

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

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

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

Nom du Responsable de l'Unité : Pr J Mariani

Nom du Responsable de l'Équipe : Pr R Sherrard et Pr A Lohof

Intitulé de l'équipe d'accueil : Développement Neuronal et Synaptogenèse

Adresse : 9 Quai Saint-Bernard, Bâtiment B

Nom du responsable de l'encadrement : Pr R Sherrard

Tél. : 01 44 27 32 32

Fax. : 01 44 27 22 80

E-mail : Rachel.sherrard@snv.jussieu.fr ou Ann.lohof@snv.jussieu.fr

2. Titre du sujet : Réparation de circuits neuronaux : rôle des facteurs de transcription et des liens avec le vieillissement

3. Description du sujet :

Notre projet vise à mieux comprendre comment maintenir ou réparer des connexions neuronales dans le cerveau âgé et/ou après un traumatisme, pour éviter le déclin des capacités cognitives et motrices et pour diminuer le risque d'entrée dans la dépendance.

Nous cherchons à identifier des mécanismes généraux permettant de prévenir et/ou de réparer les dysfonctionnements et les pertes synaptiques. Notre modèle expérimental est la voie olivocérébelleuse des rongeurs. Ce circuit neuronal, réunissant un noyau du tronc cérébral (l'olive inférieure) au cervelet, est impliqué dans les apprentissages et mémorisations motrice et spatiale, deux fonctions qui déclinent au cours du vieillissement. Une lésion unilatérale de la voie olivocérébelleuse au cours du développement conduit l'olive lésée à dégénérer et l'olive restante à projeter de nouveaux axones dans l'hémisphère dénervé du cervelet. Nous pouvons induire cette réinnervation chez l'adulte par l'application de facteurs neurotrophiques, tel le BDNF, et cette réinnervation apporte une restauration fonctionnelle.

Le cervelet est aussi la cible des mutations génétiques qui miment des processus de vulnérabilité lié à l'âge, notamment la mutation *staggerer* (*sg*), une perte de fonction du gène RORa. La souris hétérozygote *+/sg* est un modèle établi du vieillissement.

Pour mieux comprendre les mécanismes sous-tendant la réparation/manque de réparation dans le système âgé, nous avons mis au point ce système olivocérébelleux *in vitro*, dans lequel nous changeons séparément l'âge/pathologie soit des axones reinnervantes (olive inférieure), soit les cellules de Purkinje cibles (CPs). Pour trouver les voies de signalisation intracellulaire dirigeant le processus de la réinnervation, nous chercherons des gènes dont l'expression est modifiée dans les CPs ou dans l'olive pendant la réinnervation induite par le BDNF. Pour évaluer leur rôle dans notre système, nous évaluerons leur profil d'expression dans des explants « âgés » (*+/sg*) ou normaux après différents lésions/traitements. Des résultats prévus devraient nous permettre, à terme, d'identifier des molécules mieux ciblées pour le maintien ou réparation d'un cerveau vieux.