

**Titre du projet de Thèse**

Hétérogénéité des cellules stromales mésenchymateuses : impact sur la régulation de la réponse inflammatoire et de la reconstruction osseuse

**Directeur de thèse (Responsable scientifique encadrant l'allocataire)**

Nom et prénom : Chevallier Nathalie

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) : 402

Adresse postale de l'équipe d'accueil : IMRB Equipe 10- Groupe 5– UITC-EFS- 5, rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil

Téléphone : 01 56 72 21 20

E-mail : [nathalie.chevallier@esf.sante.fr](mailto:nathalie.chevallier@esf.sante.fr) ; [nathalie.chevallier-mericskay@inserm.fr](mailto:nathalie.chevallier-mericskay@inserm.fr)

**Co-Directeur de thèse ou Co-Encadrant de thèse sans HDR**

Nom et prénom :

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) :

Adresse postale de l'équipe d'accueil :

Téléphone :

E-mail :

**Unité / laboratoire d'accueil**

Intitulé de l'unité/laboratoire : INSERM U955/ EQUIPE 10-RELAIX « BIOLOGIE DU SYSTÈME NEUROMUSCULAIRE »

Nom du Directeur de l'unité / laboratoire d'accueil : Jorge Boczkowski/ Fred Relaix- Groupe 5 Hélène Rouard

## Contexte scientifique du projet et objectifs (0,5 page maximum)

*Arial 11, interligne simple*

Les grandes fractures osseuses sont associées dans 10% des cas à des problèmes de réparation osseuse provoquant des pseudarthroses et le nombre de pseudarthroses va aller en augmentant avec le vieillissement de la population. Dans le cadre du projet Européen Reborne (Regenerating bone defects using New biomedical approaches Engineering), nous avons développé un protocole de thérapie cellulaire clinique basé sur l'injection de cellules stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse humaine (CSMh) pour le traitement des grandes fractures. Nos résultats semblent très prometteurs cependant, certains patients ont une réparation osseuse retardé voir pour certain une absence de reconstruction osseuse. Nos études précliniques utilisant des modèles animaux montrent que la capacité de formation osseuse induite par les CSMh est hétérogène avec des CSMh à haut ou à bas potentiels osseux suggérant la présence de paramètres intrinsèques dépendants du donneur. **L'objectif du projet de thèse sera de mieux comprendre les mécanismes d'action des CSMh menant à cette hétérogénéité afin d'optimiser notre approche de thérapie cellulaire.** À cette fin, une analyse RNAseq a été réalisée et nos résultats ont mis en évidence une signature cytokinique et une modulation de l'inflammation dépendante du potentiel osseux des CSMh. (i) Nous chercherons donc à évaluer l'impact réel de cette modulation de l'inflammation sur le potentiel de nos cellules. Pour cela des souris déplétées ou non en neutrophiles, NK ou monocytes seront utilisées et des analyses du devenir des cellules greffées seront réalisées. (ii) Afin d'évaluer la contribution des CSMh dans la régulation de l'inflammation et la formation osseuse des analyses par invalidation ou surexpression de certaines des cytokines différemment exprimées entre les cellules à haut ou à bas potentiels osseux seront réalisées. Cette étude devrait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes mis en place par les CSMh à haut potentiel osseux et nous permettre ainsi de développer des protocoles cliniques encore plus efficaces.

## Compétences requises du candidat (5 lignes maximum)

*Arial 11, interligne simple*

Le candidat devra être capable de travailler sur les modèles animaux (principalement souris), avoir des compétences en culture cellulaire et biologie moléculaire. Avoir des compétences en histologie et en quantification avec ImageJ serait un plus. Avoir des compétences en analyse statistique et savoir se servir de GraphPad Prism serait un plus aussi.

## Publications de l'équipe d'accueil de ces 5 derniers années en lien avec le projet (5 publications maximum)

1. Gómez-Barrena E, Rosset P, Gebhard F, Hernigou P, Baldini N, Rouard H, Sensebé L, Gonzalo-Daganzo RM, Giordano R, Padilla-Eguiluz N, García-Rey E, Cordero-Ampuero J, Rubio-Suárez JC, Stanovici J, Ehrnthaller C, Huber-Lang M, Flouzat-Lachaniette CH, **Chevallier N**, Donati DM, Ciapetti G, Fleury S, Fernandez MN, Cabrera JR, Avendaño-Solá C, Montemurro T, Panaitescu C, Veronesi E, Rojewski MT, Lotfi R, Dominici M, Schrezenmeier H, Layrolle P. Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial. **Biomaterials**. 2018 Mar 19. pii: S0142-9612(18)30205-9. doi: 10.1016/j.biomaterials. 2018.03.033
2. Mebarki M, Coquelin L, Layrolle P, Battaglia S, Tossou M, Hernigou P, Rouard H, **Chevallier N**. Enhanced human bone marrow mesenchymal stromal cell adhesion on scaffolds promotes cell survival and bone formation. **Acta Biomater**. 2017 Sep 1;59:94-107. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.018. Epub 2017 Jun 19.
3. Lebouvier A, Poignard A, Coquelin-Salsac L, Léotot J, Homma Y, Jullien N, Bierling P, Galactéros F, Hernigou P, Rouard H\*, **Chevallier N\***. Autologous bone marrow stromal cells are promising

candidates for cell therapy approaches to treat bone degeneration in sickle cell disease. **Stem Cell Res. 2015 Oct 8;15(3):584-594.**

4. Lebouvier A, Poignard A, Cavet M, Amiaud J, Leotot J, Hernigou P, Rahmouni A, Bierling P, Layrolle P, Rouard H\*, **Chevallier N\***. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection. **Stem Cell Res Ther. 2015 Apr 13;6:68**
5. Léotot J, Lebouvier A, Hernigou P, Bierling P, Rouard H, **Chevallier N**. Bone-Forming Capacity and Biodistribution of Bone Marrow-Derived Stromal Cells Directly Loaded Into Scaffolds: A Novel and Easy Approach for Clinical Application of Bone Regeneration. **Cell Transplant. 2015;24(10):1945-55.**