

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : CRICM, UPMC/Inserm UMR_S975/CNRS UMR7225

Nom du Responsable de l'Unité : Bernard Zalc

Nom du Responsable de l'Équipe : Guilain Vodjdani

Intitulé de l'équipe d'accueil : Neurotransmission systems, their interactions and impact in physiological functions

Adresse : GH Pitié-Salpêtrière

Bât. CERVI

83 Bld de l'Hôpital

75651 Paris cedex 13

Nom du responsable de l'encadrement : Véronique Fabre

Tél. : 01 40 77 97 13

Fax. : 01 40 77 97 90

E-mail : veronique.fabre@upmc.fr

2. Titre du sujet :

Importance des interactions acétylcholine-hypocrétine dans l'éveil : étude d'un modèle murin de la narcolepsie.

3. Description du sujet :

Le projet de thèse est centré sur le rôle de l'acétylcholine (ACh) et de l'hypocrétine (hcrt) dans la régulation des états de vigilance au travers de l'étude d'un modèle animal d'une pathologie de l'éveil: la narcolepsie.

Contexte. Chez les mammifères, le rythme veille/sommeil se décompose en trois stades: éveil, sommeil lent et sommeil paradoxal (SP). La narcolepsie est une maladie spécifique des états de vigilance. Cette pathologie se manifeste à la fois par la survenue inadéquate d'événements associés au SP tels que les attaques de cataplexie (perte soudaine du tonus musculaire) et une incapacité à maintenir l'éveil qui se traduit par une hypersomnolence diurne. L'hypocrétine (ou orexine), neuropeptide de l'hypothalamus, est impliquée dans la physiopathologie de la narcolepsie. En effet, l'absence du récepteur à hypocrétine de type 2 dans un modèle canin ou l'absence de neurones hcrt chez la souris ou l'homme, s'accompagne de troubles caractéristiques de la narcolepsie. Des études menées chez le chien narcoleptique suggèrent également l'implication de la neurotransmission cholinergique: 1) la libération d'ACh est accrue pendant les épisodes de cataplexie et 2) les symptômes associés à la narcolepsie sont aggravés par l'administration d'agonistes muscariniques.

Hypocrétine, acétylcholine et éveil. Les neurones hcrt, dont les corps cellulaires sont localisés exclusivement dans l'hypothalamus latéral, jouent un rôle clé dans l'éveil. Leur activité est maximale pendant l'éveil et minimale pendant le SP. Les neurones cholinergiques du tronc cérébral et du prosencéphale basal sont également actifs pendant l'éveil et sont sous l'influence excitatrice des neurones hcrt.

But du projet. Ce projet a pour but de déterminer l'implication fonctionnelle des interactions

ACh/hcrt dans l'éveil, le sommeil et la narcolepsie. Notre hypothèse est que l'hypermotilité associée à l'absence d'hypocrétine pourrait être liée à une altération de la neurotransmission cholinergique. Pour tester cette hypothèse, nous étudierons les souris knock-out pour la preprohypocrétine (pphcrt-/-) qui présentent un phénotype évoquant la narcolepsie humaine avec des arrêts comportementaux de type «cataplexie» et un déficit du maintien de l'éveil.

Méthodologie. Nous analyserons en détail chez les souris pphcrt-/- et les souris témoins correspondantes:

- la neurotransmission cholinergique: nombre de neurones cholinergiques (immunohistochimie), dosage des taux cérébraux d'ACh (HPLC), expression des protéines cholinergiques présynaptiques (enzyme de synthèse de l'ACh, transporteur de haute affinité de la choline, transporteur vésiculaire de l'ACh), densité des récepteurs cholinergiques (autoradiographie, RT-PCR en temps-réel).
- les états de vigilance (enregistrements polysomnographiques) dans diverses situations expérimentales: introduction d'objets nouveaux pour provoquer un éveil attentif ou privation de sommeil, blocage et activation pharmacologique des récepteurs cholinergiques.

A terme, ce projet constitue une ouverture pour une meilleure connaissance des processus neurobiologiques qui sous-tendent la régulation de l'éveil et pour la mise au point d'outils nouveaux pour le traitement de différentes pathologies de l'éveil et du sommeil.

Articles récents de l'équipe se rapportant au projet :

Altered sleep homeostasis after restraint stress in 5-HTT knock-out male mice: a role for hypocretins (2009) Rachalski A, Alexandre C et al. J Neurosci: 29(49):15575-85.

Silencing of choline acetyltransferase expression by lentivirus-mediated RNA interference in cultured cells and in the adult rodent brain. (2009) Santamaria J, et al. J Neurosci Res: 87(2):532-44.