

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 : Ciblage des macrophages de la membrane synoviale au cours de l'arthrose.		3 mots-clés : Macrophages Arthrose Lipoplexes
Unité/équipe encadrante : UMR 1229, équipe REJOINT, groupe 4 ATIP-Avenir StratOA		
Directeur de thèse : Jérôme Guicheux (Directeur) et Marie-Astrid Boutet (co-encadrante)		N° de tél : 0240412919 (JG) 0240412821 (MAB) Mail : jerome.guicheux@univ-nantes.fr; marie- astrid.boutet@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'arthrose est une maladie articulaire incurable à l'impact socio-économique important. Elle est désormais reconnue comme une maladie inflammatoire hétérogène causant une atteinte multi-tissulaire d'intensité variable. L'absence de solutions thérapeutiques concrètes apportées par les nombreuses molécules testées jusqu'à maintenant pourrait être attribuée à l'inadéquation entre « le bon médicament » et « le bon patient ». La membrane synoviale des articulations présente des changements majeurs au cours des phases précoces de la maladie, précédant les dégradations visibles du cartilage. Notamment, la synovite est étroitement corrélée avec la sévérité radiographique, la douleur et la perte de la fonction articulaire. Notre équipe a mis en évidence plusieurs signatures histopathologiques synoviales au cours de l'arthrose, et démontré leur relation avec les données cliniques des patients. De plus, les analyses haut-débit précédemment réalisées ont permis d'identifier des populations de macrophages spécifiquement sur- ou sous-représentées chez certains patients.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous postulons qu'un ciblage de ces populations de macrophages adapté à la signature histopathologique synoviale du patient arthrosique permettra de proposer des options thérapeutiques concrètes et d'ouvrir la voie à une médecine personnalisée. Dans un premier temps, ce travail a pour objectif d'étudier les propriétés pathogéniques des sous-types de macrophages synoviaux d'intérêt et leurs interactions avec les autres cellules immunitaires dans des modèles in vitro et ex vivo pertinents et de valider la pathogénicité de cibles moléculaires identifiées. Dans un second temps, ce projet vise à optimiser des outils de ciblage contrôlé et prolongé des macrophages afin de moduler leur phénotype dans des modèles in vitro et in vivo.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Objectif 1 : Comprendre le rôle pathogénique des interactions entre les cellules immunitaires synoviales au cours de l'arthrose. Ce travail a pour objectif de mettre en place des cultures et cocultures de cellules primaires (e.g., macrophages triés, fibroblastes, chondrocytes) et d'explants tissulaires (e.g., synoviale, cartilage, tissu adipeux articulaire) pour étudier les propriétés pathogéniques des cellules immunitaires d'intérêt identifiées par l'équipe. Des données haut-débit (étude d'interaction cellulaire à partir de données de séquençage, transcriptomique spatiale) permettront d'affiner les expérimentations mises en place et de comprendre l'influence des macrophages sur les cellules synoviales environnantes (e.g., lymphocytes B et T, cellules lymphoïdes innées) in situ. La pathogénicité des voies identifiées pourra être confirmée en utilisant des stratégies de transfection (siRNA, mRNA, système CRISPR), et l'arthrose pourra également être induite dans des souris invalidées pour des cibles spécifiques. Objectif 2 : Optimiser des outils de ciblage des macrophages synoviaux pour le traitement de l'arthrose. Ce travail a pour objectif d'optimiser l'utilisation de lipoplexes permettant la délivrance d'ARN interférents ou messagers afin de moduler le phénotype des macrophages in vitro dans les systèmes validés précédemment, et in vivo dans des modèles murins d'arthrose pertinents. Les caractéristiques de ces lipoplexes (e.g., composition, charge) pourront être adaptées pour optimiser leur délivrance intra-articulaire. Ces lipoplexes seront intégrés au sein de différents hydrogels développés au laboratoire pour permettre un relargage contrôlé dans l'articulation et une modulation prolongée des symptômes arthrosiques.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Compétences exigées en culture cellulaire, cytométrie en flux, histologie et expérimentation animale, connaissances fondamentales en immunologie, développement de compétence en bio-informatique.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nerviani A*, Boutet MA*, Ghirardi GM et al. Axl and MerTK regulate synovial inflammation and are modulated by IL-6 inhibition in rheumatoid arthritis. <i>Nat Commun.</i> 15, 2398 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-46564-6. * Participated equally. - Boutet MA, Nerviani A, Fssati-Jimack L et al. Comparative analysis of late-stage rheumatoid arthritis and osteoarthritis reveals shared histopathological features. <i>Osteoarthritis Cartilage.</i> 2024 Feb;32(2):166-176. doi: 10.1016/j.joca.2023.10.009. - Bodic B, Boutet MA, Boyer C, et al. Development and characterization of a humanized mouse model of osteoarthritis. <i>Osteoarthritis Cartilage.</i> 2022 Jun;30(6):875-885. doi: 10.1016/j.joca.2022.02.620. 		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Costantino Pitzalis et Alessandra Nerviani, Londres, Royaume-Uni ; Virginie Escriou, Paris, France.		