

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

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

Unité Physiopathologie des Maladies du Système Nerveux Central, INSERM UMRS 952, CNRS UMR 7224, UPMC

Responsable de l'Unité : Bruno Giros

Responsable de l'Équipe : François Tronche

Intitulé de l'équipe d'accueil : Génétique Moléculaire, Neurophysiologie et Comportement

Adresse : Université Pierre et Marie Curie,
Bât. B 2^{ème} étage pièces 209 208
7 quai Saint-Bernard,
75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Tél. : 06 63 14 12 36

E-mail : francois.tronche@upmc.fr

2. Titre du sujet : Etude de la fonction du GR dans les neurones à dopamine.

3. Description du sujet :

Notre équipe s'intéresse aux mécanismes de régulation de la transcription à long terme, « épigénétiques », qui sous-tendent les réponses physiologiques et comportementales nécessaires à l'adaptation de l'organisme aux variations de l'environnement. La libération de glucocorticoïdes (GC), en réponse au stress, est un bon exemple. Ces hormones activent le récepteur des glucocorticoïdes (GR), un facteur de transcription, et orchestrent ainsi les réponses nécessaires de l'organisme. Ce système, bénéfique dans son fonctionnement normal, peut se dérégler et provoquer une réponse inadéquate, associée à des troubles comportementaux (dépressions, troubles de l'anxiété ou addiction...)

Le stress favorise l'anxiété et la propension à développer une dépendance aux drogues. En invalidant le gène GR dans les neurones dopaminocéptifs, nous avons récemment montré qu'il y était indispensable pour les réponses comportementales à la cocaïne. Cette mutation n'a en revanche aucun effet sur les réponses à la morphine ou l'anxiété. Dans le contexte d'une réponse au stress, des résultats préliminaires suggèrent que c'est le GR des neurones à dopamine qui est nécessaire pour les réponses à la morphine.

Lors du M2, l'étudiant abordera des approches comportementales tout autant que moléculaires. D'une part, il étudiera en détail le phénotype de ces animaux dans le contexte d'un stress chronique : réponse à la morphine, comportements de « types anxieux et dépressifs ». D'autre part, nous étudierons à l'échelle cellulaire d'éventuelles conséquences de l'absence du GR (morphologie, arborescences dendritiques) et à l'échelle moléculaire l'expression de gènes cibles du GR.

Publications récentes de l'équipe :

Barik J, Parnaudeau S, Lampin A, Guiard B, Golib Dzib JF, Bocquet O, Bailly A, Benecke A and Tronche F. Glucocorticoid receptors in dopaminocéptive neurons, key for cocaine, are dispensable for molecular and behavioral morphine responses. *Biol Psychiatry*, 2010, sous-
presse

The enhancement of stress-related memory by glucocorticoids depends on synapsin-1a/1b. Revest JM, Kaouane N, Mondin M, Le Roux A, Rougé-Pont F, Vallée M, Barik J, Tronche F, Desmedt A, Piazza PV. *Mol Psychiatry*. 2010 sous-
presse

Ambroggi F*, Turiault M*, Milet A, Deroche-Gamonet V, Parnaudeau S, Balado E, Barik J, van der Veen R, Maroteaux G, Lemberger T, Schütz G, Lazar M, Marinelli M, Piazza PV°, Tronche F°. Stress and addiction: glucocorticoid receptor in dopaminocéptive neurons facilitates cocaine seeking. *Nature Neurosci*, 2009 12:247-9.

Raskin K, de Gendt K, Duittoz A, Verhoeven G, Tronche F°, Mhaouty-Kodja S°. Conditional inactivation of androgen receptor gene in the nervous system impairs masculine behaviors and androgen feedback on LH release. *J. Neurosci*, 2009 29 :4461-70