

Discipline : Recherche biomédicale translationnelle.

Sujet : L'expression intestinale de MAdCAM-1 comme biomarqueur pronostique de la récupération fonctionnelle après accident vasculaire cérébral.

Acronyme : MAdStroke

Mots clés : Accident vasculaire cérébral ; Imagerie avancée ; Inflammation intestinale ; Microbiome intestinal ; Récupération fonctionnelle.

Direction de thèse : RUBIO Marina

Unité de recherche : UMR-S 1237 PhIND « Physiopathologie et imagerie des maladies neurologiques »

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : rubio@cyceron.fr

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un enjeu majeur de santé publique. Le traitement de l'AVC ischémique repose sur la thrombolyse et/ou la thrombectomie, mais ces interventions ne sont pas toujours réalisables et ne garantissent pas une récupération fonctionnelle complète, soulignant la nécessité de nouveaux outils pronostiques et thérapeutiques.

Le rôle de l'inflammation intestinale dans la physiopathologie de l'AVC suscite un intérêt croissant. Des altérations de l'homéostasie intestinale ont été mises en évidence après un AVC, tant dans des modèles animaux que chez l'Homme. Toutefois, il reste à déterminer si une inflammation intestinale préexistante constitue un facteur de mauvais pronostic pour la récupération fonctionnelle post-AVC.

Ce projet vise à (i) évaluer l'impact de l'inflammation intestinale sur la sévérité de l'AVC, les déficits neurologiques et la récupération fonctionnelle, et (ii) proposer des stratégies thérapeutiques ciblant cette inflammation afin d'améliorer le devenir fonctionnel.

Nous utiliserons un modèle murin d'AVC et une approche combinant l'IRM moléculaire pour analyser *in vivo* l'expression de la molécule d'adhésion intestinale MAdCAM-1, la cytométrie en flux et le séquençage génomique pour caractériser l'immunité intestinale et le microbiome, et l'imagerie ultrasonore fonctionnelle et des tests comportementaux pour évaluer la récupération fonctionnelle. Nous émettons l'hypothèse qu'un niveau élevé d'inflammation intestinale sera associé à des déficits neurologiques plus sévères et à une récupération fonctionnelle réduite.

Ces résultats précliniques seront ensuite confrontés à des données cliniques, en évaluant l'expression de MAdCAM-1 et la composition du microbiome intestinal chez des patients, en lien avec les déficits à long terme et la récupération post-AVC.

Enfin, nous évaluerons chez la souris deux approches thérapeutiques ciblant l'inflammation intestinale pour améliorer le devenir fonctionnel après un AVC.

Stroke is a major health concern worldwide. Current treatments for ischemic stroke, such as thrombolysis and thrombectomy, are effective but not always available for patients, nor do they guarantee complete recovery. This highlights the need for new prognostic and therapeutic tools to improve functional recovery.

Over the past decade, there has been growing interest in studying the link between intestinal immunity and neuroinflammation in stroke. Indeed, alterations in intestinal homeostasis after stroke have been reported in both human and animal studies. However, it is so far not known whether pre-existing intestinal inflammation is a key driver of poor long-term functional recovery after stroke.

Hence, the objectives of the MAdStroke project are to (i) evaluate how intestinal inflammation influences stroke severity, outcomes, and functional recovery, and (ii) propose innovative therapeutic strategies targeting intestinal inflammation to improve functional recovery after stroke.

To achieve this, we will use an innovative imaging tool developed by our group to assess *in vivo*, using MRI, the expression of the intestinal adhesion molecule MAdCAM-1 after stroke in a murine model. We will also use flow cytometry and whole-genome sequencing of intestinal intraluminal content to explore changes in both intestinal immunity and microbiome, respectively, as well as functional ultrasound imaging and behavioral tasks to assess functional recovery. We hypothesize that high levels of intestinal inflammation will be associated with more severe neurological deficits and reduced functional recovery. These preclinical results will be integrated with clinical data by evaluating MAdCAM-1 expression levels and gut microbiome composition in patients, in relation to long-term deficits and post-stroke recovery. Finally, we will assess two therapeutic strategies targeting intestinal inflammation in mice to enhance functional outcome after stroke.