

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Laboratoire des Maladies Neurodégénératives.-URA2210

Nom du Responsable de l'Unité : Emmanuel Brouillet

Nom du Responsable de l'Équipe : Gilles Bonvento

Intitulé de l'équipe d'accueil : Interactions cellulaires dans les maladies neurodégénératives

Adresse : MIRCen

18, route du Panorama.

92265 Fontenay-aux-roses

Nom du responsable de l'encadrement : Carole Escartin

Tél. : 01-46-54-83-30

Fax. : 01-46-54-91-16

E-mail : carole.escartin@cea.fr

2. Titre du sujet : Capacités de défense antioxydante des astrocytes activés et potentiel neuroprotecteur

3. Description du sujet :

Les astrocytes, cellules gliales majoritaires dans le cerveau, prennent en charge plusieurs fonctions cruciales pour le fonctionnement neuronal telles que le maintien de l'homéostasie du glutamate et la régulation du métabolisme énergétique. En outre, les astrocytes participent à la détoxification des espèces réactives oxydantes, particulièrement délétères pour les neurones et impliquées dans de nombreuses situations pathologiques. Les astrocytes ont aussi la particularité de « s'activer » en réponse à toute situation pathologique aiguë ou chronique. Cette activation se caractérise par des altérations morphologiques et s'accompagne de changements fonctionnels qui restent encore peu caractérisés.

Nous avons développé deux modèles complémentaires d'activation astrocytaire (transfert lentiviral du gène de la cytokine CNTF chez le rongeur et exposition de cultures primaires neurones-astrocytes à du CNTF recombinant), qui nous ont permis de montrer que celle-ci s'accompagnait de changements fonctionnels bénéfiques pour la survie des neurones (Escartin *et al.* J. Neurosci. 2006 et 2007). Nous voulons tester l'hypothèse que l'état activé des astrocytes améliore leurs capacités de défense antioxydante, ce qui pourrait conduire à une meilleure résistance des neurones vis-à-vis du stress oxydatif. Des techniques d'analyses variées seront utilisées pour caractériser les changements d'expression et/ou d'activité d'enzymes et de transporteurs impliqués dans la détoxification des espèces oxydantes dans les astrocytes activés et pour évaluer la survie neuronale : western blots, marquages immunohistologiques, RT-PCR quantitative et mesures d'activités enzymatiques, du transport de substrats marqués, et suivi de la production d'espèces réactives oxydantes en microscopie time-lapse...Le candidat travaillera sur ces modèles *in vitro* et *in vivo* au sein de la nouvelle plateforme d'imagerie et de transfert de gène MIRCen (<http://www-dsv.cea.fr/MIRCen>) au CEA de Fontenay-aux-Roses. Cette plateforme comprend des laboratoires de biosécurité de niveau 2 pour manipuler les lentivirus ainsi que des équipements de pointe en imagerie cérébrale dédiée au petit animal (microPET, spectroscopie RMN...) qui pourront éventuellement être utilisés dans ce projet. Le candidat devra faire preuve d'autonomie, de rigueur et de motivation pour mener à bien ce projet qui vise à terme à valider le potentiel thérapeutique des astrocytes activés par le CNTF dans le cadre d'un essai clinique chez des patients atteints de la maladie de Huntington.