
Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES
Année Universitaire 2010-2011

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

Intitulé et numéro de l'Unité : « **Physiopathologie des Maladies du Système Nerveux Central** » CNRS UMR 7224, INSERM U 952, UPMC

Nom du Responsable de l'Unité : **Dr B Giros**

Nom du Responsable de l'Équipe : **Dr F Tronche**

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

Adresse : **9 Quai St Bernard,
Bâtiment B, 2e étage, 75252 Paris Cedex 05.**

Nom du responsable de l'encadrement : **Dr S Vyas**

Tél. : **01-44-27-91-35**

Fax. : **01-44-27- 61-59**

E-mail : **sheela.vyas@snv.jussieu.fr**

2. Titre du sujet : Régulation des réponses immunitaire dans la neurodégénérescence

3. Description du sujet :

La réaction inflammatoire chronique, dans les régions cérébrales affectées, est une des caractéristiques des maladies neurodégénératives. Cette réaction est médiée par les cellules immunocompétentes : microglie et l'astroglie activée ainsi que par l'infiltration des cellules T. Dans la maladie de Parkinson (MP), des nombreuses études expérimentales suggèrent que les molécules toxiques proinflammatoires, par exemple, TNF alpha, IL-1 bêta présentent dans le striatum et dans la substantia nigra des patients parkinsoniens peuvent être délétères pour la fonction et la survie des neurones dopaminergiques. La réaction inflammatoire est étroitement contrôlée afin d'empêcher des dégâts microenvironnementaux. Dans des maladies neurodégénératives comme la MP, les processus endogènes dans les cellules immunocompétentes qui maintiennent un état proinflammatoire chronique restent mal connus. Les facteurs de transcription de la famille des récepteurs nucléaires comme les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) ou PPAR (peroxysome-proliférateur-activated receptors) sont associés à la régulation de réactions immunitaires innées et particulièrement à la modulation des activités transcriptionnelles de NF-kappa B, AP-1 et des IRFs (interféron responsive factors).

Les glucocorticoïdes (GC) agissant par leurs récepteurs (GRs) sont bien connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, cependant les actions du couple GC-GR dans la survie neuronale restent complexes. Pour comprendre le rôle du GC-GR dans la MP et pendant un processus inflammatoire dans le cerveau, nous avons fondé notre stratégie expérimentale sur l'étude de lignées de souris dans lesquelles le gène du GR est spécifiquement inactivé dans les cellules immunitaires du cerveau ainsi que dans des neurones spécifiques.

Dans les souris pour lesquelles le gène GR est spécifiquement invalidé dans les macrophages/microglie par le système Cre/loxP, nous avons étudié les actions du GR de la microglie dans deux modèles : a) dans le modèle expérimental de la MP après un traitement avec MPTP, une neurotoxine qui détruit sélectivement les neurones dopaminergiques de la substantia nigra et b) dans le modèle de réaction inflammatoire aiguë induite par une seule injection intrastriatale de lipopolysaccharide (LPS). Notre travail montre que GR microgliale dans le modèle expérimental de la MP joue un rôle fondamental dans l'activation chronique de la microglie et dans la survie des neurones dopaminergiques. De plus, l'étude concernant le LPS a révélé que GR régule des propriétés microgliales comme la motilité ou la différenciation.

Nous avons deux objectifs pour continuer ce travail :

1) Examiner le rôle du GR dans les cellules astrocytaires particulièrement dans le cadre de la MP en utilisant la lignée de souris récemment générée, dans laquelle le gène du GR est inactivé de manière conditionnelle dans les astrocytes (la protéine cre est fusionnée avec la séquence du récepteur d'œstrogène, le Cre n'est donc activé qu'après un traitement au tamoxifen). Nos données préliminaires valident le modèle en mettant en évidence l'expression de Cre après injections de tamoxifen dans plusieurs régions cérébrales incluant la substantia nigra et le striatum.

2) Identifier les nouvelles cibles du GR microglial, particulièrement en rapport avec l'activation chronique de la microglie observée dans la MP.