



GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

Questions scientifiques ANR SENSIBALCO

[Accueil](#) > [Projets](#) > [ANR SENSIBALCO](#)

Les questions scientifiques

Le présent projet collaboratif vise à étudier le rôle de la sensibilisation comportementale à l'alcool dans l'addiction à l'alcool et de préciser les mécanismes neurobiologiques à la base de cette sensibilisation.

Ce projet est très ambitieux et ceci à plusieurs niveaux. Il répondra tout d'abord à la question importante de mieux comprendre la vulnérabilité comportementale et neurobiologique à la sensibilisation comportementale. Il permettra de savoir si un découplage entre les systèmes 5-HT et NA ainsi que des modifications de plasticité dans le NAcc, un substratum reponsable de la transition vers l'addiction (Kasanetz et al., Science 2010), sont impliqués dans cette sensibilisation. Enfin, à partir des cibles identifiées, une perspective pharmacologique et thérapeutique est envisagée.

Ce projet est totalement réalisable puisque toutes les techniques proposées dans le présent projet sont utilisées en routine dans les laboratoires impliqués. Le projet s'appuie aussi sur de nombreux résultats préliminaires concernant notamment 1) la vulnérabilité à développer la sensibilisation comportementale aux effets locomoteurs de l'alcool dans une souche de souris consanguine et chez le rat, 2) l'influence de l'anxiété sur la vulnérabilité à la sensibilisation à l'alcool ; 3) l'identification de quelques gènes dont nous avons déjà montré qu'ils étaient exprimés de manière différentielle entre les animaux sensibilisés et résistants à la sensibilisation ; et 4) la possibilité d'étudier la transition vers l'addiction à l'alcool chez le rat dans un modèle d'auto-administration opérante couplé à une intoxication chronique et intermittente d'alcool permettant de d'induire la dépendance à l'alcool.

L'utilisation de la technique protéomique iTraQ ne posera aucun problème car les deux équipes 1 et 2 l'ont déjà utilisée dans le cadre d'un projet européen sur des modèles animaux du binge drinking. Il est intéressant aussi de noter que les deux équipes ont déjà publié ensemble ce qui témoigne de l'assurance de ce travail collaboratif. De même la proximité géographique des 3 partenaires facilitera grandement les échanges (<1h30 de trajet).

Une fois les cibles moléculaires identifiées nous nous proposons de moduler leur fonctionnement par des outils pharmacologiques lorsqu'ils existent ou bien d'utiliser une alternative de modulation de leur expression génique (knockdown voire sur-expression) si les outils pharmacologiques ne sont pas disponibles, grâce à l'expertise d'un post-doc actuellement au sein de l'équipe 1 et qui a une expertise solide dans cette technique avec plusieurs publications de haut niveau à ce sujet.

Il s'agira dans un premier temps d'identifier les cibles moléculaires et les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la vulnérabilité à développer la sensibilisation comportementale aux effets locomoteurs de l'alcool chez le rongeur. La technique de PCR array (96 gènes) nous permettra d'identifier des modifications d'expression de gènes appartenant à des familles impliquées dans la neurotransmission, les voies de transduction, la croissance et la plasticité synaptique. Cette technique est utilisée en routine au sein de l'équipe 1 (soit à partir des plaques commerciales soit sur des plaques de gènes réalisées à façon) et une technique de haut débit (1596 gènes) pourra

être envisagée grâce l'équipe 2. Un criblage plus vaste des protéines sera réalisé par l'équipe 2 par la technique protéomique de iTraQ dans différentes structures cérébrales impliquées dans l'addiction. Ces cibles une fois identifiées nous permettrons d'envisager une intervention pharmacologique pour réduire et ou prévenir le développement de la sensibilisation tant au niveau de son développement que de son expression. L'équipe 3 analysera si le mécanisme putatif du découplage entre les systèmes 5-HT et NA qu'elle a proposé comme mécanisme impliqué dans l'addiction et la sensibilisation aux drogues peut aussi expliquer la vulnérabilité à développer la sensibilisation comportementale à l'alcool. L'équipe 1 vérifiera aussi si le comportement de type anxieux intervient dans la vulnérabilité à la sensibilisation à l'alcool.

Ces expériences réalisées dans une souche de souris consanguine seront complétées par une série d'expériences visant à vérifier si la sensibilisation à l'alcool est associée à une plus sensibilité aux effets renforçants de l'alcool ainsi qu'à des modifications de plasticité synaptique dans le NAcc qui ont été démontrées récemment comme un des mécanismes neurobiologiques sous-tendant la transition vers l'addiction. Ces expériences seront complétées par des études chez le rat dans un modèle d'addiction à l'alcool unique en Europe. Ces dernières nous permettront de tester l'hypothèse selon laquelle la sensibilisation à l'alcool pourrait jouer un rôle dans la transition vers l'addiction et la susceptibilité aux rechutes.