



Qu'est-ce que le dispositif des thèses en miroir IDIL ?

Un projet doctoral en miroir permet d'articuler deux thèses disciplinaires distinctes au sein d'un projet multidisciplinaire commun.

Il s'agit d'aborder un même projet de recherche par le biais de deux disciplines différentes pour favoriser la multidisciplinarité. Les méthodes et les références propres à chacune des disciplines concernées devront donc être mobilisées.

Le programme gradué IDIL finance, pour la rentrée 2024, deux projets doctoraux en miroir, soit 10 contrats doctoraux au total sur une durée de 3 ans.



Sujet de thèse

Offre de thèse : « Établissement de jonctions neuromusculaires humaines saines ou atteintes de SMA afin d'analyser des signatures électriques et développer de nouvelles thérapies. »

Encadrement de thèse

Rage Florence, UMR5535, IGMM Institut Génétique Moléculaire de Montpellier, ED CBS2

Lieu de thèse, UMR5535, IGMM Institut Génétique Moléculaire de Montpellier 1919 route de Mende, 34293 Montpellier Cedex 5

Ecole Doctorale : ED CBS2

Contexte du projet

La jonction neuromusculaire est le site où les signaux électriques sont transmis du système nerveux aux muscles, déclenchant ainsi la contraction musculaire. Chez les individus atteints de SMA, une maladie génétique récessive caractérisée par la dégénérescence progressive des motoneurones, cette



transmission est gravement altérée. Comprendre les changements dans les signatures électriques de ces jonctions pourrait révéler des cibles thérapeutiques potentielles.

Objectifs

L'objectif général du projet est de développer une nouvelle approche multidisciplinaire utilisant des modèles précliniques à base de cellules humaines pour trouver de nouvelles thérapies efficaces afin de traiter des maladies neurodégénératives rares telles que la SMA.

Tache 1 : Validation de la maturation et fonctionnalité des jonctions Neuromusculaires issus de différentes lignées iPSC saines et pathologiques.

Tache 2 : Différenciation des meilleures lignées sur la plateforme élaborée par l'IES et enregistrement des activités électriques afin d'effectuer une analyse détaillée des propriétés électriques de ces jonctions. Ainsi des signatures électriques spécifiques seront établies afin de déterminer différents patterns selon le phénotype de la NMJ.

Tache 3 : Test de drogues déjà approuvées par la FDA sur les NMJ pathologiques pour analyser leur capacité à restaurer un signal électrique de type « sain » en utilisant la plateforme.

Tache 4 : Aller vers un modèle 3D de NMJ *in vitro* sur un système MEA-microfluidique adapté afin de récapituler intégralement les phénotypes des différentes NMJ.

Résultats attendus

Notre projet représente les bases des recherches futures en fournissant une plateforme validée permettant l'étude des jonctions neuromusculaires (NMJs) et l'amélioration de la compréhension de leur fonctionnalité, caractérisant les signatures spécifiques des maladies et contribuant à des données précieuses pour le criblage de médicaments. La sélection de trois lignées cellulaires de SMA, ainsi que de leurs homologues isogéniques, reflète une approche de médecine personnalisée. L'approche interdisciplinaire et la collaboration entre les deux laboratoires (IES et IGMM) positionnent le projet comme un effort global pour traiter les troubles neuromusculaires. Le projet anticipe la validation réussie de la puce à 32 puits pour les études sur les NMJs, fournissant une plateforme robuste et fiable pour les recherches expérimentales sur les jonctions neuromusculaires. Un résultat significatif du projet est la caractérisation détaillée des signatures électriques spécifiques des maladies, éclairant les modèles distinctifs associés aux troubles neuromusculaires tels que la SMA. L'amélioration des performances de la plateforme ainsi que le développement de modèles organoïdes sera une clé du succès, renforçant la fiabilité et la validité des résultats. Les résultats positifs en termes de survie des motoneurons (MN), de croissance des axones, de régénération des NMJs et de récupération des signatures électriques saines sont des indicateurs essentiels de l'efficacité de médicaments candidats dans l'amélioration de la santé globale et de la fonctionnalité des NMJs.

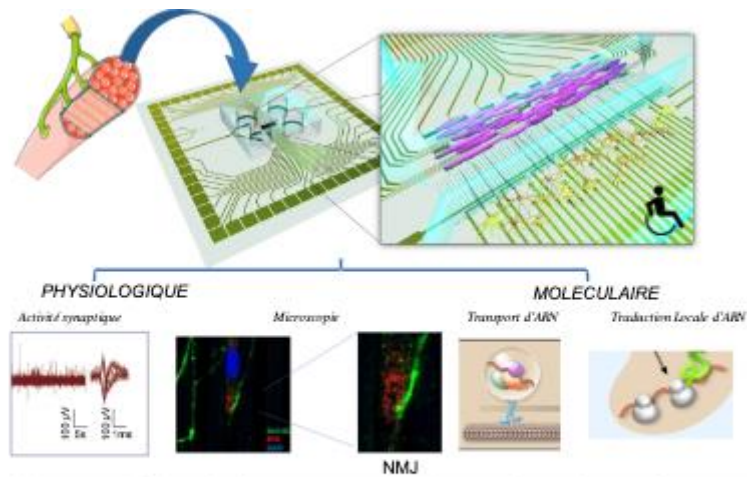


Figure 1. Schéma de la reconstruction de NMJ dans des systèmes microfluidiques instrumentés permettant leur analyse par électrophysiologie et par microscopie de fluorescence en allant jusqu'au suivi du transport et de la traduction locale des ARNs.

Prérequis pour postuler

Master en ingénierie biomédicale, Master Biotin souhaité

Type de contrat : contrat doctoral pour 3 ans dans le cadre des contrats doctoraux IDIL de l'Université de Montpellier (<https://idil.edu.umontpellier.fr/appel-a-projet-contrats-doctoraux-en-miroir-idil/>). Démarrage de la thèse Octobre/Novembre 2024.



Modalités de candidature

Date limite de candidature : 15 avril 2024, 23H CET

Afin de postuler aux contrats doctoraux en miroir IDIL, les étudiants candidats doivent compléter leurs dossiers et les envoyer avant la date limite à l'adresse email suivante : idil-team@umontpellier.fr, ainsi que remplir le formulaire de candidature Microsoft Forms en parallèle.

Important, afin d'être pris en considération, le format de l'objet de l'email de candidature doit respecter strictement la méthodologie suivante :

[IDIL PhD Application: Subject n° (Ajouter le numéro du projet choisi) – Doctoral school (Ajouter la lettre A ou B de correspondant à l'école doctorale d'affiliation) – Surname – Name]

N'hésitez pas à copier-coller directement celui-ci en remplaçant simplement les éléments adéquats entre parenthèses.

Les numéros associés aux différents projets doctoraux en miroir ainsi que les lettres correspondantes aux écoles doctorales sont retrouvables sur la page internet dédiée :

<https://idil.edu.umontpellier.fr/inscrivez-vous-dans-un-doctorat-interdisciplinaire/>

Les éléments à joindre obligatoirement au dossier pour évaluation (n'oubliez pas de répondre au formulaire également):

- Une lettre de motivation, signée et datée
- CV
- Relevés de notes de L3, M1 et M2 (ou de toutes les années du cursus équivalent, par exemple un diplôme ingénieur) avec classement

Le lien du formulaire de candidature à transmettre en parallèle pour tous les étudiants candidats :

<https://forms.office.com/e/w97RmAL6RU>



The University of Montpellier

KEY FIGURES



RESEARCH CENTERS

From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment.

Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

SCIENTIFIC APPEAL

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

More Information: <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>