

Renforcement de la neuroprotection induite par le sulfate de magnésium dans un modèle murin de paralysie cérébrale, par ajout d'un inhibiteur d'histone déacétylase

Reinforcement of magnesium sulphate-induced neuroprotection in a murine model of cerebral palsy, by addition of a histone deacetylase inhibitor.

Unité de recherche / Research Unit

INSERM U1245 - GPMCND

Université de Rouen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

En France, 900 enfants/an nés très grands prématurés développent une paralysie cérébrale (PC), atteinte développementale sévère associée à des lésions cérébrales préférentielles de la substance blanche. L'administration anténatale de Sulfate de magnésium (MgSO₄), seul traitement recommandé, ne réduit que de 32% le risque de PC [1]. Nous avons validé un modèle murin de PC (hypoxie-ischémie (HI) périnatale) et observé une prévention partielle par le MgSO₄ des déficits induits par l'HI [2]. L'association (« Cocktail ») d'un inhibiteur d'histone déacétylase, le 4-Phényl Butyrate, déjà prescrit en pédiatrie néonatale (mais pas dans un but de neuroprotection) avec le MgSO₄, induit un effet préventif supérieur à celui du MgSO₄ seul (Legouez et al., en cours). D'une part, les butyrates favorisent la différenciation des oligodendrocytes (OL) immatures en OL matures myélinisants [3] et l'angiogenèse [4]. D'autre part, le Mg²⁺ bloque physiologiquement les récepteurs NMDA et notamment ceux exprimés par les microvaisseaux cérébraux en période néonatale, réseau qui permet l'intégration corticale des OL [5]. Le « Cocktail » aurait un effet neuroprotecteur accru notamment en favorisant la myélogénèse et l'angiogenèse. L'objectif de ce projet est de comparer les impacts du MgSO₄ et du « Cocktail » dans un contexte neurodéveloppemental et lésionnel sur : - l'intégration et la fonctionnalité des différentes sous-populations d'OL à court et long termes par cytométrie de flux, immunoprécipitation de la chromatine et microscopie confocale ; - l'angiogenèse corticale et la contribution du récepteur NMDA endothélial via des souris VE-cadhérine-Cre X Grin1flox. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherche translationnelle sur le handicap néonatal associant le service de Pédiatrie Néonatale du CHU de Rouen, programme qui bénéficie du soutien de la Fondation Paralysie Cérébrale et s'inscrit également dans le cadre d'un RIN 3R.

In France, 900 extremely preterm newborns per year develop a cerebral palsy (CP), an extremely severe developmental alteration, mainly associated with cerebral white matter lesions. The antenatal administration of Magnesium sulphate (MgSO₄), unique treatment with proven benefit, only reduces by 32% the risk of PC [1]. We validated a murine model of PC (perinatal hypoxia-ischemia (HI)) and observed that MgSO₄ partially prevented HI-induced deficits [2]. The association (« Cocktail ») of a histone deacetylase inhibitor, 4-Phenyl Butyrate, already prescribed in paediatric medicine (not for neuroprotection), with MgSO₄, induces a better preventive effect than MgSO₄ alone (Legouez et al., study in process). In one hand, butyrates favour both the differentiation of immature oligodendrocytes (OL) to myelinating mature OL [3] and angiogenesis [4]. On the other hand, Mg²⁺ blocks NMDA receptors including those expressed by brain microvessels during the neonatal period, a network which allows OL cortical integration [5]. The «Cocktail» would have a stronger neuroprotective effect notably by favouring myelination and vascularisation. The objectives of the project are to compare the impacts of MgSO₄ with those of the «Cocktail» in a neurodevelopmental and in a lesional context on : - the integration and the functionality of the different OL subtypes at short and long terms by flow cytometry, chromatin immunoprecipitation and confocal microscopy; - the cortical angiogenesis and on the contribution of the endothelial NMDA receptor via VE-cadherine-Cre X Grin1flox mice. This project is part of a translational research program on neonatal disabilities involving the department of Neonatal Paediatrics of Rouen CHU, program which benefits from the funding of the Fondation Paralysie Cérébrale and is also part of a RIN 3R.

[1] Doyle et al., 2009; Cochrane Database of Systematic Reviews, (1):CD004661.

[2] Daher et al., 2018; Neurobiology of Disease, 120, 151–164.

[3] Huang et al., 2018; Brain Research, 1688, 33–46.

[4] Fessler et al., 2013; Current Pharmaceutical Design, 19(28), 5105–5120.

[5] Tsai et al., 2016; Science, 351(6271), 379–384.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le (la) candidat(e) doit être titulaire d'un M2 Neurosciences et avoir suivi une formation à l'Expérimentation animale de niveau II. Des connaissances théoriques et/ou pratiques en biologie moléculaire, histologie, immunohistochimie, microscopie à fluorescence, comportement animal et en traitement statistique des résultats sont requises. Le (la) candidat(e) devra travailler tout aussi bien en équipe que de façon autonome et avoir une aisance en anglais. Compétences souhaitées et appréciées : Des connaissances des approches neurochimiques seraient souhaitées. Des acquis concernant le développement cérébral seraient appréciés, de même qu'une expérience dans la manipulation des rongeurs nouveau-nés.

The applicant must have completed a Master 2 in the field of Neurosciences and have received the trainee Level 2 animal experimentation. Theoretical and/or practical knowledge in molecular biology, histology, immunohistochemistry, fluorescent microscopy, animal behaviour and in statistical treatment of the data are required. The applicant will have to work within the team as well as in an autonomous way, and should be fluent in English. Valued skills : Knowledge in the field of neurochemistry would be desired. A background on cerebral development would be appreciated, as well as an initiation to experimental studies in newborn rodents.

Contacts

CLEREN Carine

carine.cleren@univ-rouen.fr

02 35 14 83 41 ou 02 35 14 66 07