

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Neurobiologie des Processus Adaptatifs, UMR7102

Nom du Responsable de l'Unité : Jean Mariani

Nom du Responsable de l'Équipe : Cauli / Lambolez

Intitulé de l'équipe d'accueil : **Réseau Cortical et Couplage Neurovasculaire**

Adresse : UPMC, Bâtiment B, 5<sup>ème</sup> étage

9 Quai St Bernard

75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Bruno Cauli

Tél. : 01 44 27 33 89

Fax. : 01 44 27 25 84

E-mail :bruno.cauli@snv.jussieu.fr

### **2. Titre du sujet :**

**Les neurones pyramidaux dans le couplage neurovasculaire : mécanismes cellulaires et moléculaires de la désactivation fonctionnelle.**

### 3. Description du sujet :

L'augmentation locale du flux sanguin et du métabolisme cérébral en réponse à une stimulation de l'activité neuronale, un phénomène physiologique complexe décrit dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle (1), est à la base des outils contemporains d'imagerie cérébrale comme la Tomographie par Emission de Positrons (TEP) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) largement utilisés en recherche fondamentale et appliquée. Cette réponse hyperémique et métabolique s'accompagne d'une diminution locale de perfusion, ou désactivation fonctionnelle, qui tend à disparaître avec l'âge et notamment dans la maladie d'Alzheimer (2, 3). En dépit de son importance physiopathologique les mécanismes moléculaires et cellulaires de cette désactivation fonctionnelle restent encore de nos jours très mal compris.

Un nombre croissant d'observations indique que cette hypoperfusion est un processus physiologique actif faisant intervenir la libération de substances vasoconstrictrices encore non identifiées (4, 5). Plusieurs types cellulaires neuronaux, gliaux ou vasculaires sont capables de produire et de libérer de tels messagers (6, 7) et pourraient donc être à l'origine de cette réponse vasculaire. Parmi ceux-ci, le Thromboxane A2 (TxA2), un puissant vasoconstricteur des artérioles corticales (6) apparaît être un bon candidat, mais son origine cellulaire n'est quasiment pas documentée dans le néocortex. Nos observations récentes de RT-PCR sur cellules uniques montrent qu'à la différence des astrocytes périvasculaires, les neurones pyramidaux des couches II-III expriment fréquemment les cyclo-oxygénases de type 1 et / ou 2, ainsi que la thromboxane synthase, qui sont les enzymes de la voie de biosynthèse du TxA2 (8). Ceci suggère que contrairement aux astrocytes, les neurones pyramidaux constituent une source majeure de TxA2 vasoconstricteur jusqu'alors ignorée. Les astrocytes qui tapissent la quasi-totalité des vaisseaux corticaux (9) et qui dans certaines conditions sont capables de contracter les artérioles corticales (7, 10), ne joueraient alors qu'un rôle potentiel d'intermédiaire cellulaire dans cette réponse vasculaire.

#### Projet :

L'objet du stage est d'évaluer au moyen de RT-PCR sur cellules uniques, d'imagerie cellulaire et d'outils optogénétiques i) le potentiel vasoconstricteur des neurones pyramidaux à TxA2 et ii) de préciser le rôle et la place des astrocytes périvasculaires dans les vasoconstrictions médiées par le TxA2.

Ce projet s'inscrit dans une démarche pluridisciplinaire qui vise à évaluer les mécanismes cellulaires et moléculaires de la désactivation fonctionnelle. Une meilleure compréhension de ses mécanismes moléculaires et cellulaires permettra une meilleure interprétation des signaux de TEP et d'IRMf et aura très certainement des répercussions biomédicales en guidant le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées.

**Références Bibliographiques:**

1. C. S. Roy, C. S. Sherrington, J. Physiol 11, 85 (1890).
2. C. Lustig et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 100, 14504 (2003).
3. R. A. Sperling et al., Neuron 63, 178 (2009).
4. A. Devor et al., J. Neurosci. 27, 4452 (2007).
5. S. Sadaghiani, K. Ugurbil, K. Uludag, Magn Reson. Imaging 27, 1030 (2009).
6. B. Cauli et al., J. Neurosci. 24, 8940 (2004).
7. S. J. Mulligan, B. A. MacVicar, Nature 431, 195 (2004).
8. C. D. Funk, Science 294, 1871 (2001).
9. C. Iadecola, M. Nedergaard, Nat. Neurosci. 10, 1369 (2007).
10. G. R. Gordon, H. B. Choi, R. L. Rungta, G. C. Ellis-Davies, B. A. MacVicar, Nature (2008).