

Les catécholestrogènes dans l'arthrose et sur la douleur associée

The catecholestrogens in the osteoarthritis and the associated pain

Unité de recherche / Research Unit

EA 2608 OeReCa

Université de Caen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Lors de déficit en estradiol (E2) associé à la ménopause ou à une ovariectomie, la prévalence de l'arthrose augmente. C'est une maladie chronique affectant l'ensemble de l'articulation. Cependant, le rôle d'E2 et ses métabolites hydroxylés sont mal connus, hormis qu'ils participent à l'homéostasie du cartilage en modulant la synthèse de la matrice extracellulaire et exercent aussi des effets anti-inflammatoires. Ces métabolites sont également modifiés par l'enzyme Catéchol-O-Méthyltransférase (COMT). Des preuves génétiques démontrent que COMT est impliqué dans la douleur induite lors de l'arthrose, suggérant que E2 et ses métabolites seraient également impliqués. Au regard de ces données, une meilleure compréhension de E2 et de ses métabolites dans l'arthrose, la douleur induite et leurs régulations notamment par COMT permettra de mieux prendre en charge les patientes ménopausées ou ovariectomisées développant la pathologie. De surcrott, elle pourra permettre d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques dédiées à ces patientes dans un contexte de médecine personnalisée.

Les objectifs du doctorat sont de comprendre plus finement l'effet de E2 et ses métabolites sur l'arthrose (in vitro et in vivo), et de montrer si une stratégie de modulation de E2 ou de ses métabolites (via des modulateurs, les SERM) et/ou de l'activité COMT peut réduire la douleur liée à l'arthrose et limiter la progression de la pathologie. A partir d'études in vitro et in vivo, l'activité de E2 et de ses métabolites, de SERM, et des modulateurs de COMT sera testée sur des chondrocytes en étudiant notamment leurs voies de signalisation, l'expression de gènes de l'anabolisme (collagène 2, Agrécan, Sox9) et du catabolisme (MMPs), de l'inflammation et de la douleur (IL-6, COX2, NGF). Les modèles d'arthrose, d'ovariectomie et les tests comportementaux seront réalisés sur le modèle murin en collaboration avec la plateforme Handiform (récemment créée par un financement RIN Région) et BioConnect.

During an oestradiol (E2) deficiency linked to a menopause or ovariectomy, OA prevalence is rising. Osteoarthritis is a chronic disease that affects the joint tissue. It results to the imbalance between the biomechanical forces and the cartilage turnover. However, the involvement of E2 and its hydroxylated metabolites began more and more demonstrated, as in the cartilage homeostasis and their modulation of the matrix components expression and as an anti-inflammatory role. Its metabolites can be also modified by the enzyme Catechol-O-MethylTransferase (COMT). Genetic studies on COMT demonstrate its implication in the pain linked to the arthritis, and therefore suggest a potential role of E2 and its metabolites. Then, a better comprehension of E2 and its metabolites in OA and its associated pain and their regulations, notably by COMT could better care the menopausal or ovariectomised patients, affected by arthritis. Furthermore, it's possible to envisage novel therapeutic strategies for these patients for a personalized medicine.

The objectives of the PhD are then to better understand the effects of E2 and its metabolites in OA (in vitro and in vivo models) and define if a strategy of modulation of E2 and its metabolites (for example by using SERM) and/or the activity of COMT can reduce the pain linked and limit the arthritic progression.

Through in vitro and in vivo experiments, the effects of E2, its metabolites, SERM and modulators of COMT will be tested on chondrocytes, by unravelling the signalling pathways, the expression of genes involved in anabolism (Collagen-2, Aggrecan and Sox9) or in catabolism (MMPs), in the inflammatory and the pain (IL6, COX2, NGF). These experiments will be performed in arthritic, ovariectomized murine models, associated to behavioural tests, in collaboration with the Handiform platform (recently set up and funded by a regional RIN) and the research unit Bioconnect.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat doit maîtriser les techniques de biologie moléculaire (extraction d'acides nucléiques, RT-qPCR) pour l'expression de gènes cibles, de biochimie (dosage ELISA de métabolites de l'E2) d'immunocytochimie, de culture cellulaire (tests de composés sur les cellules du cartilage comme les chondrocytes). Des compétences en histologie et en expérimentation animale seraient un plus pour l'induction de l'arthrose in vivo (chirurgie ou induction chimique). Le candidat souhaité devra donc être titulaire d'un Master en biologie cellulaire et moléculaire en relation avec la santé. Un plus serait d'avoir un niveau « expérimentateur » voire « chirurgie » en expérimentation animale. The PhD candidate must have skills the techniques of molecular biology (nucleic acids extraction, RT-qPCR) for the expression of master genes of arthritis, of biochemistry (ELISA of the E2 metabolites...), of immunocytochemistry, of cell culture (to test molecules on matrix cells as chondrocytes). Skills of animal surgical would be expected to induce OA or par chemical induction, and also a knowledge of histology. Expected PhD candidate must therefore a master's degree of cellular and molecular biology, linked to the health. An advantage would be to have a "experimenter" level or even "surgical" on animal experimentation.

Contacts

LELONG Christophe

christophe.lelong@unicaen.fr

02 31 56 55 26