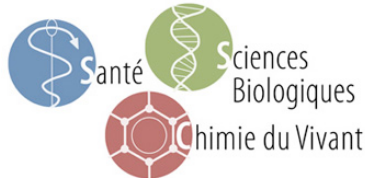




ECOLE DOCTORALE **SSBCV**



**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant responsable de la thèse : **Vincent CAMUS**

Unité : **U930 « Imagerie et Cerveau »**

Equipe: Equipe 4 Troubles Affectifs

Filière de rattachement : D

Email de l'encadrant : vincent.camus@univ-tours.fr

Co-encadrant (NB : limité à 1 seul co-encadrant(e)) :

Nom du co-encadrant de la thèse : **Alexandre SURGET**

Unité : **U930 inserm**

Equipe (*si unité multi-équipes*): equipe 4 Troubles Affectifs

Filière de rattachement : D

Email de l'encadrant : alexandre.surget@univ-tours.fr

2. Titre de la thèse :

Caractérisation des circuits sous-tendant le contrôle hippocampique de la réponse au stress

3. Résumé :

Le stress et ses conséquences sur la santé demeurent plus que jamais un sujet d'actualité et de préoccupation majeure : burn-out, troubles anxio-dépressifs, stress post-traumatique (attentats, agressions), suicides... De nombreuses enquêtes ont montré que le stress et les troubles associés représentent la première cause d'invalidité dans le monde ainsi que le poste de dépenses liés à la santé le plus important (50% des arrêts maladies). En dépit d'avancées dans notre compréhension de la neurobiologie du stress, les processus de contrôle des circuits sous-tendant les différentes dimensions (cognitives, comportementales et physiologique) de la réponse au stress demeurent méconnus. Or, l'identification de ces processus est primordiale pour l'établissement de stratégies thérapeutiques plus spécifiques et efficaces.

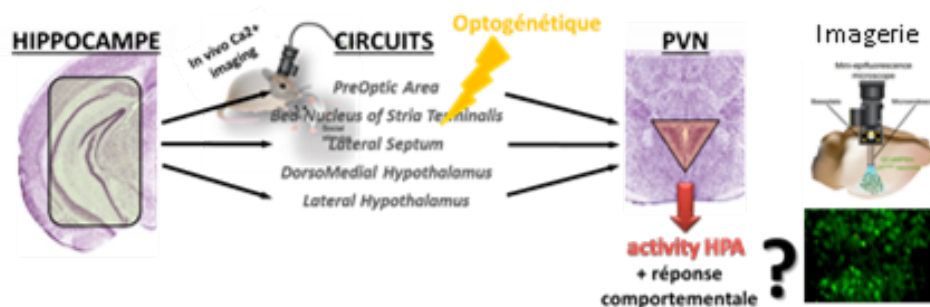
Dans nos travaux précédents, nous avons pu démontrer un rôle critique d'une aire cérébrale, l'hippocampe, dans la régulation des systèmes de réponse au stress. Nous avons notamment établi dans un modèle murin que cette fonction hippocampique est cruciale dans l'élaboration de réponses adaptées au contexte et est nécessaire aux effets thérapeutiques des antidépresseurs (Surget et al, 2011 ; Law et al, 2016). Toutefois, même si plusieurs voies de régulation par lesquelles l'hippocampe pourrait exercer un tel contrôle ont déjà été proposées, elles n'ont jamais été véritablement identifiées et expérimentalement testées.

Ainsi, le but de ce projet va être d'identifier et caractériser les circuits sous-tendant le contrôle hippocampique de la réponse au stress. Certains de nos résultats ont déjà permis révéler plusieurs structures "candidates" (incluant le septum latéral, le noyau lit de la strie

terminale et l'aire préoptique médiane). Ces résultats fournissent un excellent point de départ pour une dissection fonctionnelle de ces circuits par des méthodes optogénétiques et d'imagerie cérébrale calcique *in vivo*.

