

Dissection génétique de la fonction du récepteur des glucocorticoïdes dans le système nerveux central

Marc Turiault¹, Iman Sahly¹, Aude Milet¹, David Genoux¹, Sébastien Parnaudeau¹, Jean-Denis Rouzeau¹, Frédéric Ambroggi², Véronique Deroche², Pier Vincenzo Piazza² et François Tronche¹

¹ UMR7148, Génétique Moléculaire, Neurophysiologie et comportement, Collège de France, Paris, francois.tronche@college-de-france.fr

² INSERM U588, Physiopathologie des Comportements, Bordeaux

L'expression génique des cellules neurales est remodelée pour permettre à l'organisme de s'adapter aux modifications de l'environnement. Dans ce contexte, nous nous intéressons aux mécanismes moléculaires qui sous-tendent la réponse au stress via la libération de glucocorticoïdes, par la glande surrénale. Ce système de réponse au stress est bénéfique dans son fonctionnement normal, mais peut être sujet à des dérèglements aboutissant à une réponse inadéquate, associée, chez l'homme, à des désordres comportementaux tels une augmentation de la dépendance aux drogues, l'apparition de certaines dépressions et des troubles de l'anxiété. La plupart des effets des GCs reflètent leur fixation sur le GR un facteur de transcription.

Nous avons entrepris l'étude des fonctions du GR par deux approches complémentaires de génétique moléculaire chez la souris. Nous développons et étudions des modèles de souris dans lesquels la voie de signalisation du GR est soit abolie par l'inactivation du gène (système Cre/loxP), soit exacerbée par sa surexpression conditionnelle (système tétracycline), dans des populations neuronales ciblées.

Nous avons ainsi montré que l'absence du GR dans le système nerveux central abolissait l'apparition d'une dépendance à la cocaïne, un comportement connu pour être renforcé par le stress. L'approche de mutagenèse somatique nous a permis de préciser la cible cellulaire des GCs dans ce contexte. L'inactivation du GR, uniquement dans les neurones dopaminoceptifs exprimant le récepteur de la dopamine D1A, est suffisante pour cet effet. Cette approche nous a également permis d'accéder aux mécanismes mis en jeu. Nous avons ainsi montré que l'absence du GR dans les neurones post-synaptiques perturbe le rétrocontrôle que ces cellules exercent sur l'activité des neurones à dopamine. Alors même que ceux-ci expriment encore le GR, leur activité électrique est fortement diminuée.

Selon la même démarche, nous avons montré que l'absence du GR dans l'ensemble du système nerveux modifiait l'anxiété. Pour analyser les mécanismes mis en jeu, nous étudions l'anxiété et l'humeur de modèles murins dépourvus de GR dans les neurones de la voie sérotonine ou surexprimant de façon conditionnelle le GR dans les neurones du cerveau antérieur.