

Sujet de thèse / Thesis subject

Les lésions de la moelle épinière (SCI) entraînent des pertes totales ou partielles des fonctions motrices et sensitives et restent sans traitement. Cependant, il a été montré chez le rongeur et l'Homme que persistaient, après SCI, des fibres motrices au cœur du site lésionnel. Une partie de ces fibres pourrait avoir une origine supra-médullaire, et donc jouer un rôle important dans le contrôle volontaire des mouvements et dans la mise au point de traitements thérapeutiques. En effet, nous avons récemment démontré que la stimulation magnétique répétitive (RMS) après SCI induit une récupération fonctionnelle corrélée à une repousse/survie de fibres au cœur du site lésionnel. Toutefois, l'identité, l'origine et la contribution fonctionnelle de ces fibres épargnées restent inconnues. En outre, il est difficile de différencier celles en repousse de celles ayant survécues. Depuis peu, des outils génétiques ont permis d'identifier précisément le rôle exercé par différents types de neurones durant la marche. Ainsi, les travaux du Dr. Bouvier ont caractérisé des populations de neurones au sein du tronc cérébral qui déclenchent, ou au contraire inhibent, la marche chez des animaux non-lésés. L'objectif est ici d'utiliser les compétences de nos deux laboratoires afin de caractériser les fibres motrices présentes au sein de la moelle épinière après SCI lors d'une récupération motrice spontanée ou favorisée par notre thérapie par RMS. Pour ce faire, nous mettrons en place des traçages anatomiques de neurones fonctionnellement définis, reposant sur des vecteurs viraux de pointe, suivis d'observations histologiques sur moelles épinières transparasées chez des souris médullolésées et/ou ayant bénéficiées de la RMS. La contribution fonctionnelle de ces fibres à la récupération motrice post-SCI sera également examinée par des approches optogénétiques ou chémogénétiques permettant d'« activer » ou d'« inhiber » ces fibres lors de tests moteurs.

Spinal cord injury (SCI) is an incurable condition in which the interruption or weakening of axonal tracts leads to highly debilitating loss of motor and sensory functions below the injury. Yet, some degree of motor function is often regained spontaneously from the first clinical assessment. This is thought, at least from correlations studies, to owe to spared descending tracts and/or a potential regrowth of the severed ones. However, these reports are blind to the exact origin, nature and signature of the incriminated fibers. These difficulties are strengthened in therapeutic context. Indeed, we have recently demonstrated the benefits of repetitive trans-spinal magnetic stimulation (rTSMS), a safe, non-invasive and focalized form of CNS stimulation. Treated animals show significant axonal regrowth and/or survival into and across the lesion and, importantly, long-lasting improvements in sensori-motor functions. However, in our study, the exact origin, nature and signature of the neuronal fibers are unknown. Recently, scientific advances have allowed to precisely identifying the role played by specific neuronal populations during locomotion. Thus, Dr. Bouvier's works have characterized populations of neurons present within the brainstem which trigger and inhibit walking in non-injured mice. The main objectives of our collaborative work will be 1) to characterize the plasticity (i.e., sparing, sprouting and regeneration), following SCI, of the specific descending tracts identified in non-lesioned contexts to favor locomotion, 2) to address their functional contribution to the spontaneous locomotor recovery and 3) to evaluate their contribution to the enhanced recovery associated with rTSMS therapy. To do so, recombinant viral vectors (AAVs) injections and CLARITY techniques will be performed in transgenic mouse lines after SCI and/or rTSMS treatment. In a second time, the functional contribution of the selected tracts will be demonstrated by using optogenetic tools which will allow to activate or inhibit these fibers during locomotor tests.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat souhaité devra posséder un diplôme équivalent au Master 2. D'un point de vue théorique une bonne connaissance de la physiologie et des neurosciences est indispensable pour ce projet. Des connaissances concernant les voies motrices réticulospinales et corticospinales seraient un plus. De même, une connaissance des modèles transgéniques expérimentaux est souhaitée. D'un point de vue pratique une expérience en expérimentation animale est souhaitée. Des connaissances des marquages neuronaux antérogrades et rétrogrades et d'immuno-cyto/histo-chimie seraient un plus. Le candidat devra pouvoir communiquer en anglais du fait de la présence d'étudiants étrangers dans le laboratoire.

We are seeking highly motivated students with a university degree (at the time of enrollment) that would formally qualify them to enter a PhD program. We are looking for a highly motivated applicant capable of working independently as well as in close collaboration. Strong background in physiology and neuroscience are mandatory. Knowledge in cortico and reticulo spinal tracts as well as transgenic mice models are recommended. Priority will be given to applicant with expertise in in vivo experiments. Expertise in anterograde and retrograde tracts tracing and histology are considered as a plus.

Contacts

GUEROUT Nicolas

nicolas.guerout@univ-rouen.fr

06 22 71 72 17

BOUVIER Julien

julien.bouvier@cns.fr

33 01 69 82 34 32