

Lupus neuropsychiatrique et biodistribution cérébrale d'un peptide thérapeutique

Université : Université de Strasbourg, ED 414 « Sciences de la Vie et de la Santé » & ED 182 « Physique et Chimie-Physique »

Equipes et adresses des unités de recherche :

« Neuroimmunologie et thérapie peptidique », UMR 7242, Ecole supérieure de biotechnologie de Strasbourg (ESBS), 300 boulevard Sébastien Brant, 67412 Illkirch, <http://bsc.unistra.fr/>

« Imagerie moléculaire », UMR 7178, Institut pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), 23 rue du loess - BP28, 67037 Strasbourg cedex 2, <http://www.iphc.cnrs.fr/>

Direction de thèse : Hélène Jeltsch-David & Patrice Laquerrière

Mots-clés : Neurolupus, modèle murin, cerveau, autophagie, comportement, thérapie peptidique, imagerie moléculaire TEP, autoradiographie

Résumé du projet : Associant sciences du vivant et imagerie moléculaire, ce projet est focalisé sur l'étude, dans un modèle murin, de la pathogenèse du lupus neuropsychiatrique (NPSLE), une forme sévère de lupus à symptomatologie cérébrale, et l'évaluation d'une stratégie thérapeutique.

Faute de connaissances et d'études contrôlées, les traitements du NPSLE restent symptomatiques et génèrent des effets secondaires souvent graves à long terme. De ce fait, le développement de nouvelles thérapies centrées sur des molécules de la chaîne physiopathologique relève d'une nécessité de santé publique absolue. L'autophagie, voie primordiale dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, ayant récemment été validée dans le développement de nouvelles thérapies pour plusieurs pathologies inflammatoires, nous porterons une attention particulière sur les dysfonctionnements autophagiques cérébraux et les effets d'un peptide ciblant l'autophagie, le phosphopeptide P140, dont le devenir intracérébral sera suivi grâce à une technique novatrice d'imagerie corrélative alliant les avantages de la tomographie par émission de positons (TEP) et ceux de l'autoradiographie. Nécessitant une forte interdisciplinarité, ce projet associera une approche comportementale à des études de biologie cellulaire et moléculaire visant à déterminer si, comme suspecté, certains mécanismes autophagiques jouent un rôle direct au niveau cérébral, ou indirect au niveau systémique, dans l'efficacité du P140. Des études d'imagerie moléculaire complèteront ce travail et permettront de déterminer si le P140 traverse la barrière hémato-encéphalique et, dans l'affirmative, d'en préciser la biodistribution cérébrale. Le/la doctorant.e s'intégrera au sein d'équipes structurées composées chacune de chercheurs, enseignant-chercheurs, ingénieurs, post-doctorants et doctorants.

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 aura déjà montré ses capacités à présenter des résultats scientifiques en français et en anglais, et à réaliser des recherches bibliographiques de base. Un intérêt accru pour les neurosciences et la curiosité à acquérir des connaissances transversales (chimie, physique) sont des atouts indiscutables. La personne recrutée, qui suivra les formations des EDs 414 et 182 de l'Université de Strasbourg, doit être motivée par l'acquisition de 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 sur le/la candidat.e.

Contacts: hdavid@unistra.fr; patrice.laquerriere@iphc.cnrs.fr

Publications en lien avec le projet :

Jeltsch-David, H. & Muller, S. (2014) *Nat Rev Neurol*. 10, 579-596.

Jeltsch-David, H. & Muller, S. (2014) *Autoimmun Rev*. 13, 963-973.

Jeltsch-David, H. & Muller, S. (2016) *J Autoimmun* 74, 13-26.

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

Bendorius, M. et al. (2018) *Int J Mol Sci*. 19, 3588.

Sous la cotutelle de