

Date de début de thèse : **1^{er} Octobre 2021**

Date limite de candidature : **15 mai 2020**

Projet Doctoral

Directeur de thèse : **Lucie PELLISSIER**

Modalités d'encadrement, de suivi de la formation et d'avancement des recherches du doctorant :

Le(/a) doctorant(e) sera encadrée et formée par Lucie Pellissier et bénéficiera du soutien d'une doctorante en deuxième année, d'un post-doctorant, d'un technicien CNRS et d'un ingénieur d'étude financés par l'ERC, tout au long de la thèse, ainsi que l'aide de tous les membres de l'équipe BIOS. Il(/elle) suivra les formations doctorales dispensées par l'école doctorale, ainsi que celles du Labex MAbImprove, mais également, la formation à l'expérimentation animale (concepteur et expérimentateur). Un comité de thèse se réunira tous les ans pour évaluer le bon avancement des travaux de recherche du doctorant(e).

Titre en français :

un marqueur de la plasticité synaptique pour améliorer l'interaction sociale

Mots clés

Gènes précoces ; troubles du spectre de l'autisme, plasticité synaptique, comportement, fragment d'anticorps

English title

A synaptic marker to improve social interaction

Key words

Immediate early genes, autism spectrum disorder, synaptic plasticity, behaviour, antibody fragment

Présentation détaillée du projet doctoral - *Thesis detailed overview*

Thématique

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont devenus un des enjeux majeurs de santé publique, avec plus d'une naissance sur cent affectée par ces troubles dans le monde. Aucun traitement pharmacologique n'existe permettant de soulager les déficits d'interaction sociale, un des symptômes primaires. Il y a donc un besoin urgent d'identifier de nouvelles cibles et donc des nouveaux traitements.

Autism spectrum Disorders (ASD) are one of the major neurodevelopmental health public issues, affecting more than 1/100 child births worldwide. No approved pharmacological treatment exists relieving social deficits, one of the ASD primary symptoms. There is a major need to identify new therapeutic targets for the development of new treatments.

Domaine

Chez l'homme, comme dans les modèles animaux des TSA, il a été montré que la communication et la plasticité synaptique était globalement affectée, notamment dans le striatum (1, 2). Les gènes précoces sont connus pour être impliqués dans la plasticité neuronale en réponse à divers stimuli extérieurs. En effet, dans les minutes qui suivent la stimulation, ces gènes sont rapidement transcrits, transportés à la synapse et traduits localement. Nous émettons l'hypothèse que ces gènes de la plasticité synaptique pourraient donc être des acteurs majeurs de l'interaction sociale entre individus (3). De plus, il a été montré qu'un de ces gènes était capable de transférer des ARN messagers aux neurones

adjacents dans des cultures de neurones et à la jonction neuromusculaire de drosophile (4, 5). Cependant, leur rôle dans la plasticité neuronale in vivo et induites par des interactions sociales ne sont pas encore connus.

Studies have revealed common global dysregulation in synaptic transmission and plasticity in ASD patients and animal models, notably in the striatum In ASD patients and animal models of the disorder (1, 2). Immediate early genes control synaptic plasticity in response to various external stimuli. Within minutes, they are transcribed, transported to dendrites and locally translated in proteins. Therefore, we hypothesized that these genes could be involved in the synaptic plasticity underpinning social behaviors (3). Furthermore, one of these genes has been shown to be able to transport mRNA to neighboring neurons in neuronal culture and at the neuromuscular junction of drosophila (4, 5). Until now, their role in the control of social behavior remains unknown.

Objectifs

Les objectifs de la thèse sont donc : 1) de mettre en évidence après différents stimuli sociaux et non sociaux les effets sur l'expression des marqueurs de plasticité synaptique et de comparer leurs profils dans des modèles de déficits d'interaction sociale (autisme, schizophrénie, isolement), 2) d'étudier l'implication d'un de ces gènes précoces dans le contrôle de l'interaction sociale entre individus, en modulant son activité in vivo, et 3) de faire la preuve-de-concept de son utilisation pour améliorer les comportements sociaux.

The objectives of the PhD projects are 1) identifying the effect of different social stimuli on neuronal plasticity markers in WT and social interaction deficit mouse models, 2) studying the activity of these markers in the control of social behaviors, 3) testing in vivo their use to improve social skills in mouse models of ASD.

Contexte

Le(/a) doctorant(e) sera recruté(e) au CNRS et travaillera dans l'unité mixte de recherche "Physiologie de la Reproduction et des Comportements" (PRC ; CNRS UMR7247, INRAe UMR85, Université de Tours, IFCE), dont les thématiques sont l'étude de la reproduction et des comportements sociaux. Cette unité se situe sur le site INRAe Val de Loire et bénéficie d'un environnement riche grâce à toutes les tutelles de l'unité : le CNRS, INRAe, l'Université de Tours et l'IFCE. Notre centre est unique en son genre, avec l'accès à de nombreux modèles animaux, des rongeurs jusqu'aux gros mammifères d'élevage. La thèse se déroulera au sein de l'équipe « Biologie des systèmes de signalisation » (BIOS). Notre équipe pluridisciplinaire a pour thématique l'étude de la signalisation des récepteurs couplés aux protéines G, mêlant des approches de modélisation mathématique, de sélection de fragments d'anticorps, de pharmacologie, de biologie moléculaire et cellulaire jusqu'aux modèles animaux. De plus, ce projet de thèse s'intègre dans plusieurs des questions clés du laboratoire d'excellence Labex MAbImprove (<http://mabimprove.univ-tours.fr>) entre Tours et Montpellier, pour le développement d'anticorps thérapeutiques.

