

OFFRE de THESE (2021 – 2024)

Approche intégrée pour l'identification de marqueurs du neurolupus : analyse comportementale, imagerie cérébrale (IRM/DTI) & caractérisation histopathologique avec une focale sur la myéline

Université : Université de Strasbourg, ED 414 « Sciences de la Vie et de la Santé »

Equipes et unités de recherche :

« Neuroimmunologie et thérapie peptidique », UMR 7242, <http://bsc.unistra.fr/>

« Biomarqueurs de la myéline et neuroprotection dans des contextes neurodégénératifs », Inserm U1119, <https://www.u1119.inserm.fr/>

Plateforme IRIS - Laboratoire ICube UMR 7357, <https://plateforme.icube.unistra.fr/iris>

Direction de thèse : Hélène Jeltsch-David ; **Co-encadrement :** Chrystelle Po

Mots-clés : maladies inflammatoires du système nerveux, neurolupus, modèle murin, myéline, comportement, IRM, DTI

Résumé du projet : Associant sciences du vivant et imagerie par résonance magnétique (IRM), ce projet est centré sur l'identification de biomarqueurs du lupus neuropsychiatrique (NPSLE), une forme sévère de lupus à symptomatologie cérébrale, et l'évaluation de stratégies thérapeutiques dans un modèle murin pertinent de lupus, la souris MRL/lpr.

Syndrome autoimmun inflammatoire polymorphe à l'étiologie complexe, le lupus érythémateux évolue dans 2/3 des cas vers des formes neuropsychiatriques affectant l'espérance de vie des patients. L'étiologie de ces formes, par ailleurs extrêmement hétérogènes, reste largement méconnue. Actuellement, faute de biomarqueurs et d'études contrôlées, le traitement du NPSLE reste symptomatique et génère de graves effets secondaires à long terme. De ce fait, la caractérisation précise de biomarqueurs prédictifs d'un dysfonctionnement cognitif, et le développement de stratégies thérapeutiques relèvent d'une nécessité de santé publique absolue. La myéline, paramètre négligé jusqu'à présent mais fortement impacté dans les pathologies autoimmunes du système nerveux central, tel le NPSLE, fera ici l'objet d'une attention particulière.

Nécessitant une forte interdisciplinarité, ce projet associe, sur une approche longitudinale et intégrée :

- le phénotypage comportemental de souris lupiques MRL/lpr et contrôles MRL+/+ [souche congénique développant la maladie de façon moindre et plus tardive (18 mois)] ;
- des analyses IRM, technique d'imagerie biomédicale utilisée quotidiennement en clinique et donnant accès à un large panel d'information de manière totalement non-invasive, centrées sur l'état de la myéline à l'aide de l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) ;
- l'évaluation des biomarqueurs myéliniques et axonaux, mais aussi de certains marqueurs de la neuroinflammation (CD68, CD11b, CD45), sur les plans moléculaire et histopathologique ;
- les effets de neuroprotecteurs brevetés par l'INSERM U1119 et susceptibles de traiter (ou protéger) contre la perte axonale / neuronale résultant d'atteintes de la myéline.

Le / la doctorant(e) intégrera des équipes structurées composées de chercheurs CNRS et Inserm, praticiens hospitaliers, ingénieurs, post-doctorants et doctorants, ce qui augure d'un bon encadrement intellectuel et technique. Ces équipes bénéficient de l'équipement (IRM) et disposent d'une plateforme d'expérimentation animale pour les investigations comportementales (Inserm U1119). Des réunions régulières seront organisées au sein de chaque équipe, mais aussi en commun, afin de suivre efficacement l'avancement du projet. Des rapports écrits et oraux seront élaborés et partagés, et des articles seront rédigés en fonction des progrès réalisés.

Financement : Le-la candidat-e postulera au concours interne ou externe pour l'obtention d'un contrat doctoral de l'Université de Strasbourg.

Profil recherché : Master en biologie cellulaire ou immunologie. De bonnes connaissances et une expérience technique en biochimie usuelle et en imagerie optique sont indispensables. Motivé-e et rigoureux-se, le-la candidat-e présentera un intérêt accru pour les neurosciences et la curiosité à acquérir des compétences transversales nécessaires à la réalisation de ce projet. Merci d'adresser un CV, le relevé de notes du master, une lettre de motivation et les coordonnées de deux personnes susceptibles de donner leur appréciation.

Contacts: hdavid@unistra.fr; po@unistra.fr

Publications en lien avec le projet : Bendorius M *et al.* (2018) *Int J Mol Sci.* 19, 3588

Wilding AS *et al.* (2018) *Neurochem Int.* 118: 185-194

Muller S *et al.* (2017) *Autoimm Rev.* 16, 856-874