

Université de Caen - Microenvironnement Cellulaire et Pathologies

Présentation de l'unité

Nom de l'unité :	MILPAT : Microenvironnement Cellulaire et Pathologies-EA 4652
Nom de l'équipe (des équipes)	MIPDF : Microenvironnement des Pathologies Dégénératives et Fibrotiques
Nom du responsable de l'unité :	Pr Philippe GALERA/Dr Magali DEMOOR
Organisme(s) de rattachement :	Université de Caen/Basse-Normandie
Adresse :	UFR de Médecine – Avenue de la Côte de Nacre – 14032 CAEN Cedex
Mail :	philippe.galera@unicaen.fr
Tél. :	02 31 06 82 18
Domaine scientifique :	Pathologies ostéo-articulaires - Médecine Régénérative du cartilage - Fibrose et vieillissement dermique – Tendinopathies - Matrice extracellulaire
Nombre de scientifiques (par catégorie)	Effectif total MIPDF : 11 personnes, dont 1 PU, 1 MCF, 2 MCUPH, 1 Médecin Biologiste EFS, 1 IR, 1 ATRF, 4 doctorants.
Mots – clés (5 max)	Ingénierie cellulaire et tissulaire, cartilage, arthrose, tendinopathies, cellules souches.

L'Unité en bref (historique, objectifs... – 10 lignes max) :

L'unité MILPAT, créée en janvier 2012, s'est structurée à partir de 3 équipes dont le LMEP EA 3214 (Laboratoire Matrice Extracellulaire et Pathologie). De part ses recherches depuis plus de 25 ans sur les mécanismes impliqués dans le dysfonctionnement des matrices extracellulaires (MEC) dans des pathologies dégénératives (arthrose, vieillissement cutané) ou, au contraire, caractérisées par un dépôt excessif de MEC (fibroses), l'équipe MIPDF développe des stratégies de médecine réparatrice des affections locomotrices utilisant le potentiel thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses différenciées ou indifférenciées, mais également des outils de diagnostic. Ces projets soutenus par la Région Basse-Normandie, le Fonds Unique Inter-ministériel, les fonds FEDER, le fonds Eperon et plus particulièrement l'ANR, en ce qui concerne la médecine régénérative du cartilage (ANR TECSAN : PROMOCART-2007-2012), ont permis d'établir de nombreux partenariats académiques mais aussi avec l'industrie du médicament (Johnson&Johnson, CEVA Santé Animale, etc.), dans la mesure où le brevet émanant du projet ANR laisse entrevoir des applications en médecine équine dans le traitement des lésions du cartilage chez le cheval athlète.

Axes de recherche de l'unité :

Axe I de Recherche- Affections locomotrices chez l'homme et le cheval

- Ingénierie moléculaire et tissulaire du cartilage utilisant des chondrocytes autologues (étude des mécanismes pour un phénotype chondrocytaire stable - Etude épigénétique du phénotype chondrocytaire).
- Cellules souches et thérapie régénérative du cartilage. Etudes des capacités prolifératives et de différenciation, du statut immunologique des cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse et de sang de cordon ombilical afin d'identifier le meilleur type cellulaire pour l'ingénierie cellulaire et tissulaire du cartilage.
- Microenvironnement des ténocytes et tendinite de fatigue.

Axe II de Recherche- Cartilage sain, chondrosarcome, fibroses et Hadronthérapie chez l'homme

- Les miRNA comme outils prédictifs et/ou thérapeutiques en cancérologie et en particulier dans le chondrosarcome.
- Nouvelles approches de ciblage *in vivo* des tumeurs.

Principaux projets en cours (5 max) :

Thèmes et objectifs scientifiques associés :

- Projet HIPPOCART1bis (en collaboration avec le CIRALE), « Nouvelles stratégies thérapeutiques des affections articulaires du cheval. Evaluation du potentiel thérapeutique des chondrocytes et des cellules souches. Vers l'industrialisation de cellules médicaments », financé par le CRBN (service Agriculture) et par les fonds FEDER, 1/2014-12/2015, 75 000 Euros. Soutenu par la FCS HIPPOLIA et le Pôle HIPPOLIA.

- Projet EQUITEM (en collaboration avec le CIRALE) : ce programme a pour objectif général de développer une approche intégrée pour le traitement des arthropathies équines allant du diagnostic précoce par l'identification et la validation d'un nouveau biomarqueur à la thérapie régénérative du cartilage à l'aide de cellules souches mésenchymateuses (CSMs) allogéniques de qualité pharmaceutique injectées par voie intra-articulaire. Projet financé par le Fonds Eperon, 9/2014-12/2016, 316 500 Euros. Soutenu par la FCS HIPPOLIA et le Pôle HIPPOLIA.

