

Etudes de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) dans le cadre de la myélinisation centrale (Oligodendrocytaire) et périphérique (Schwannienne).

Studies of tissue-type plasminogen activator (tPA) in the context of central (Oligodendrocytes) and peripheral (Schwann cells) myelination

Unité de recherche / Research Unit

INSERM U1237 PHIND

Université de Caen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Des travaux récents du laboratoire ont établi que le tPA est exprimé transitoirement par des oligodendrocytes (OLs) dans la moelle épinière de souris. Le pic d'expression du tPA coïncide avec le pic de myélinisation active (constitution de la gaine de myéline) rapporté autour du 15ème jour post-natal (P15) chez la souris. De plus, une étude ultrastructurale (en microscopie électronique) réalisée à P15 a montré un défaut de compaction de la myéline chez les souris déficientes en tPA (tPA^{-/-}) par rapport aux souris sauvages. Ces résultats suggèrent donc un rôle majeur et transitoire du tPA lors de la myélinisation centrale (publication en préparation). Dans ce projet de thèse, nous poursuivrons ces recherches afin de comprendre pourquoi et comment le tPA intervient lors de la constitution de la gaine de myéline. Parallèlement, nous étudierons la distribution du tPA dans un autre type de cellules myélinisantes : les cellules de Schwann (CS). En effet, contrairement aux OLs, les données de la littérature ne sont pas univoques quant à l'expression de tPA dans les CS. De plus, les processus de myélinisation centraux et périphériques diffèrent en terme de cellules et par certains mécanismes moléculaires ; il est donc important d'établir si le tPA joue un rôle comparable dans les OLs et les CS. Enfin, dans la mesure où des différences interspécifiques ont été rapportées concernant la distribution cellulaire du tPA au sein du parenchyme cérébral ; cette étude sera réalisée dans trois espèces de mammifères (humain, rat et souris). En résumé, ce projet de thèse concerne : 1) L'étude de l'implication cellulaire et moléculaire du tPA lors de la phase active de myélinisation réalisée par les OLs. 2) La comparaison de l'expression et/ou des rôles du tPA dans les OLs et les différents types de CS. 3) L'étude du tPA dans différentes espèces (humain, rat et souris) afin d'élargir, à d'autres mammifères, l'importance de cette protéine dans les processus de myélinisation.

Recent work in our laboratory has established that tPA is transiently expressed by oligodendrocytes (OLs) in the spinal cord of mice. The peak of tPA expression coincides with the peak of active myelination (constitution of the myelin sheath) reported around post-natal day 15 (P15) in mice. In addition, an ultrastructural (electron microscopy) study performed at P15 showed a defect in myelin compaction in tPA-deficient mice (tPA^{-/-}) compared to wild mice. These results therefore suggest a major and transient role of tPA during central myelination (publication in preparation). In this PhD project, we will continue this research in order to understand why and how tPA expressed by oligodendrocytes is involved in the formation of the myelin sheath. In parallel, we will study the distribution of tPA in another type of myelinating cells: Schwann cells (SC). Indeed, contrary to OLs, the data in the literature are not unequivocal about the expression of tPA in the different types of SCs. Moreover, central and peripheral myelination processes differ from a cellular and molecular point of view; it is therefore important to establish whether tPA could play a comparable role in OLs and SCs. Finally, given that interspecies differences have been reported regarding the cellular distribution of tPA within the brain parenchyma, this study will be performed in three different mammalian species (human, rat and mouse). In summary, this thesis project concerns: 1) The study of the cellular and molecular involvement of tPA during the active phase of myelination by OLs. 2) Comparison of the expression and/or roles of tPA in OLs and different types of CS. 3) The study of tPA in different mammalian species (human, rat and mouse) in order to extend the importance of this protein in myelination processes.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le candidat doit maîtriser les processus de myélinisation centraux et périphériques, connaître la biologie des cellules gliales et doit avoir des capacités techniques et théoriques concernant la culture cellulaire, l'immunohistologie et l'immunocytochimie, l'hybridation in situ, la physiologie et la biologie moléculaire.

The candidate must show theoretical and technical expertise on myelination processes in the central and peripheral nervous system, be familiar with the biology of glial cells and show validated skills on cell culture, immunohistology, in situ hybridization, physiology and molecular biology.

Contacts

MAUBERT Eric

maubert@cyceron.fr

02 31 47 01 43 / 06 82 17 21 96