

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2021-22

Laboratoire : INSERM UMR1229, RMeS Regenerative Medicine and Skeleton.

Intitulé/N° d'équipe : STEP Skeletal Tissue Engineering and Physiopathology.

Nom-Prénom de l'encadrant : Claire Vinatier et Marie-Astrid Boutet.

Courriel de l'encadrant : claire.vinatier@univ-nantes.fr; marie-astrid.boutet@univ-nantes.fr

Titre du stage : Analyse de la diversité des macrophages dans la membrane synoviale de patients atteints d'arthrose.

Résumé du projet proposé :

L'arthrose est une maladie articulaire incurable, douloureuse et handicapante qui touche 50 millions d'Européens. Des preuves cliniques suggèrent que l'arthrose est une maladie très hétérogène influencée par de nombreux facteurs. Elle se caractérise par la dégradation du cartilage articulaire, différents degrés d'inflammation synoviale et la formation d'ostéophytes entraînant une perte de fonction articulaire. La synovite, qui peut apparaître tôt dans le développement de la maladie, et en particulier sa composante de macrophages, corrèle avec la sévérité de l'arthrose et représente donc une cible majeure pour le développement de nouveaux traitements.

Nos résultats préliminaires suggèrent que la membrane synoviale arthrosique présente une diversité histopathologique similaire à celle observée au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), une maladie dans laquelle la synovite joue un rôle pathogène essentiel. Des travaux récents ont montré qu'au cours de la PR, ces divers pathotypes permettent de stratifier la réponse des patients aux traitements, la diminution de l'infiltrat macrophagique étant un indicateur de bonne réponse (Humby et al, Ann. Rheum. Dis., 2019 ; Lewis et al, Cell Rep., 2019).

Dans ce contexte, nous postulons qu'une stratification des patients atteints d'arthrose basée sur leur inflammation synoviale permettrait de développer des traitements personnalisés et que les macrophages représenteraient des cibles pertinentes pour la conception de nouvelles approches thérapeutiques ciblées. Une partie de notre projet, que nous proposons au candidat d'intégrer, vise à caractériser l'hétérogénéité de l'inflammation synoviale dans l'arthrose, particulièrement son infiltrat macrophagique, en relation avec les caractéristiques cliniques et histopathologiques des patients. Au cours de ce stage, nous proposons au candidat :

- De participer à l'analyse de données de bulk RNA-seq sur membranes synoviales générées à Londres, en collaboration avec l'équipe du Prof. Costantino Pitzalis et du Dr. Myles Lewis, en relation avec les données histologiques et cliniques disponibles pour chaque patient. Des méthodes de déconvolution cellulaire seront également appliquées à ces données de bulk-RNA afin de mieux caractériser les populations cellulaires synoviales et de les comparer avec des données de séquençage existantes publiées récemment (Zhang et al, Nature Immunol., 2019 ; Wood et al, JCI Insight, 2019).
- D'analyser un jeu de données de scRNA-seq de macrophages triés provenant de membranes synoviales présentant différents pathotypes afin de déterminer les marqueurs définissant des populations de macrophages associées à des phénotypes cliniques d'intérêt.
- De confirmer, à l'échelle protéique, la présence de ces populations de macrophages dans la membrane synoviale par cytométrie en flux et/ou marquages multiples en immunofluorescence.