L'objectif sera ainsi de sonder l'implication fonctionnelle de ces circuits : (1) en contrôlant optogénétiquement chez la souris les terminaisons synaptiques provenant de l'hippocampe dans ces structures cibles (une à une), (2) tout en observant l'impact sur l'activité d'ensembles neuronaux de ces structures (par imagerie calcique) et sur la réponse au stress au niveau comportemental et physiologique (axe corticotrope ou HPA). Pour cela, un vecteur viral permettra de faire exprimer une opsine (*canal ionique photosensible, permettant la génération d'un courant dépolarisant ou hyperpolarisant en réponse à une stimulation lumineuse*) dans les projections hippocampiques, ainsi qu'un indicateur d'activité calcique (*augmentation de fluorescence lors d'un potentiel d'action*) dans un type neuronal de la structure cible. La stimulation lumineuse et l'enregistrement de l'activité neuronale seront réalisées à travers un tout nouvel équipement de pointe : le système nVoque intégrant microscope à fluorescence ultraminiaturisé, lentille microendoscopique implantable et système optogénétique, réussissant ainsi le tour de force de combiner en temps réel imagerie cérébrale calcique d'ensembles neuronaux à haute définition (résolution cellulaire) et contrôle optogénétique de l'activité neuronale chez l'animal libre de ses mouvements.

Ce projet devrait ainsi permettre (1) d'identifier les circuits sous-tendant le contrôle hippocampique de la réponse au stress, (2) de caractériser le rôle précis de chacun des circuits identifiés (activation/inhibition, réponse comportementale/physiologique) et enfin (3) de déterminer l'implication fonctionnelle spécifique d'éléments des microcircuits à l'intérieur de chaque structure cible (terminaisons hippocampiques, neurones principaux, interneurons...).



4. Résumé en anglais :

Characterizing circuits underlying the hippocampal control of stress response

Stress is increasingly becoming a common place for many people nowadays, while its impact on health is a major problem in modern societies: burn-out, anxiety and depressive disorders, post-traumatic stress disorders (terrorism attack, assault), suicides... Numerous surveys have shown that stress-related disorders represent the leading cause of disability and burden worldwide in term of socio-economical costs. Despite significant progress in our understanding of the neurobiology of stress, the control process of the circuits underlying different dimensions (cognitive, behavioral, physiological) of the stress response are not known. However, the identification of these processes is essential to establish novel, more specific and efficient therapeutic strategies.

In our previous studies, we demonstrated a critical role of a brain area, the hippocampus, in the regulation of stress systems. More specifically, we established in a mouse model that this hippocampal function is crucial in generating optimally contextualized response during stress conditions and is required for the therapeutic effects of antidepressant

treatment (Surget et al 2011, Law et al 2016). However, even if several regulation pathways that may mediate such a hippocampal control have been proposed, they have never been identified and tested experimentally

Hence the purpose of this project is to identify and characterize the circuits underlying the hippocampal control of stress response. Some of our previous results allowed us revealing some “candidate” structures (including lateral septum, bed nucleus of stria terminalis, median preoptic area). These results provide an excellent outset for a functional dissection of these circuits through optogenetic and *in vivo* Ca²⁺ imaging methods.

The objective of the project will be to probe the functional involvement of these circuits: (1) by controlling optogenetically in a mouse model the hippocampal synaptic terminals in each target structure, (2) by concurrently monitoring its impact on neuronal ensemble activities within these structures (Ca²⁺ imaging) and on stress response at the behavioral and physiological (HPA axis) levels. For this purpose, viral vectors will enable to express an opsin (*photosensitive ion channel/pump, producing a depolarizing or hyperpolarizing intracellular current in response to light stimulation*) in hippocampal projections, as well as a Ca²⁺ indicator (*fluorescence increase during action potential*) in a selected neuronal type of the target structure. Light stimulation and neuronal activity will be carried out through a novel cutting-edge technology: nVoke system integrating ultraminiaturized fluorescence microscope, implantable microendoscopic lens and optogenetic system, which bring the tour-de-force to combine real-time high-definition Ca²⁺ imaging of neural ensembles (cellular resolution) and optogenetic levels in behaving animal.

This project will therefore allow: (1) identifying circuits underlying the hippocampal control of stress response, (2) characterizing the precise role of each identified circuits (activation/inhibition, behavioral/physiological response) and then (3) determining the functional involvement specific to elementary components of microcircuits within each target structures (hippocampal terminals, principal cells, interneurons...).

