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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Physiopathologie des Maladies du Système Nerveux
Central UMRS952/UMR7224

Nom du Responsable de l'Unité : **Bruno Giros**

Nom du Responsable de l'Équipe : **Bruno Giros**

Intitulé de l'équipe d'accueil : Physiopathologie des Maladies Psychiatriques

Adresse : 9 Quai ST Bernard 75252 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : **Sophie Gautron**

Tél. : 01 44 27 61 13

Fax. : 01 44 27 61 59

E-mail : sophie.gautron@snv.jussieu.fr

2. Titre: Rôle du transporteur de cation organique 2 (OCT2) dans la modulation des systèmes glutamatergiques: relation avec la schizophrénie

3. Description du sujet :

A la synapse, l'action des neurotransmetteurs aminergiques (dopamine, noradrénaline, adrénaline et sérotonine) est contrôlée par leur recapture par des transporteurs plasmiques à haute affinité. Ces transporteurs à haute affinité sont les cibles majeures de divers psychotropes, comme des psychostimulants et des antidépresseurs. Depuis peu, d'autres catégories de transporteurs des monoamines ont éveillé l'intérêt, mais leur fonction dans le système nerveux central est encore mal connue. Notre équipe a montré récemment que le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) joue un rôle significatif *in vivo* dans le transport et la clairance de la sérotonine et la noradrénaline, en complément des transporteurs à haute affinité, modulant ainsi l'activité des neurones post-synaptiques. Ces travaux montrent qu'OCT2 constitue un acteur important de la réponse aux antidépresseurs et des comportements liés à l'humeur comme la dépression et l'anxiété, et l'identifie comme une nouvelle cible thérapeutique (Bacq et al. en préparation).

Nos études anatomiques montrent qu'OCT2 est plus particulièrement exprimé dans les régions limbiques comme le cortex, l'hippocampe, et l'amygdale. Dans ces régions, ce transporteur est retrouvé à la fois dans des neurones glutamatergiques et GABAergiques, des circuits dont l'activité est profondément modulée par l'innervation aminergique. *Ainsi, le transporteur OCT2 est situé de manière stratégique pour assurer, via sa participation à la clairance des monoamines, un rôle modulateur dans ces systèmes.* Le projet proposé vise à déterminer le rôle d'OCT2 dans le contrôle de l'activité de la neurotransmission glutamatergique, avec les étapes méthodologiques suivantes:

Nous préciserons par des expériences d'immunohistochimie **la distribution cellulaire et subcellulaire d'OCT2** dans les régions limbiques du cerveau, en particulier le cortex et l'amygdale. Afin de déterminer le rôle d'OCT2 dans le contrôle tonique des systèmes glutamatergiques, nous évaluerons **la réponse pharmacologique des souris mutantes OCT2** et sauvages à des antagonistes des récepteurs NMDA (MK-801 et PCP). Les antagonistes NMDA sont connus pour induire ou aggraver dans des modèles animaux et chez l'homme certaines anomalies retrouvées dans la schizophrénie. Nos expériences préliminaires indiquent que la réponse locomotrice à ces psychomimétiques est effectivement altérée chez les mutants OCT2. Pour disséquer les mécanismes qui sous-tendent cette réponse, nous testerons l'action d'antipsychotiques spécifiques, y compris des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A} ou des agonistes des récepteurs mGlu_{2/3}, sur la réponse locomotrice induite par les psychomimétiques comme le MK-801.

A plus long terme, le projet devrait se poursuivre avec l'évaluation de l'état fonctionnel des récepteurs glutamatergiques chez les mutants OCT2 par Western blot et par électrophysiologie sur tranches de cortex préfrontal, et l'exploration chez ces mutants de comportements qui modélisent certains des symptômes négatifs de la schizophrénie, comme les altérations de l'attention et du filtrage sensoriel, la flexibilité comportementale, l'apprentissage et la mémoire.