

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES **Année Universitaire 2010-2011**

1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) :

Intitulé et numéro de l'Unité : Physiopathologie des maladies du système nerveux, UMR, INSERM-U952, CNRS-UMR7224, UPMC

Nom du Responsable de l'Unité : Bruno Giros

Nom du Responsable de l'Équipe : Fatiha Nothias

Intitulé de l'équipe d'accueil : Régénération et Croissance de l'Axone Adresse :

Nom du responsable de l'encadrement : Sylvia Soares

Tél. : 0144273491

Fax. : 0144272508

E-mail : sylvia.soares@snv.jussieu.fr

2. Titre du sujet : Régulation du cytosquelette des oligodendrocytes dans l'établissement de leur morphologie, leur migration et la myélinisation/demyélinisation

3. Description du sujet :

L'un des plus grand challenge dans la recherche sur les maladies de la myéline est de comprendre les causes de la démyélinisation et les défauts de la remyélinisation. Ces deux processus entraînent des changements morphologiques des oligodendrocytes (OLs) grâce à une réorganisation fonctionnelle de leur cytosquelette. Le projet proposé ici a pour but d'élucider les mécanismes de signalisation mis en jeu par l'environnement dans cette réorganisation, afin de comprendre la différenciation des OLs et donc la formation de la myéline centrale, ainsi que les processus de démyélinisation.

Nous avons au préalable montré que la protéine associée aux microtubules, MAP1B, est une protéine clé dans la réorganisation du cytosquelette lors du guidage des axones et leur rétraction, ainsi que la migration des cellules de Schwann et la motilité de leurs prolongements. Puisque MAP1B est exprimée par les OLs au cours de la myélinisation, nous proposons une contribution de cette protéine dans la migration et la différenciation des OLs, au cours du développement, mais aussi suite à une démyélinisation chez l'adulte. Le but du projet est de tester ces hypothèses par l'utilisation des souris déficientes pour MAP1B dans (1) un modèle expérimental *in vivo* de démyélinisation (2) sur des cultures cellulaires *in vitro*, approche qui permettra de comprendre les mécanismes moléculaires mettant en jeu MAP1B, les microtubules et les filaments d'actine dans la transduction des signaux physiologiques et pathologiques conduisant à la réorganisation du cytosquelette des OLs. Les analyses comprendront de la vidéo-microscopie et de l'imagerie confocale.

Dans le cadre de ce projet, une collaboration étroite est en cours avec une équipe européenne, une maîtrise de l'anglais est souhaité.

- Soares, S., Y. von Boxberg, M. Ravaille-Veron, M. Lombard, I. Fischer, J. Eyer and Nothias F. (2002). Phosphorylated MAP1B, an axon-intrinsic factor re-induced during central sprouting of primary myelinated afferents in adult spinal cord after peripheral injury. **Eur J. Neurosci.** 16 : 593-606
- Bouquet C., Soares S., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., Propst F and Nothias F. (2004) MAP1B controls directionality of growth cone migration and axonal branching in regenerating. **J. Neurosci.** 2004, 24: 7204-7213.
- Stroissnigg H., Tranciková A., Descovich L., Fuhrmann J., Kutschera W., Kostan J., Meixner A., Nothias F., Propst F. (2007) S-nitrosylation of microtubule-associated protein 1B mediates nitric-oxide-induced axon retraction. **Nat Cell Biol.**, Sep; 9(9):1035-45.
- Bouquet C., Ravaille-Veron M., Propst F., Nothias F. (2007) MAP1B coordinates microtubule and actin filament remodeling in adult mouse Schwann cell tips and DRG neuron growth cones. **Mol Cell Neurosci.**, 36 (2) : 235-245.
- Soares S., Barnat M., Salim C., von Boxberg Y., Ravaille-Veron M., and Nothias F. (2007) Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons. **Eur. J. Neuroscience**, 26:1446-61.