

3 projets de stage du laboratoire du Dr Alexandre Dubrac

1- Rôle du gène SGOL1 dans le développement et la fonction du système vasculaire cérébral

SGOL1 (Shugoshin-like 1) est une protéine essentielle au cycle cellulaire, qui prévient une ségrégation incorrecte des chromatides sœurs. Chez l'homme, la mutation SGOL1 (K23E) est associée au syndrome de dysrhythmie auriculaire et intestinale chronique (CAID), et certains patients développent des microangiopathies cérébrales. De plus, il a été démontré que les souris porteuses d'un seul allèle du gène Sgol1 (hétérozygotes Sgol1+/-) présentent des signes de la maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative souvent liée à des défauts vasculaires (comme les maladies associées à la démence vasculaire). Toutefois, la fonction de Sgol1 dans le système neurovasculaire reste inconnue.

Cette étude vise à identifier le phénotype vasculaire et neuronal du cerveau chez des souris mutantes Sgol1 spécifiquement dans les cellules endothéliales. Nous utilisons de nouvelles souris transgéniques permettant soit 1) la délétion de Sgol1 spécifiquement dans les vaisseaux sanguins de manière inducible (Sgol1iEC) ou 2) l'expression de SGOL1-K23E spécifiquement dans les vaisseaux sanguins de manière inducible (Sgol1k23eiEC). Nous avons déjà observé que les souris mutantes adultes (Sgol1iEC et Sgol1k23eiEC) présentent toutes deux une diminution marquée du réseau vasculaire cérébral (densité vasculaire), ce qui confirme le rôle essentiel de SGOL1 dans le système neurovasculaire et indique que la mutation K23E induit une perte de fonction.

La caractérisation des défauts vasculaires (perméabilité, sénescence, inflammation, flux sanguin, etc.) chez ces souris nous permettra de mieux comprendre la pathologie neurovasculaire des patients atteints de CAID. L'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents permettra également de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter ces phénotypes.

L'étudiant(e), encadré(e) par le Dr. Dubrac et le Dr. Mathilde Bizou (postdoctorante), participera à la gestion des colonies de souris (génotypage) et à la caractérisation du phénotype vasculaire (sénescence et perméabilité) du cerveau des souris mutantes en comparaison avec les souris témoins, en utilisant des techniques d'immunohistologie et de microscopie à fluorescence confocale. L'étudiant(e) se formera aux techniques de biochimie (PCR), d'histologie, d'immunomarquage et à l'utilisation de la microscopie à fluorescence confocale. Il/elle présentera ses travaux lors des réunions hebdomadaires du laboratoire, ainsi qu'à la réunion scientifique de fin de stage du centre de recherche, et devra rédiger un rapport de stage détaillant ses travaux.

2- Étude des malformations artéioveineuses cérébrales et des troubles neurologiques associés

L'hérité hémorragique télangiectasie de type 2 (HHT2) est une condition génétique rare caractérisée par la formation de connexions anormales entre les vaisseaux sanguins, connues sous le nom de malformations artéioveineuses (MAVs). Ces MAVs peuvent être particulièrement dangereuses lorsqu'elles se forment dans le cerveau, augmentant le risque de saignements graves, ainsi que de problèmes neurologiques tels que des maux de tête importants et de l'épilepsie. Malgré la gravité de cette condition, les options de traitement pour les MAVs sont actuellement limitées.

Le projet visera à élucider les mécanismes sous-jacents aux troubles neurologiques associés aux MAVs cérébrales. En utilisant des modèles de souris innovants et les données transcriptomiques unicellulaires et spatiales générées au laboratoire, le (la) candidat(e) explorera les mécanismes biologiques impliqués dans les défauts de communication neuro-vasculaire des MAVs, qui conduisent aux dysfonctions de l'activité neuronale. L'objectif sera donc de découvrir des approches innovantes pour le traitement des MAVs et des neurones affectés, en ciblant les anomalies neurovasculaires identifiées.

L'étudiant(e), encadré(e) par le Dr. Dubrac, Elise Drape (étudiante au PhD) et le Lauranne Carrier (étudiante à la maîtrise), participera à la gestion des colonies de souris (génotypage) et à la caractérisation du phénotype vasculaire du cerveau des souris mutantes en comparaison avec les souris témoins, en utilisant des techniques d'immunohistologie et de microscopie à fluorescence confocale. L'étudiant(e) se formera aux techniques de biochimie (PCR), d'histologie, d'immunomarquage et à l'utilisation de la microscopie à fluorescence confocale. Il/elle présentera ses travaux lors des réunions hebdomadaires du laboratoire, ainsi qu'à la réunion scientifique de fin de stage du centre de recherche, et devra rédiger un rapport de stage détaillant ses travaux.

3- Conséquence de l'hypoxie périnatale sur le développement neurovasculaire

L'hypoxie périnatale reste l'une des plus grandes menaces pour le développement du cerveau, induisant un éventail de conséquences à long terme sur les capacités cognitives. Il n'existe malheureusement aucun traitement pour soigner les conséquences de cette hypoxie.

L'originalité de ce projet est de considérer les dysfonctionnements microvasculaires à court et à long terme comme la pierre angulaire des multiples facettes des pathologies cérébrales développementales associées à l'hypoxie. Nous utilisons un modèle murin d'hypoxie périnatale chronique précédemment décrit pour mimer les défauts neurologiques observés chez l'humain, dans lequel des souriceaux de 3 jours sont mis dans une chambre hypoxique à 7,5% d'oxygène pour 8 jours. Le phénotype vasculaire cérébral des souriceaux est analysé dès la sortie de la chambre d'hypoxie, ainsi qu'à 1, 3 et 6 mois d'âge. Nous combinons conjointement des approches innovantes d'imagerie cérébrale (incluant la transparisation du cerveau et la reconstruction du réseau vasculaire en 3D), d'analyse transcriptomique et de profilage au niveau de cellule unique, et des méthodes biochimiques pour identifier les défauts cellulaires et moléculaires dans l'unité neurovasculaire dans ce modèle d'hypoxie périnatale. Les résultats de ce projet mettront en évidence le rôle sous-étudié des dysfonctionnements de l'unité neurovasculaire dans les lésions cérébrales à long terme associées à l'hypoxie et seront utilisés pour concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de favoriser la récupération fonctionnelle après l'hypoxie.

L'étudiant(e), encadré(e) par le Dr. Dubrac, Atik Fuad (étudiante au PhD) et Dr. Typhaine Anquetil (postdoctorante) participera à la gestion des colonies de souris (génotypage) et à la caractérisation du phénotype vasculaire (sénescence et perméabilité) du cerveau des souris mutantes en comparaison avec les souris témoins, en utilisant des techniques d'immunohistologie et de microscopie à fluorescence confocale. L'étudiant(e) se formera aux techniques de biochimie (PCR), d'histologie, d'immunomarquage et à l'utilisation de la microscopie à fluorescence confocale. Il/elle présentera ses travaux lors des réunions hebdomadaires du laboratoire, ainsi qu'à la réunion scientifique de fin de stage du centre de recherche, et devra rédiger un rapport de stage détaillant ses travaux.

