

Formulaire de stage
Parcours M2 GGBS 2021-22

Laboratoires : 1- INSERM UMR 1229 / RMeS - Regenerative Medicine and Skeleton
Equipe : STEP « Skeletal Tissue Engineering and Physiopathology ».

2-CRTI, UMR 1064, Equipe : « Genetic and Cellular Engineering in Immunology and Regenerative Medicine »

Nom-Prénom des encadrants : CAMUS Anne¹ et DAVID Laurent²

Courriel des encadrants : anne.camus@univ-nantes.fr; laurent.david@univ-nantes.fr

Titre du stage : Etude de la différenciation des cellules de notochorde et du développement du disque intervertébral à l'aide de cellules souches pluripotentes induites humaines

Résumé du projet proposé :

Avec le mode de vie et le vieillissement de la population de nos sociétés modernes, environ 80% de la population générale souffrira au moins une fois au cours de la vie de lombalgie. Il est estimé que 40% des patients souffrent d'une lombalgie d'origine discogénique, majoritairement associée à la dégénérescence du disque intervertébral (DIV). A ce jour, il n'y a pas de traitement efficace pour contrecarrer la dégénérescence discale, qu'ils s'agissent de traitements pharmacologiques ou chirurgicaux, ceux-ci n'abordent pas les causes de la maladie. Cette situation est largement due au manque de connaissance des mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant le développement, la croissance et la maturation du DIV au cours du développement embryonnaire et post-natal.

Notre objectif est d'étudier, chez l'homme, les éléments-clés des mécanismes mis en jeu lors de la différenciation des cellules de notochorde progénitrices du disque, et du développement du DIV à l'aide de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC). Ces travaux contribueront à l'amélioration de notre compréhension de ces mécanismes fondamentaux chez l'homme permettra de proposer le développement de projets translationnels novateurs pour la réparation ou la restauration du disque.

Les axes principaux du projet de recherche sont les suivants :

- 1- Etudier les étapes de différenciation et de maturation des NTC dérivées d'hiPSC
- 2- Décrypter les mécanismes moléculaires mis en jeu lors de la différenciation des NTC et de la formation du DIV chez l'homme.
- 3- Obtenir une source de cellules avec des potentialités de régénération chez l'homme.

Dans ce contexte, une étude du transcriptome a été menée à partir de l'approche RNA-seq sur cellules uniques (Single-Cell) à différentes étapes de la différenciation du lignage notochordal et de maturation phénotypique des NTC. L'utilisation de l'approche « omique » et d'une analyse bio-informatique permettra de décrypter les programmes génétiques impliqués dans le développement du lignage notochordal et dans le control du phénotype cellulaire chez l'homme. Les données de séquençage seront également comparer à des datasets générés dans le cadre du projet européen iPSpine (Horizon 2020 no. 825925), axé sur la médecine régénérative du DIV en utilisant des analyses corrélatives afin d'identifier de nouveaux marqueurs présents dans les NTC dérivées d'hiPSC et dans les cellules native du disque.

Colombier P., Halgand B., Chédeville C., Chariou C., François-Campion V., Kilens S., Vedrenne N., Clouet J., David L, Guicheux J and Camus A. (2020). NOTO Transcription Factor Directs Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesendoderm Progenitors to a Notochordal Fate. *Cells* 9: 509-533.