- Projet intitulé "Biomaterial-assisted mesenchymal stem cell therapy for articular cartilage repair" (en collaboration avec

B. Deschrevel et QT. Nguyen, laboratoire "Polymères, Biopolymères, Surfaces" (PBS), UMR 6270 CNRS-Université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex – France. Arthritis Foundation, 12/2014-11/2015. 20 000 Euros.

- Projet EMERGENCE du Conseil Régional de Basse-Normandie (Janvier 2012/Juin 2014): Criblage fonctionnel des banques de miRNAs et d'anti-miRNAs à visée thérapeutique en cancérologie : applications aux cancers de l'ovaire et aux chondrosarcomes. En partenariat avec l'UMR Inserm U1199, Unité "Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers Localement Agressifs" (BioTICLA), EA 4656 – Université de Caen/Basse-Normandie. 77 000 Euros.

- Projet Bachosamir : Innovation thérapeutique visant à développer un traitement anti-cancéreux pour les cancers incurables à l'aide de bactéries produisant des miRNAs anti-tumoraux : Application aux chondrosarcomes. En collaboration avec le Pr A. Hartke, Unité de Recherche Risque Microbien (U2RM), EA 4655, Equipe de recherche : Stress / Virulence, Université de Caen/Basse-Normandie, UFR IBFA, 14032 Caen. 1/2015-12-2016. 50 000 Euros.

Opérations et/ou projets liés à chaque axe :

➤ **Axe I :**

- HIPPOCART1bis: Identification des cellules à potentiel thérapeutique dans le traitement des affections locomotrices.

P. Galéra, M. Demoor, F. Legendre ; Doctorants : T. Branly, M. Desancé

- EQUITEM: Injections intra-articulaires de cellules souches : études de tolérance et pré-cliniques.

P. Galéra, M. Demoor, F. Legendre ; Doctorants : T. Branly, M. Desancé

➤ **Axe II :**

- Projet Emergence: Criblage fonctionnel des banques de miRNAs et d'anti-miRNAs à visée thérapeutique en cancérologie : applications aux cancers de l'ovaire et aux chondrosarcomes.

P. Galéra, M. Demoor, F. Legendre

- Projet Bachosamir : Innovation thérapeutique visant à développer un traitement anti-cancéreux pour les cancers incurables à l'aide de bactéries produisant des miRNAs anti-tumoraux : Application aux chondrosarcomes.

P. Galéra, F. Legendre, M. Demoor

Liste de publications représentatives des activités de recherche sur les 5 dernières années (max. 4) :

1. LEGENDRE F, OLLITRAULT D, HERVIEU M, BAUGE C, MANEIX L, GOUX D, CHAJRA H, MALLEIN-GERIN F, BOUMEDIENE K, GALERA P, DEMOOR M. Enhanced hyaline cartilage matrix synthesis in collagen sponge scaffolds by using siRNA to stabilize chondrocytes phenotype cultured with BMP-2 under hypoxia. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013 Jul;19(7):550-567. **FI: 4,065**
2. Ollitrault D, Legendre F, Drougard C, Briand M, Benateau H, Goux D, Chajra H, Poulain L, Hartmann DJ, Vivien D, Shridhar V, Baldi A, Mallein-Gerin F, Boumediene K, Demoor M, Galera P. BMP-2, hypoxia, and COL1A1/HtrA1 siRNAs favour neo-cartilage hyaline matrix formation in chondrocytes. *Tissue Eng Part C Methods*. 2015 Feb;21(2):133-147. **FI: 4,254.**
3. Maneix L, Servent A, Porée B, Ollitrault D, Branly T, Bigot N, Boujrad N, Flouriot G, Demoor M, Boumediene K, Moslemi S, Galéra P. [Up-regulation of type II collagen gene by 17β-estradiol in articular chondrocytes involves Sp1/3, Sox-9, and estrogen receptor α.](#) *J Mol Med (Berl)*. 2014 Aug 2. **FI: 4,768**
4. Demoor M, Ollitrault D, Gomez-Leduc T, Bouyoucef M, Hervieu M, Fabre H, Lafont J, Denoix JM, Audigie F, Mallein-Gerin F, Legendre F, Galera P. Cartilage tissue engineering : molecular control of chondrocyte differentiation for proper cartilage matrix reconstruction. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Aug;1840(8):2414-2440. **FI: 4,66**

Partenariats et réseaux :

Liste des partenariats actuels au sein de la Fondation Hippolia

- CIRALE/ENVA - Projets Tendimage, Hippocart, Hippocart 1 bis, Equistem.

- Labéo - Projets Hippocart 1 bis, Equistem

Perspectives :

Projets liés à la santé équine que l'unité souhaiterait développer :

- Propriétés immunomodulatrices des cellules souches mésenchymateuses chez le cheval.

- SNORC, un potentiel nouveau biomarqueur pour le diagnostic des arthropathies.