The PhD student will be appointed by the CNRS, one of the most well-established French multidisciplinary research institute in the World. Our unit "Physiology of reproduction and Behavior" is a joint research unit between the CNRS, INRAE, the University of Tours and IFCE, located in the Loire Valley. Our research center is unique with many animal models, from rodents to big farm animals. The PhD project will integrate the "System biology of signaling" team. Our pluridisciplinary team studies G protein coupled receptor signaling using mathematical modelling, antibody fragment, innovative pharmacology, from molecular and

cellular biology to animal models. In addition, this PhD project belongs to one of the key research question of the Laboratory of Excellence (Labex) MAbImprove (<http://mabimprove.univ-tours.fr>) on the development of therapeutic antibodies in Tours and Montpellier. The PhD project, which is co-financed by the Labex, will benefit of the expertise and fruitful collaborations of the 28 teams of the Labex.

Méthode

Le(/a) doctorant(e) utilisera des approches diversifiées, alliant biologie moléculaire, biologie cellulaire, sélection de fragments d'anticorps et des tests de comportement.

The PhD student will use diversified approaches, including molecular biology, cell biology, antibody fragment display and behavioral studies.

Résultats attendus

Les principaux résultats attendus sont la mise en évidence du rôle des gènes précoces de la plasticité synaptique dans la sociabilité.

The main expected results of this PhD project are the identification of the role of synaptic plasticity immediate early genes on sociability.

Références bibliographiques

1. Neuhaus, E., T.P. Beauchaine, and R. Bernier, Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin Psychol Rev*, 2010. 30(6): p. 733-48.
2. Bourgeron, T., From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*, 2015. 16(9): p. 551-63.
3. Wang, K.H., et al., In vivo two-photon imaging reveals a role of arc in enhancing orientation specificity in visual cortex. *Cell*, 2006. 126(2): p. 389-402.
4. Ashley, J., et al., Retrovirus-like Gag Protein Arc1 Binds RNA and Traffics across Synaptic Boutons. *Cell*, 2018. 172(1-2): p. 262-274 e11.
5. Pastuzyn, E.D., et al., The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein that Mediates Intercellular RNA Transfer. *Cell*, 2018. 172(1-2): p. 275-288 e18.

Conditions scientifiques matérielles (conditions de sécurité spécifiques) et financières du projet de recherche

Le projet bénéficie de tous les moyens financiers et matériels de l'unité mixte de recherche, de notre équipe et de l'ERC Starting (2020-2025) et de collaborations au sein du Labex.

The PhD project will benefit from financial and material support of the Research Unit, the team and the ERC starting grant (2020-2025) and collaborations within the Labex.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle

Les travaux de thèse seront régulièrement présentés dans des congrès nationaux et internationaux. Au terme de la thèse, au moins deux publications en premier auteur sont envisagées, ainsi que des revues, des publications coopératives et éventuellement un brevet.

All along the PhD project, the results will be presented in national and international congress. Three research articles as first author, cooperative articles, reviews and eventually a patent.

Caractère confidentiel des travaux : **non**

Financement du projet doctoral

Financement du projet doctoral : **ERC et Labex MAbImprove**

Date de début de financement **1er mars 2020**

Date de fin de financement **28 février 2025**

Origine du financement : **ERC**

Employeur : **CNRS**

Etat du financement **acquis**

Candidature

Profil et compétences recherchées

L(e/a) candidat(e) devra être titulaire d'un Master recherche en biologie. Le poste nécessite de solides connaissances en biologie cellulaire/biologie moléculaire et/ou en neurosciences, de très bonnes aptitudes de communication orale et écrite (anglais nécessaire) pour présenter ces travaux dans des congrès nationaux et internationaux et rédiger des articles dans des revues scientifiques. Des connaissances en sélection d'anticorps (phage display) ou en virologie seraient un avantage.

Nous recherchons une personne dynamique qui saura s'impliquer dans son projet et proposer des nouvelles idées, curieux, avec un esprit critique, démontrant des capacités à travailler de façon autonome et une forte motivation globale pour développer ses compétences. De plus, l(e/a) candidat(e) devra être apte à travailler en équipe sur des projets pluridisciplinaires.

Les candidatures devront inclure un CV détaillé (cursus universitaire, formation, compétences, stages, deux références), une lettre de motivation d'une page, un résumé d'une page du mémoire et les notes obtenues du master.

Profile

The applicant must have a Master degree (or equivalent) in biology. Strong knowledge in cellular or molecular biology and/or Neurosciences is required, with excellent oral and writing skills in English (mandatory) to present in national and international meetings and to write research articles in scientific journals. Knowledge in antibody display or virology would be advantageous.

We are seeking for a dynamic person who will be able to fully commit in his PhD project, propose new ideas, be curious, with a critical mind, display some autonomy and would be willing to learn new skills.

To apply for the position, please provide a detailed resume (university, formations, skills, internships, the name of two references), a motivation letter (one page), and a summary (one page) and grades of the Master.

Candidature en ligne du sujet : **oui sur le site du CNRS**

<https://emploi.cnrs.fr/Offres/Doctorant/UMR7247-LUCPEL-003/Default.aspx?lang=EN>