

**Sujet de thèse / Thesis subject**

Un nombre important de maladies neurologiques et psychiatriques sont liées au dysfonctionnement des récepteurs NMDA. La schizophrénie et les troubles du spectre autistique (TSA) sont associés soit à la présence d'auto-anticorps NMDAR et / ou à des variants de sa sous-unité régulatrice GluN2B. Dans une étude en cours de publication, nous avons observé que les souris déficientes en tPA présentaient des comportements de type autistiques, associé à des niveaux réduits d'ARNm du récepteur MET. L'hypothèse est que le tPA neuronal, libéré en post-synaptique va moduler la signalisation NMDAR, impliquant le récepteur MET et ainsi contrôler la libération pré-synaptique de neurotransmetteurs. 1/ Mise en place de cultures de neurones en microfluidique à trois chambres, permettant d'étudier en détail le trafic vésiculaire du tPA d'une part et la libération de neurotransmetteurs d'autres part. Le tPA sera suivi grâce à une transfection d'une construction de type psyn-Halo-tPA-SEP (PHluorin) pour suivre l'exocytose du tPA. La libération du glutamate, sera suivie après transfection d'une construction de type psyn-vGlut-SEP. Avec ce système, nous pourrions différencier les transports vésiculaires dendritiques et axonaux, les flux antérogrades des flux retrogrades. 2/ Les aspects mécanistiques seront étudiés à partir du modèle décrit en 1, en utilisant soit des cultures de neurones « sauvages », de neurones tPA « null », de neurones GluN1 NMDAR « null », ou des neurones correspondants tPA flox et GluN1 flox, permettant des délétions conditionnelles. Pour les aspects mécanistiques, nous disposons de l'ensemble de la pharmacopée des agonistes et antagonistes de récepteurs NMDA, en lien avec les fonctions du tPA. Nous espérons ainsi mettre en évidence les mécanismes par lesquels le tPA synaptique neuronal contrôle la signalisation NMDAR et MET, en lien avec ses fonctions physiopathologiques dans le contexte des maladies neurovasculaires (ex AVC) et des troubles de type autistiques.

A significant number of neurological and psychiatric illnesses are linked to dysfunction of NMDA receptors. Schizophrenia and autism spectrum disorder (ASD) are associated with either the presence of NMDAR autoantibodies and / or variants of its regulatory subunit GluN2B. In a currently published study, we observed that tPA-deficient mice exhibited autistic-like behaviors, associated with reduced levels of MET receptor mRNA. The hypothesis is that the neuronal tPA, released postsynaptically, will modulate NMDAR signaling, involving the MET receptor and thus control the presynaptic release of neurotransmitters. 1 / Placement of cultures of neurons in three-chamber microfluidics, making possible to study in detail the vesicular traffic of tPA on the one hand and the release of neurotransmitters on the other hand. tPA will be monitored by transfection of a psyn-Halo-tPA-SEP construct (PHluorin) to monitor the exocytosis of tPA. The release of glutamate will be followed after transfection of a construct of the psyn-vGlut-SEP type. With this system, we will be able to differentiate between dendritic and axonal vesicular transport, anterograde flows from retrograde flows. 2 / The mechanistic aspects will be studied from the model described in 1, using either cultures of "wild" neurons, of "null" tPA neurons, of "null" GluN1 NMDAR neurons, or of the corresponding tPA flox and GluN1 flox neurons, allowing conditional deletions. For the mechanistic aspects, we have the entire pharmacopoeia of NMDA receptor agonists and antagonists, related to the functions of tPA. We thus hope to demonstrate the mechanisms by which neuronal synaptic tPA controls NMDAR and MET signaling, in connection with its physiopathological functions in the context of neurovascular diseases (eg stroke) and autistic-type disorders.

**Expérience et formation souhaitées / searched skills**

Le candidat doit avoir une formation de base en biologie moléculaire, cellulaire et une connaissance des neurosciences (master II). Il doit montrer un intérêt pour le travail en microscopie cellulaire.

The candidate must have a basic training in molecular and cellular biology and a knowledge of neurosciences (master II). He must show an interest in working in cell microscopy.

**Contacts**

MACREZ Richard

[macrez@cyceron.fr](mailto:macrez@cyceron.fr)

02 31 47 02 13