

**MASTER 2 BMC
PARCOURS GENOPATH
ANNEE 2023-2024**

Titre du sujet de stage : Rôle de la matrice extracellulaire dans la régénération des nerfs moteurs chez le poisson zèbre

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon (ENS de Lyon) - François Leulier
32-34 avenue Tony Garnier 69007 Lyon

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :

Biologie et Pathologie des Matrices extracellulaires - Florence Ruggiero

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :

Sandrine Bretaud ; 04-26-73-13-55
sandrine.bretraud@ens-lyon.fr

Sujet de stage :

Contexte

Les composants de la matrice extracellulaire forment des réseaux protéiques qui pavent le chemin des nerfs moteurs, sont capables de guider les axones moteurs jusqu'à leur cible musculaire pour les innover. Les collagènes sont d'importants facteurs de ces réseaux protéiques, capables de guider les axones par contact direct. Nous avons ainsi montré que, chez le poisson zèbre, le collagène XV-B (ColXV-B) qui est présent dans le chemin axonal influence la navigation de ces axones moteurs et ce, en jouant sur la rigidité de l'environnement^{1,2}. Nous avons également montré que ColXV-B a un rôle encore plus étendu qu'initialement montré puisqu'il organise le dépôt de la protéine matricielle ténascine C, une molécule de guidance répulsive dans le chemin axonal².

Le poisson zèbre est un modèle puissant pour étudier et observer la régénération des nerfs périphériques en temps réel. Chez les larves, après section du nerf, le segment distal subit une dégénérescence Wallérienne en quelques heures suivant la blessure et les axones moteurs traversent alors le site de lésion pour emprunter la même trajectoire initiale et restituer un nerf fonctionnel en 48 h⁴. La régénération tissulaire s'accompagne généralement par une importante dérégulation de l'expression des gènes de la matrice extracellulaire comme nous l'avons montré après amputation de la nageoire caudale du poisson zèbre³.

Projet de stage

Ce projet est dans la continuité d'un projet de thèse déjà initié⁵ au cours duquel nous avons observé que l'absence de ColXV-B entraîne un défaut de régénération des nerfs moteurs (non publié). Nous proposons de poursuivre ce travail par l'étude de la régénération de nerfs moteurs sectionnés au laser en temps réel, par vidéo-microscopie (PLATIM), en utilisant deux lignées de poisson zèbre transgéniques rapportrices permettant de visualiser les motoneurones (*mnx1:gfp*) et oligodendrocytes (*olig2:dsred*). Nous déterminerons, par différentes techniques d'imagerie, si l'absence du collagène XV-B affecte la régénération des axones et à quelle étape du processus (dégénérescence, inflammation, navigation de l'axone) en utilisant notre lignée KO pour ce gène croisée avec les lignées transgéniques fluorescentes disponibles au laboratoire permettant de visualiser les motoneurones, les cellules de Schwann ou les cellules immunitaires.

Technologies utilisées : ablation laser, time-lapse, microscopie confocale, imagerie, immunofluorescence

Mots clés : Collagène, système nerveux périphérique, régénération, inflammation, poisson zèbre,

Publications d'intérêt :

¹Guillon et al, 2016. J Neurosci, 36(9):2663-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2847-15

²Nemoz-Billet et al, 2023. bioRxiv.05.18.541309; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.18.541309>

³Nauroy et al, 2019. Matrix Biol. 75-76:82-101. doi: 10.1016/j.matbio.2018.07.005

⁴Rosenberg et al, 2012. J Neurosci. 32(11):3898-909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5225-11.2012.

⁵Nemoz-Billet et al, 2021. Med Sci. 37 Hors série n° 1:11-14. doi: 10.1051/medsci/2021183.