



École Doctorale
des Sciences de la Vie
et de la Santé
STRASBOURG



Ecole doctorale Vie et Santé, Université de STRASBOURG

CONCOURS d'attribution des contrats doctoraux

<http://ed.vie-sante.unistra.fr/concours-dattribution-des-contrats-doctoraux/concours-dattribution-des-contrats-doctoraux/>

PROPOSITION de sujet de thèse ouvert au concours pour obtenir un financement de 3 ans (Allocation de recherche du gouvernement).

Principe général du concours

Ce sujet de thèse a été sélectionné par l'École Doctorale, il est donc ouvert au concours 2016.

Après accord entre doctorant et directeur de thèse, le candidat doit constituer et déposer un dossier de pré-inscription auprès de l'École doctorale avant le **06 juin 2016**.

Sélection des candidats autorisés à concourir

Au maximum 60 candidats seront retenus par le Conseil de l'École Doctorale en fonction de leur dossier académique pour l'audition.

Concours

Dates : 4, 5 et 6 juillet 2016 au Collège Doctoral Européen, Strasbourg

Présentation orale 15 min : portée sur les perspectives scientifiques du stage de recherche effectué au cours de son cursus de Master ou équivalent

Place du sujet de stage dans les objectifs du laboratoire /Bref résumé des résultats

Analyse critique des outils méthodologiques / approches

Perspectives scientifiques et méthodologiques

Place du doctorat dans le projet professionnel du candidat

Questions 15 min : elles sont d'ordre scientifique et ont comme objectif de vérifier la capacité à défendre un projet.

Si le sujet ci-dessous vous intéresse, veuillez contacter par mail S. Raison.

Laboratoire : Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI) à Strasbourg ; Axe :

Neurobiologie des Rythmes ; Equipe : Régulation des Horloges circadiennes dirigée par Etienne Challet

Directrice de Thèse : RAISON Sylvie & Co-encadrante : CIOCCA Dominique

Contact : raison@unistra.fr

<http://ed.vie-sante.unistra.fr/concours-dattribution-des-contrats-doctoraux/concours-dattribution-des-contrats-doctoraux/>

Sujet : Diurnité/nocturnité : fonctionnement de centres de l'éveil en conditions physiologique et physiopathologique.

Projet : Il existe chez tous les Mammifères une structure-horloge localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (SCN) qui régit la rythmicité de la plupart des fonctions physiologiques et permet aux individus d'être en phase avec leur environnement (cycle jour/nuit). Selon qu'une espèce animale soit nocturne (actif de nuit) ou diurne (actif de jour), certaines fonctions biologiques rythmiques (alternance veille/sommeil ; prise alimentaire, sécrétions hormonales) seront en phase ou au contraire en antiphase. A l'heure actuelle on ne connaît pas le support anatomique ni les mécanismes cellulaires/moléculaires qui permettent d'expliquer cette organisation temporelle spécifique.

Notre équipe a montré que le fonctionnement intrinsèque des SCN est similaire entre espèces nocturnes et diurnes : en effet, le rythme d'expression des gènes horloges, à la base des oscillations endogènes des SCN,

est similaire chez le rat et chez *Arvicanthis* (un rongeur diurne) malgré leur cycle veille-sommeil opposé (Challet 2007).

Ainsi, l'hypothèse avancée aujourd'hui est que la nocturnité/diurnité trouverait son origine en aval des SCN, dans des centres intégrateurs des messages temporels délivrés par l'horloge (Kalsbeek et al., 2008) et dans des signaux de retour sur celle-ci (Cuesta. et al. 2009). Nous nous proposons d'étudier et de comparer l'organisation temporelle du fonctionnement de plusieurs systèmes de neurotransmission qui constituent des sorties/feedback de l'horloge entre rat et *Arvicanthis* afin de voir si elles seraient impliquées dans l'organisation nocturne/diurne. Notre projet porte sur l'étude des neurones sérotoninergiques (5-HT) des Noyaux du raphé, des neurones noradrénergiques (NA) du Locus Coeruleus et des neurones orexinergiques (Ox) de l'hypothalamus latéral qui sont tous impliqués à la fois dans le contrôle de la rythmicité circadienne (ce sont des structures cibles des SCN) et le contrôle des états de vigilance.

Nous étudierons dans un premier temps plusieurs paramètres reflétant le fonctionnement journalier des neurones monoaminergiques (5-HT, NA), Ox et des SCN entre rat et *Arvicanthis*. Plusieurs techniques seront mises en œuvre pour ce projet : qPCR, hybridation *in situ*, western-blot et immunohistochimie pour quantifier le pattern d'expression des gènes et des protéines horloges et des enzymes clés de la synthèse de 5-HT, NA et Ox ; nous analyserons également par HPLC le contenu en monoamine de plusieurs régions cérébrales d'intérêt après microdissection laser; enfin, une analyse de l'activité journalière des animaux sera également effectuée grâce à des enregistrement d'actimétrie. Toutes ces approches et les modèles animaux sont disponibles au Chronobiotron sous la responsabilité du Dr. Dominique Ciocca et à l'INCI.

Dans un deuxième temps, nous chercherons à évaluer (i) l'impact d'une déstructuration de l'organisation temporelle des animaux (décalage horaire, flash de lumière) sur le fonctionnement de ces systèmes de l'éveil, (ii) les modalités d'adaptations du système circadien dans un modèle de dysfonctionnement du système 5-HT induits génétiquement (souris tph2 -/- ; tph1/2 -/-). Ces résultats seront comparés avec ceux obtenus dans un modèle physiopathologique de stress chronique connu pour affecter à la fois le système circadien et le système 5-HT notamment via les glucocorticoïdes comme nous l'avons démontré pour le rat (Malek et al., 2007).

Profil du candidat :

Le/la candidat(e) doit avoir validé un Master en Physiologie/Neurosciences (ou en cours de validation).

Le/la candidat(e) doit avoir de bonnes connaissances générales en physiologie animale et neurosciences.

Motivation, détermination, esprit critique sont indispensables pour entreprendre et valider un doctorat.

L'absence d'appréhension pour la manipulation des animaux est souhaitée.

Expertises qui seront acquises au cours de la formation : Préparation de tissus ex-vivo (microdissection laser), dosages HPLC ; détection et quantification de protéines (western blot et immunohistochimie), quantification d'ARNm (Hybridation *in situ* et qPCR) ; analyses comportementales des rythmes circadiens (activité locomotrice, température corporelle) par télémétrie. Diverses approches chirurgicales.

Mots clés : Circadien, nocturne, diurne, sérotonine, orexine.



École Doctorale
des Sciences de la Vie
et de la Santé
STRASBOURG

