

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : CRICM UMRS_975

Nom du Responsable de l'Unité : Bernard Zalc

Nom du Responsable de l'Équipe : Eric LeGuern

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique des affections du système nerveux périphérique et de l'épilepsie

Adresse : Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Nom du responsable de l'encadrement : Stéphanie Baulac

Tél. : 01 42 16 22 07

Fax. : 01 44 24 36 58

E-mail : stephanie.baulac@upmc.fr

Web page:

<http://www.chups.jussieu.fr/recherche/cricm/chercheurscricm/stepbeulacphd/index.html>

2. Titre du sujet : Décryptage spatio-temporel des mécanismes d'une épilepsie à l'aide de souris knockouts conditionnelles

3. Description du sujet :

Les mutations du gène *LG11* sont responsables d'une forme familiale d'épilepsie partielle (Autosomal Dominant Lateral Temporal Lobe Epilepsy). Nous avons généré un knockout conditionnel de *LG11* chez la souris avec la technologie *Cre-loxP*. Le phénotype du knockout constitutif reproduit en partie la maladie humaine : les souris homozygotes *LG11*^{-/-} présentent des crises d'épilepsies spontanées, tandis que les souris hétérozygotes *LG11*^{+/-} présentent une susceptibilité accrue aux crises épileptiques induites.

Les objectifs du projet sont de caractériser la fonction de *LG11* et de comprendre son rôle dans les processus épileptiques au moyen de l'inactivation spatio-temporelle du gène. L'inactivation temporelle de *LG11* (grâce à une lignée *Cre* inducible) permettra de déterminer la fenêtre de temps pendant laquelle le rôle de *LG11* est déterminant dans l'épilepsie, ainsi que les mécanismes mis en jeu : est-ce que l'inactivation de *LG11* entraîne des anomalies du développement cérébral, ou au contraire conduit-elle à des modifications aiguës de l'excitabilité dans la circuiterie neuronale chez l'adulte? Le second volet du projet s'intéresse au type neuronal et aux réseaux impliqués dans cette épilepsie. L'utilisation de lignées *Cre* transgéniques permettant de cibler spécifiquement l'inactivation de *LG11* dans des neurones corticaux pyramidaux ou dans des interneurons permettra d'identifier quels circuits neuronaux sont impliqués dans l'épilepsie provoquée par une perte de fonction de *LG11*.

Ce projet transversal comporte plusieurs approches : EEG *in vivo*, électrophysiologie sur tranches d'hippocampes, immunohistochimie et biologie moléculaire, dans lesquelles l'étudiant(e) pourra choisir de s'impliquer.