

Proposition de Stage M1 S4 NEUROSCIENCES **Année Universitaire 2010-2011**

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

Intitulé et numéro de l'Unité : INSERM UMRS 839

Nom du Responsable de l'Unité : Jean-Antoine GIRAULT

Nom du Responsable de l'Équipe : Fiona FRANCIS

Intitulé de l'équipe d'accueil : Cytosquelette et pathologie de la migration neuronale

Adresse : Institut du Fer à Moulin, 17 rue du Fer à Moulin, 75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Fiona FRANCIS / Elodie BRUEL-JUNGERMAN

Tél. : 01 45 87 61 45

Fax. : 01 45 87 61 32

E-mail : fiona.francis@inserm.fr

2. Titre du sujet : Conséquences morphologiques de l'inactivation de doublecortine dans différentes populations neuronales

3. Description du sujet :

La lissencéphalie de type I est caractérisée par l'absence de circonvolutions cérébrales et une désorganisation corticale associée à la présence de neurones anormaux dans la matière blanche. Des études génétiques ont permis d'identifier plusieurs gènes mutés, notamment doublecortine (*dcx*) qui code une protéine associée aux microtubules et s'exprime principalement dans les neuroblastes en cours de migration. Ce projet a pour but de mieux comprendre les conséquences morphologiques de l'inactivation constitutive et conditionnelle du gène *Dcx*. Les souris *dcx*KO présentent des défauts de migration des cellules pyramidales de l'hippocampe et des interneurons. Les souris sont épileptiques et elles constituent un bon modèle d'étude des liens entre épilepsie, déficits cognitifs et dysplasie hippocampique et nécessitent une caractérisation approfondie. Les objectifs de ce stage, encadré par un post-doc de l'équipe, sont les suivants :

1. L'identification de l'origine et de la nature des anomalies hippocampiques

Nous conduirons une analyse quantitative de l'hippocampe en microscopie confocale à différents stades périnataux. Afin de marquer différentes populations de progéniteurs, nous injecterons à E14 et E16, deux analogues de la thymidine (BrdU et EdU) et analyserons les nouveaux-nés entre P0 et P21. Nous allons quantifier des cellules BrdU⁺ ou EdU⁺ en combinaison avec différents marqueurs neuronaux, qui permettra de déterminer l'origine et la nature des cellules anormales ainsi que la morphologie fine des différents types neuronaux.

2. Rôle des interneurons (IN) dans l'épilepsie et les déficits cognitifs

Afin d'affiner la caractérisation des altérations des INs, nous envisageons d'analyser à la fois sur les plans morphologiques et physiologiques les souris issues du croisement *GAD67-GFP* et *dcx*^{KO}. Nous caractériserons et quantifierons la nature, la localisation et la connectivité des différents types d'INs à l'aide de marqueurs spécifiques. De plus, nous invaliderons *dcx* spécifiquement dans les INs (croisement des souris *dcx*^{floxé} avec une lignée rapporteur de l'activité Cre (*stop*^{flox}*gfp*) et les souris *Lhx6-* ou *Nkx2.1-Cre*). L'inactivation ciblée de *dcx* dans les INs rendus GFP+ permettra d'examiner ses effets sur leur morphologie et leur fonction.

Ce projet permettra de progresser dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires sous-tendant la migration neuronale chez un modèle unique d'étude de l'épilepsie et des déficits cognitifs. Nos résultats nous permettront de disséquer l'origine de ces anomalies dans différents types cellulaires au niveau morphologique. Cela nous amènera à une meilleure compréhension de ces désordres neuro-développementaux sévères.

Références

Francis, F., Koulakoff, A., Chafey, P., Vinet, M-C., Schaar, B., Boucher, D., Reiner, O., Kahn, A., Denoulet, P., McConnell, S.K., Berwald-Netter, Y., and Chelly, J. (1999). Doublecortin is a developmentally regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating neurons. **Neuron** 23: 247-256.

Kappeler, C., Saillour, Y., Baudoin, J-P., Phan Dinh Tuy, F., Alvarez, C., Houbron, C., Gaspar, P., Hamard, G., Chelly, J., Métin, C., **Francis, F.** (2006) Branching and nucleokinesis defects in migrating interneurons derived from doublecortin knockout mice. **Hum. Mol. Gen.** 15:1387-1400.

Kappeler, C., Dhenain, M., Phan Dinh Tuy, F., Saillour, Y., Marty, S., Fallet-Bianco, C., Souville, I., Souil, E., Pinard, J-M., Meyer, G., Encha-Razavi, F., Volk, A., Beldjord, C., Chelly, J., **Francis, F.** (2007). Magnetic resonance imaging and histological studies of corpus callosal and hippocampal abnormalities linked to doublecortin deficiency. **J. Comp. Neur.** 500 (2), 239 – 254.

Nosten-Bertrand M, Kappeler C, Dinocourt C, Denis C, Germain J, Phan Dinh Tuy F, Verstraeten S, Alvarez C, Métin C, Chelly J, Giros B, Miles R, Depaulis A, **Francis F.** (2008) Epilepsy in Dcx knockout mice associated with discrete lamination defects and enhanced excitability in the hippocampus. **PLoS ONE.**;3(6):e2473.