

OFFRE de THESE (2023 – 2026)

La myéline comme biomarqueur des altérations cognitives dans le neuro lupus

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, biomarqueur, cognition, myéline, lupus, modèle murin, DTI

Projet : Syndrome autoimmun inflammatoire chronique polymorphe, le lupus évolue dans 2/3 des cas vers des formes neuropsychiatriques sévères, extrêmement hétérogènes (focales et diffuses, et incluant, pour ces dernières, les dysfonctions cognitives et les troubles anxieux), qui affectent l'espérance de vie des patients. L'étiologie de ces formes reste largement méconnue et des facteurs complexes (perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, infiltration lymphocytaire, activation du complément, présence d'autoanticorps et de molécules proinflammatoires dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien) participent aux lésions neuronales, mais aussi démyélinisantes, qui toutes altèrent directement la fonction cérébrale. De plus, la forte intrication de ces facteurs entre eux nuit à la compréhension des événements physiopathologiques et entrave l'attribution directe des symptômes neuropsychiatriques à un mécanisme spécifique lié au lupus.

Actuellement, faute de biomarqueurs et d'études contrôlées, les traitements du neuro lupus restent empiriques et reposent sur une immunosuppression non spécifique générant des effets secondaires souvent très graves 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, fera ici l'objet d'une attention particulière.

Dans ce contexte, notre objectif est d'identifier des biomarqueurs du neuro lupus et d'évaluer des stratégies neuroprotectrices ciblant la myéline dans un modèle murin validé de l'autoimmunité, la souris MRL/lpr.

Pour cela, nous proposons une approche longitudinale comprenant:

- le phénotypage comportemental et le suivi clinique et biologique des souris autoimmunes MRL/lpr;
- l'évaluation cellulaire de la neuroinflammation (activation microgliale);
- des vérifications histopathologiques des protéines de la myéline;
- des analyses DTI (diffusion tensor imaging) centrées sur l'état de la myéline (réalisées en collaboration avec la plateforme IRIS, UMR7357 - laboratoire ICube);
- l'évaluation des effets de neuroprotecteurs disponibles dans l'UMR_S1119 capables de traiter la perte axonale/neuronale résultant d'atteintes myéliniques.

Le/la doctorant(e) aura pour projet la caractérisation détaillée des déficits cognitifs des souris MRL/lpr et l'étude de leurs corrélats neuronaux et des mécanismes neuroinflammatoires mis en jeu. Il/elle développera également les mises au point des marquages histopathologiques des protéines de la myéline. Le/la doctorant(e) intégrera des équipes composées de chercheurs CNRS et enseignant-chercheurs de l'université de Strasbourg, praticiens hospitaliers, ingénieurs, post-doctorants et doctorants, ce qui augure d'un bon encadrement intellectuel et technique. Ces équipes bénéficient de l'équipement IRM (UMR7357) et d'une plateforme d'expérimentation animale pour les investigations comportementales (UMR_S1119).

L'aboutissement de ce projet sera d'identifier des biomarqueurs (comportementaux, biologiques, de neuroimagerie) reflétant de manière adéquate l'évolution et les différents aspects de la maladie cérébrale chez la souris MRL/lpr et 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.

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 de neurosciences, de biologie cellulaire ou d'immunologie, conjugué respectivement à la maîtrise de techniques de biologie moléculaire et/ou une expérience de l'évaluation comportementale chez le rongeur représente un atout crucial. La rigueur, l'autonomie, la curiosité à acquérir des connaissances transversales ainsi qu'une bonne maîtrise de l'anglais seront des plus valorisants.

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.

Contact: hdavid@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*, 59(3): 1744-1765