

OFFRE de THESE (2022 – 2025)

La myéline comme biomarqueur des altérations cognitives dans le neurolupus

Université de Strasbourg : École doctorale 414 « Sciences de la Vie et de la Santé »

Equipes de recherche impliquées :

UMR_S1119 « Biomarqueurs de la myéline et neuroprotection dans des contextes neurodégénératifs », <https://www.u1119.inserm.fr/>

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

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

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

Projet : Associant sciences du vivant et neuroimagerie, ce projet est centré sur l'identification de biomarqueurs du lupus neuropsychiatrique (ou neurolupus), une forme sévère de lupus à symptomatologie cérébrale, et l'évaluation de stratégies neuroprotectrices ciblant la myéline dans un modèle murin validé, la souris MRL/lpr.

Syndrome autoimmun inflammatoire chronique polymorphe, le lupus évolue dans 2/3 des cas vers des formes neuropsychiatriques affectant l'espérance de vie des patients. L'étiologie de ces formes, extrêmement hétérogènes, reste largement méconnue et des facteurs complexes participent aux lésions neuronales, mais aussi démyélinisantes, qui toutes altèrent directement la fonction cérébrale. Actuellement, faute de biomarqueurs et d'études contrôlées, les traitements du neurolupus restent empiriques et reposent sur une immunosuppression non spécifique générant de graves effets secondaires à long terme ; la caractérisation précise de biomarqueurs et de corrélats neuronaux prédictifs de dysfonctions cérébrales (en particulier cognitives) et le développement de stratégies thérapeutiques relèvent donc d'une nécessité de santé publique absolue. La myéline, paramètre négligé jusqu'à présent mais précocement impacté dans les pathologies autoimmunes du système nerveux central, tel le neurolupus, fera ici l'objet d'une attention particulière.

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

- le phénotypage comportemental et le suivi clinique et biologique des souris autoimmunes MRL/lpr;
- des analyses DTI (*diffusion tensor imaging*) centrées sur l'état de la myéline;
- l'évaluation cellulaire et histopathologique de l'activation microgliale et des mécanismes neuroinflammatoires;
- des analyses transcriptomiques à différents stades pathologiques et sur différents types cellulaires connus pour leur implication dans les pathologies démyélinisantes, notamment la microglie et les oligodendrocytes;
- l'évaluation des effets de neuroprotecteurs disponibles dans l'UMR_S1119 capables de traiter la perte axonale/neuronale résultant d'atteintes myéliniques.

La caractérisation détaillée de biomarqueurs reflétant de manière adéquate l'évolution et les différents aspects de la maladie cérébrale chez les souris MRL/lpr permettra d'établir un lien, voire de corrélérer, l'apparition et la progression d'un défaut cognitif aux phénomènes de neuroinflammation, démyélinisation, et autres changements anatomo-fonctionnels du cerveau. La force de notre projet réside en son approche multi-échelle pluriparamétrique : comportement, imagerie, connectivité cérébrale, neuroinflammation, histologie, analyse transcriptionnelle [PLP (*myelin proteolipid protein*), MBP (*myelin basic protein*), MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*), S100 β , etc].

Le-la doctorant-e intégrera des équipes structurées composées de chercheurs CNRS et Inserm, enseignant-chercheurs, praticiens hospitaliers, ingénieurs, post-doctorants et doctorants, ce qui augure d'un bon encadrement intellectuel et technique. Ces équipes bénéficient d'une plateforme d'expérimentation animale pour les investigations comportementales (UMR_S1119) et de l'équipement IRM pour la neuroimagerie (UMR 7357). 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 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, immunologie ou neuroscience. La maîtrise de techniques de biochimie conjuguée à une expérience de l'évaluation comportementale chez le rongeur représentent des atouts cruciaux. La curiosité à acquérir des connaissances transversales ainsi qu'une bonne maîtrise de l'anglais seront un plus valorisant. Merci d'adresser un CV, le relevé des notes du master et le classement, 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 *et al.* (2018) *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 3588
Tremolanti *et al.* (2022) *Molecular Neurobiology*, In press
Muller *et al.* (2017) *Autoimmunity Reviews*, 16, 856-874