



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 : Le MERRER Julie

Unité : UMR PRC 7247 - INRA Centre Val de Loire

Equipe : Déficiences de Récompense, GPCRs et Sociabilité

Filière de rattachement : D

Email de l'encadrant : julie.le-merrer@inra.fr

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

2. Titre de la thèse :

Rôle des récepteurs de l'ocytocine et du récepteur mu aux opioïdes et de leurs interactions dans le contrôle du comportement social.

3. Résumé :

Les substrats neurobiologiques impliqués dans le contrôle du comportement social chez les mammifères restent encore mal identifiés. Parmi de nombreux neuropeptides, l'ocytocine et les peptides opioïdes endogènes, en agissant sur leurs récepteurs, OXTR et MOR, sont connus pour leur capacité à moduler les comportements sociaux dans les conditions physiologiques. De manière remarquable, les récepteurs OXTR et MOR sont exprimés dans de nombreuses régions cérébrales communes et contrôlent les mêmes types de comportements sociaux : récompense sociale, comportement sexuel, comportements parentaux et affiliatifs. Cependant, les interactions fonctionnelles entre ces deux systèmes et leur intérêt comme cible d'une intervention thérapeutique pour soulager les pathologies où le comportement social est altéré, telles que l'autisme, n'ont pas été explorées.

Les objectifs du projet de thèse proposé sont 1) de caractériser les régions cérébrales où les récepteurs OXTR et MOR sont co-exprimés, 2) d'étudier le rôle de ces populations de récepteurs dans le contrôle du comportement social, au moyen d'outils pharmacologiques et/ou génétiques et 3) d'évaluer l'efficacité de traitements pharmacologiques tardifs (âge adulte) ou précoces (première semaine post-natale) et combinés sur ces deux cibles pour restaurer le comportement social dans des lignées de souris génétiquement modifiées modélisant l'autisme.

Ce travail implique une collaboration avec l'équipe « Chimie Biologie Intégrative » de l'Université de Strasbourg, qui développe des ligands pharmacologiques innovants pour les récepteurs OXTR et MOR. L'étudiant en thèse sera formé aux techniques de coupe au cryostat, de marquage immunohistochimique, de microscopie à fluorescence, de chirurgie stéréotaxique, de pharmacologie *in vivo*, à la mise en œuvre de tests comportementaux chez la souris (sociabilité, anxiété, motricité, performances cognitives) et sera initié aux techniques de pharmacologie *in vitro* (système hétérologue).

4. Résumé en anglais :

Role of the mu opioid and oxytocin receptors and their interaction in the control of social behavior

The neurobiological substrates underlying the control of social behavior in mammals need to be better identified. Among multiple other neurotransmitters, oxytocin and opioids, by acting at their receptors, OXTR and MOR, respectively, have been shown to modulate social behaviors under physiological conditions. Interestingly, OXTR and MOR are expressed in similar brain regions and control similar aspects of social behaviors, namely social reward, sexual behavior and parental and affiliative behavior. However, potential functional interactions between these two systems and their interest as a target for therapeutic intervention in pathologies with social deficit, such as autism, has never been explored yet.

The objectives of the present project are 1) to identify brain regions where OXTR and MOR receptors are co-expressed, 2) to study the role of these receptor populations in controlling social behavior, using pharmacological and/or genetic tools and 3) to evaluate the therapeutic potential of pharmacological treatments targeting both receptors and performed either at adult age or early in life (first post-natal week) to restore social abilities in genetically modified mouse models of autism.

This work relies on a collaboration with the team “Integrative Chemistry Biology” at University of Strasbourg that develops innovative pharmacological ligands targeting OXTR and MOR. The PhD student will be trained to the following techniques: slicing using cryostat, immunohistochemical staining, fluorescent microscopy, stereotaxic surgery, *in vivo* pharmacology, behavioral testing in mice (sociability, anxiety, motor and cognitive performance), and will be initiated to *in vitro* pharmacology (heterologous system).