

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR : Risold

Nom : Risold

Prénom : Pierre-Yves

Section CNU : CSS INSERM 4

Grade : CR HC

HDR : Date de soutenance 1997..... Discipline : Neurosciences.....

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : pierre-yves.risold@inserm.fr; 03 63 08 22 23

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR INSERM 1322 LINC, E. Haffen

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

UMR 1322 INSER, Laboratoire de Recherches Intégratives en Neurosciences et Psychologie Cognitive (LINC)

- localisation

19 rue Ambroise Paré, UFR Santé, 25030 Besançon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu NA

- adresse courriel du contact scientifique

Pierre-yves.risold@inserm.fr

- titre du projet

Etude morpho-fonctionnelle du noyau parasousthalamique (PSTN) de l'hypothalamus postérieur chez le rongeur et chez l'homme

- description du projet (2 pages maximum)

Le noyau parasousthalamique (PSTN) est un amas cellulaire situé à proximité du noyau sous-thalamique (STN) dans l'hypothalamus latéral postérieur. Les travaux menés, notamment par notre équipe entre 2015 et 2020, ont permis de démontrer que le PSTN est impliqué dans un réseau complexe reliant le télencéphale et le tronc cérébral, jouant ainsi un rôle central dans la régulation du comportement alimentaire (Barbier et al., 2017; Barbier et al., 2018; Barbier et al., 2020; Barbier & Risold, 2021).

En particulier, il a été montré que certains neurones de ce noyau participent à la réduction de la consommation d'aliments appétissants lorsque ceux-ci sont inconnus (néophobie) ou lorsque l'animal présente un état de malaise expérimentalement induit (malaise abdominal). Ces observations suggèrent que le PSTN intervient dans le contrôle cognitif et intéroceptif de la prise alimentaire. Toutefois, ce noyau est constitué de nombreuses populations neuronales, dont certaines peuvent avoir des effets opposés en stimulant la prise alimentaire. Par ailleurs,

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

il a été démontré que d'autres populations neuronales du PSTN sont impliquées dans des comportements impulsifs ou dans des processus d'éveil. Ainsi, la complexité de la chémoarchitecture du PSTN reste encore mal comprise, ce qui entrave la compréhension de ses fonctions spécifiques.

De plus, étant adjacent au STN, la caractérisation du PSTN, notamment chez l'humain, revêt une importance particulière, dans la mesure où le STN constitue une cible privilégiée de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement de maladies neurologiques et psychiatriques telles que la maladie de Parkinson, les troubles obsessionnels compulsifs et certaines formes d'addiction.

Objectifs du projet de thèse

Ce projet de thèse vise à répondre à trois objectifs principaux :

- Étudier le développement du PSTN,
- Analyser l'organisation des afférences corticales du PSTN et leur rôle dans le comportement alimentaire,
- Explorer l'anatomie du PSTN humain.

1. Étude du développement du PSTN

Cette partie du projet consistera à :

- Déterminer la période de naissance des neurones du PSTN par injection de BrdU, en corrélant ces données avec le phénotype chimique des neurones et leur implication dans les comportements d'ingestion (analyse de la co-expression de BrdU et c-Fos).
- Analyser la différenciation phénotypique des neurones Tac1 et CRH du PSTN.

Des expériences sont déjà en cours, et l'étudiant pourra commencer l'analyse du matériel histologique dès son arrivée dans l'équipe.

2. Organisation des afférences corticales du PSTN

Des injections de virus antérogrades ou rétrogrades seront réalisées dans différentes aires corticales ou directement dans le PSTN. La distribution du marquage sera ensuite analysée au microscope. Ces expériences seront complétées par des études fonctionnelles utilisant le modèle de souris Trap-c-Fos et des approches pharmacogénétiques afin de déterminer l'influence de cette innervation corticale sur le contrôle de la prise alimentaire par le PSTN.

Des expériences de traçage des voies nerveuses ont déjà été menées au sein de l'équipe, et l'étudiant aura accès à ce matériel dès son arrivée.

3. Exploration anatomique du PSTN humain

L'exploration anatomique du PSTN humain sera réalisée par immunohistochimie sur du matériel de collection, ainsi que sur des tissus obtenus grâce à des collaborations ou par l'intermédiaire de banques de tissus.

Méthodologie expérimentale

La partie expérimentale et préclinique du projet s'appuiera sur l'utilisation de lignées de souris transgéniques (JAX), déjà disponibles dans l'animalerie centrale de l'université, située dans notre bâtiment.

Ce projet vise ainsi à approfondir la compréhension du PSTN, en explorant ses aspects développementaux, fonctionnels et anatomiques, afin de mieux cerner son rôle dans la régulation des comportements alimentaires et d'autres processus cognitifs et émotionnels.

