

**INSERM U1237, PhIND**

**Comprendre l'influence du tPA sur les mécanismes impliqués dans la réponse inflammatoire lors des AVC ischémiques**

**Elucidating the role of tPA on inflammatory response mechanisms after ischemic stroke**

**Unité de recherche / Research Unit**

**INSERM**

**Université de CAEN**

**Sujet de thèse / Thesis subject**

En Français :

Un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) est causé par un arrêt soudain du flux sanguin cérébral à la suite de l'obstruction d'une artère dans le cerveau. Aujourd'hui, l'objectif de la prise en charge médicale est de limiter les atteintes cérébrales en induisant la recanalisation de l'artère occluse. A ce jour, la thrombolyse par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) est le seul traitement pharmacologique disponible pour la phase aiguë de l'AVC ischémique. Cependant, ce traitement présente certains effets secondaires dont un risque accru de transformation hémorragique. Dans le cerveau, le tPA est une protéine impliquée dans divers processus physiopathologiques. Nous avons plusieurs preuves montrant que le tPA est impliqué dans les processus inflammatoires cérébraux post-AVC, et qu'il peut également moduler un mécanisme cellulaire appelé autophagie, qui est responsable de la dégradation des protéines. Notre hypothèse est qu'une partie de l'effet délétère de l'administration de tPA est due à son effet sur la réponse inflammatoire, notamment sur les mécanismes d'infiltration des cellules immunitaires dans le cerveau et qu'elle est due à sa capacité à moduler l'autophagie au niveau des cellules endothéliales. L'objectif de notre projet est de comprendre comment le tPA exerce ses effets délétères inflammatoires pour ainsi proposer une nouvelle stratégie thérapeutique à combiner avec la thrombolyse. Les objectifs de notre projet sont (1) d'élucider comment le tPA influence les réponses inflammatoires dans les cellules endothéliales, (2) de comprendre comment la thrombolyse influence l'inflammation après un AVC et (3) de proposer de nouvelles stratégies qui pourraient être combinées avec le tPA pour améliorer le devenir des patients qui subissent un AVC.

En Anglais :

Stroke is caused by a sudden decrease of cerebral blood flow following the blockage of a brain artery. Today, the aim of the medical management is to limit brain damages by inducing the recanalization of the occluded artery. To date, thrombolysis by tissue type plasminogen activator (tPA) is the only pharmacological treatment available for the acute phase of ischemic stroke. However, this treatment presents some side effects including a risk of haemorrhagic transformation. In the brain, tPA is involved in various pathophysiological functions. We have several evidences showing that tPA is involved on inflammatory process in the brain after stroke and also can modulate a cellular mechanism called autophagy, which is responsible of protein degradation. We hypothesise that a part of the deleterious effect of tPA administration is due to its effect on the inflammatory responses, especially on the mechanisms of immune cells infiltration into the brain and that it is due to its ability to modulate autophagy in endothelial cells. The aim of our project is to understand how tPA exert its deleterious inflammatory effects to propose new therapeutic strategy to combine with thrombolysis. The objectives of our project are (1) to elucidate how tPA influence inflammatory responses in endothelial cells, (2) understand how thrombolysis influence inflammation after stroke and (3) propose new strategies that could be combined with tPA to improve stroke outcome.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

En Français : Le candidat devra avoir un Master en Neurosciences et un intérêt particulier pour la compréhension des mécanismes impliqués lors des pathologies neurologiques, et particulièrement lors des accidents vasculaires cérébraux ainsi que sur les processus neuro-inflammatoires.

De plus, des connaissances techniques sur l'expérimentation animale et les modèles précliniques d'AVC ainsi que sur l'imagerie par résonance magnétique et la microscopie (épifluorescence et confocale) seront idéales pour ce projet.

En Anglais : The candidate needs a MSc in Neurosciences and have an interest in the understanding of the mechanisms involved in neurological diseases especially in stroke and also in neuroinflammation.

Moreover, experimental skills in animals handling, preclinical models of stroke, rodent magnetic resonance imaging and microscopy (epifluorescence and confocal) are welcomed.

**Contacts**

Yohann REPESSE

[repe-se-y@chu-caen.fr](mailto:repe-se-y@chu-caen.fr)

0231063315