

**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 : <b>Étude des interactions cellules stromales - cellules immunitaires au cours des tendinopathies</b>		3 mots-clés : Inflammation Tendon Cicatrisation
Unité/équipe encadrante : <b>UMR1229-RMeS / équipe Rejoint</b>		
Directeur de thèse : <b>Christelle Darrieutort-Lafitte et Frédéric Blanchard</b>		N° de tél : 02 44 76 91 21 Mail : Christelle.DARRIEUTORT@chu-nantes.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>  Les tendinopathies sont des maladies fréquentes, favorisées par l'excès de charge et les mouvements répétitifs. Leur impact individuel et sociétal est important lié à la chronicité des douleurs et à l'absence de thérapeutique curative. Les ténocytes, cellules principales du tendon, régulent la production et le turn-over des composants de la matrice extra-cellulaire en réponse à différents stimuli, mécaniques ou moléculaires. Une dérégulation des cellules immunitaires a été observée au sein des tendons pathologiques. Il a été démontré l'existence de macrophages résidents tissulaires (MRT) au sein des tendons, mais leur rôle et leur origine sont peu connus. Les interactions de ces cellules résidentes du tendon pourraient aboutir à des trajectoires pathologiques de différenciation des cellules souches progénitrices des tendons, ce qui conduirait à une qualité de tissu inférieure. A leur tour, ces ténocytes anormaux et l'altération de la niche pourraient conduire à un phénotype pathologique des MRT.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>  L'objectif général de cette étude est de mieux caractériser les interactions entre les macrophages et les cellules stromales au sein du tendon, qui aboutissent à la déviation d'une cicatrisation normale vers une dégénérescence du tissu tendineux. La modification du phénotype des MRT au sein du tissu tendineux pourrait faire intervenir plusieurs facteurs : l'ontogénie de ces cellules, les modifications de la niche macrophagique avec notamment l'axe ténocytes-macrophages, et une « mémoire » pro-inflammatoire de ces cellules. Notre hypothèse de travail est que les microtraumatismes répétés du tendon aboutiraient à une altération de la cicatrisation tissulaire en lien avec ces MRT. L'activation aberrante notamment de la voie de l'IL-6 dévierait la différenciation des progéniteurs vers des voies ostéo-chondrogénique ou fibrotique plutôt que ténogénique.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>  Nous utiliserons des échantillons de tendons humains de supra épineux rompus (tendinopathie établie) et de subscapulaires (tendinopathie au stade précoce) des mêmes épaules, ainsi que des tendons sains de la coiffe des rotateurs. Chaque biopsie sera analysée par immunohistochimie (IHC), single cell RNA sequencing (scRNAseq), single cell ATAC-seq, et spatial multi-omic.  Les facteurs identifiés comme clefs seront étudiés dans un modèle de co-cultures macrophages-ténocytes. L'emploi de monocytes extraits du sang de volontaires sains associés à des ténocytes extraits après digestion de tendons de la coiffe des rotateurs humains permettra d'étudier leurs interactions dans différentes conditions de culture, le transcriptome de chaque type cellulaire en utilisant des inserts de culture transwell et de quantifier les capacités d'efférocytose des macrophages sur des ténocytes apoptotiques.  Un modèle murin de rupture partielle du tendon rotulien permettra d'étudier les différentes étapes du processus normal de cicatrisation. Cette dernière sera étudiée par histologie, IHC et scRNAseq en zone lésionnelle, et des mesures fonctionnelles seront effectuées (analyse de la marche - cat walk). Les cibles sélectionnées in vitro seront évaluées dans notre modèle murin (anticorps anti-IL6R, siRNA, souris KO pour l'IL6, inhibiteurs de JAK...).</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u>  Physiopathologie du squelette  Biologie moléculaire et cellulaire (histologie, PCR, culture cellulaire etc), bioinformatique</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>  1. Darrieutort-Laffite C, Beach ZM, Weiss SN, <i>et al.</i> Knockdown of biglycan reveals an important role in maintenance of structural and mechanical properties during tendon aging. <i>Journal of Orthopaedic Research</i>. 2023;41:2287–94.  2. Herman J, Le Goff B, De Lima J, Brion R, Chevalier C, Blanchard F, Darrieutort-Laffite C. Pro-inflammatory effects of human apatite crystals extracted from patients suffering from calcific tendinopathy. <i>Arthritis Res Ther</i>. 23:131, 2021.  3. Darrieutort-Laffite C, Varin S, Coiffier G, <i>et al.</i> Are corticosteroid injections needed after needling and lavage of calcific tendinitis? Randomised, double-blind, non-inferiority trial. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2019;78:837–43.</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u>  Pr Anne des Rieux, UCLouvain, Belgium  Pr Manuela Gomes, University of Porto, Portugal</p>		