des inhibiteurs disponibles ouvre des perspectives importantes pour des études précliniques chez l'animal.