- Barbier, M., Chometton, S., Pautrat, A., Miguet-Alfonsi, C., Datiche, F., Gascuel, J., Fellmann, D., Peterschmitt, Y., Coizet, V., & Risold, P. Y. (2020). A basal ganglia-like cortical-amygdalar-hypothalamic network mediates feeding behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *117*(27), 15967-15976. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004914117>
- Barbier, M., Chometton, S., Peterschmitt, Y., Fellmann, D., & Risold, P. Y. (2017). Paraventricular and calbindin nuclei in the posterior lateral hypothalamus are the major hypothalamic targets for projections from the central and anterior basomedial nuclei of the amygdala. *Brain Struct Funct*, *222*(7), 2961-2991. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1379-1>
- Barbier, M., Fellmann, D., & Risold, P. Y. (2018). Morphofunctional Organization of the Connections From the Medial and Intermediate Parts of the Central Nucleus of the Amygdala Into Distinct Divisions of the Lateral Hypothalamic Area in the Rat. *Front Neurol*, *9*, 688. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00688>
- Barbier, M., & Risold, P. Y. (2021). Understanding the significance of the hypothalamic nature of the subthalamic nucleus. *eNeuro*. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0116-21.2021>

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Le projet sera financé en partie sur les crédits récurrent de l'équipe. Des demandes sont déposées à l'ANR (ANR PRCI France-Suisse, Dossier phase 2 déposé pour le 27 Mars 2025), et à la région fin 2025, ainsi qu'aux institut/fondation Delessert et France Parkinson.

Financements acquis actuels : région envergure (19000€) et chrysalide (UFC ; 8000€) qui se terminent respectivement en juin et décembre 2025.

- connaissances et compétences requises

Une formation en expérimentation animale est requise ou au moins une certaine aisance à la manipulation des modèles de rongeurs de laboratoire. Des connaissances neuroanatomiques (hypothalamus et du cerveau antérieur) et/ou des réseaux impliqués dans l'expression des comportements instinctifs (prise alimentaire, reproduction) sont souhaités. D'un point de vue technique, il est préférable d'avoir une petite expérience des techniques histologiques et stéréotaxiques.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Résumé en français

Le noyau parasousthalamique (PSTN), situé près du noyau sousthalamique (STN) dans l'hypothalamus latéral postérieur, joue un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire. Il est impliqué dans un réseau complexe entre le télencéphale et le tronc cérébral, influençant le comportement alimentaire, notamment en modulant la consommation d'aliments en fonction de la néophobie (peur des nouveautés) ou d'un malaise abdominal. Cependant, le PSTN comprend plusieurs populations neuronales ayant des effets opposés sur l'ingestion et pouvant également intervenir dans l'impulsivité ou l'éveil. Cependant, la compréhension de son rôle est limitée par sa chémoarchitecture complexe.

Ce projet de thèse vise à mieux comprendre le PSTN à travers trois objectifs :

1. Étude du développement du PSTN : En utilisant des injections de BrdU pour dater la naissance des neurones et analyser leur participation aux comportements alimentaires (co-expression de BrdU et cFos), ainsi qu'en examinant la différenciation des neurones Tac1 et CRH du PSTN.
2. Organisation des afférences corticales au PSTN : Par des injections de virus antérogrades et rétrogrades, suivies d'études fonctionnelles utilisant des modèles souris, notamment le modèle Trap-cfos, pour explorer comment l'innervation corticale influence la prise alimentaire contrôlée par le PSTN.

3. Exploration anatomique du PSTN humain : Par immunohistochimie sur des tissus humains, en collaboration avec des banques de tissus et des partenaires.

Ce projet s'appuie sur des modèles de souris transgéniques disponibles dans l'animalerie de l'université pour la partie expérimentale.

Résumé en anglais

The parasubthalamic nucleus (PSTN), located near the subthalamic nucleus (STN) in the posterior lateral hypothalamus, plays an important role in regulating food intake. It is involved in a complex network between the telencephalon and brainstem, influencing eating behavior, notably by modulating food intake in response to neophobia (fear of novelty) or abdominal discomfort. However, the PSTN comprises several neuronal populations with opposing effects on ingestion, which may also be involved in impulsivity or arousal. However, understanding its role is limited by its complex chemoarchitecture.

This thesis project aims to gain a better understanding of PSTN through three objectives:

1. Studying the development of the PSTN: Using BrdU injections to date the birth of neurons and analyze their involvement in feeding behaviors (co-expression of BrdU and cFos), as well as examining the differentiation of Tac1 and CRH neurons in the PSTN.
2. Organization of cortical afferents to the PSTN: Through anterograde and retrograde virus injections, followed by functional studies using mouse models, notably the Trap-cfos model, to explore how cortical innervation influences PSTN-controlled food intake.
3. Anatomical exploration of human PSTN: By immunohistochemistry on human tissues, in collaboration with tissue banks and partners.

This project is based on transgenic mouse models available in the university's animal facility for the experimental part.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Psychologie, neurosciences

Mots clés : Hypothalamus, Neuroanatomie, Développement, Comportement alimentaire, Réseaux neuronaux
