

---

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Laboratoire de Neurobiologie, CNRS UMR 7637

Nom du Responsable de l'Unité : Serge Birman

Nom du Responsable de l'Équipe : Serge Birman

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique et Physiopathologie de la Neurotransmission

Adresse : Laboratoire de Neurobiologie, ESPCI ParisTech, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Serge Birman - E-mail : [serge.birman@espci.fr](mailto:serge.birman@espci.fr)

### 2. Titre du sujet : Rôle des cellules gliales et du glutamate dans les neuro-dégénérescences cérébrales.

### 3. Description du sujet :

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau. Dans le système nerveux des mammifères, l'accumulation du glutamate dans l'espace extracellulaire peut entraîner la dégénérescence des neurones par excitotoxicité. L'excitotoxicité du glutamate est un facteur aggravant de l'ischémie cérébrale et elle intervient également dans plusieurs maladies neurodégénératives chroniques comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique, une maladie qui touche les motoneurones. Les cellules gliales jouent un rôle important dans la régulation des neurodégénérescences en permettant la recapture du glutamate libéré et en contrôlant la réponse inflammatoire au niveau du tissu lésé. Cependant, peu de choses sont connues actuellement sur les voies de signalisation ou les mécanismes moléculaires régulant l'excitotoxicité du glutamate et la fonction neuroprotectrice des cellules gliales.

La drosophile est un organisme modèle souvent utilisé aujourd'hui pour comprendre les pathologies humaines et en particulier les maladies neurodégénératives. Notre équipe a montré que dEAAT1, le seul transporteur du glutamate de haute affinité de la drosophile, est exprimé par des cellules gliales spécifiques qui jouent un rôle crucial dans la protection contre les neurodégénérescences. A la suite de cribles génétiques, nous avons identifié des gènes candidats qui semblent intervenir dans ces mécanismes et qui pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques. Le projet a pour but d'étudier la fonction de ces gènes et leur implication dans divers modèles de neurodégénérescences. Les études seront effectuées chez la drosophile par des approches complémentaires alliant la biologie moléculaire, la transgénèse, l'imagerie cérébrale et les tests comportementaux.

#### Références :

Sinakevitch I, Grau Y, Strausfeld NJ & Birman S. Dynamics of glutamatergic signaling in the mushroom body of young adult *Drosophila*. **Neural Dev** (2010) 5(1):10

Birman S. Neurodegeneration: RNA turns number one suspect in neurodegenerative diseases. **Current Biology** (2008) 18, R659-R661

Liévens J. C., Iché M., Laval M., Faivre-Sarrailh C. & Birman S. AKT-sensitive or insensitive pathways of toxicity in glial cells and neurons in *Drosophila* models of Huntington's disease. **Hum. Mol. Genet.** (2008) 17, 882-94

Rival T., Soustelle L., Strambi C., Besson M. T., Iché M. & Birman S. Decreasing glutamate buffering capacity triggers oxidative stress and neuropil degeneration in the *Drosophila* brain. **Current Biology** (2004) 14, 599-605

Coulom H & Birman S. Chronic exposure to rotenone models sporadic Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. **J. Neurosci.** (2004) 24, 10993-10998