Impact de la lumière bleue sur les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles de la rétine et le connectome de l'agressivité

1) Résumé du projet

La lumière (cycle jour/nuit, saisons) est un élément environnemental majeur agissant sur la physiologie et le comportement. Aussi, comprendre comment la lumière bleue artificielle agit sur le cerveau humain est devenu un problème de santé publique (rapport de l'ANSES 2019). La surexposition semble avoir des effets délétères sur la santé (vision, rythmes biologiques, sommeil, humeur) et pourrait notamment induire un comportement dépressif, irritable voire agressif (Nelson & Trainor, Nat Rev Neurosci 2007). L'information lumineuse "bleue" (longueur d'onde 460-480 nm) est essentiellement traitée par les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (ipRGCs) de la rétine, dont les prolongements axonaux sont principalement connectés à l'horloge centrale des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. En parallèle de la régulation circadienne, des travaux montrent un effet direct de la lumière sur la cognition, l'humeur, la vigilance (Vandewalle et al, Science Report, 2018 ; Fernandez et al, Cell 2018) expliqués par une distribution étendue des projections ipRGCs dans le cerveau (Hattar et al. 2006). Ces projections incluent des noyaux impliqués dans la régulation des émotions et le circuit de l'agressivité, i.e. l'amygdale médiane, le septum latéral, le cortex orbito-frontal, l'hypothalamus et la substance grise périaqueducale (Delwig et al, PLOS ONE, 2016, Todd et al, Nature Neuroscience 2018). Nos résultats préliminaires avec des souris KO pour la monoaminooxydase A (MAOA : enzyme de dégradation des catécholamines) et WT ainsi que des C3H, montrent une variation du comportement agressif selon l'exposition à la lumière bleue (article en préparation). **Notre projet est de comprendre comment la lumière module de façon directe les liens anatomo-fonctionnels entre les ipRGCs et le connectome de l'agressivité. Les objectifs sont** 1) de confirmer les voies de projections des ipRGCs vers l'amygdale médiane et l'hypothalamus ventro-médian ainsi que la nature des populations cellulaires cibles 2) Caractériser d'un point de vue fonctionnel l'effet de la lumière sur les cellules cibles et notamment dans l'amygdale 3) Etudier l'effet direct de la lumière bleue sur le comportement agressif de souris à fond génétique C57Bl6. **Le projet sera développé comme suit** 1) Nous préciserons les voies de projections des ipRGCs dans l'amygdale et l'hypothalamus ventro-médian par des injections intraoculaires bilatérales de toxine cholérique B (CTxB) et avec pour contrôle, la saporine détruisant sélectivement les ipRGCs (Göz et al, PLOs ONE, 2008) chez des souris C57Bl6 WT (rétine intacte) afin de visualiser les voies rétinofuges. Après 2 semaines, les souris seront mises à mort, les rétines et cerveaux collectés, analysés à l'aide d'immunomarquages anti-CTxB/tyrosine-hydroxylase, anti-C-FOS, anti-CTB/VGlut, anti-CTB/GAD67. 2) Des souris C57Bl6 WT lox-TdTomato recevront une injection bilatérale de AAV1-WGA-Cre dans la rétine. Après trois semaines et exposition à la lumière bleue, les souris seront mises à mort et des tranches de cerveau réalisées pour une caractérisation électro-physiologique des neurones cibles impliqués dans la réponse à la lumière bleue. 3) Des souris C57Bl6 WT et mâles jeunes adultes seront maintenues 2 semaines en alternance lumière/obscurité 12 :12 puis soumises à l'exposition aigüe de lumière bleue et/ou blanche dépourvue de bleu, après injection Intrapéritonéale d'opsinamide (antagoniste réversible de la mélanopsine) ou contrôle. Les tests comportementaux suivants seront alors conduits : résident-intrus pour l'agressivité, light-dark box pour l'anxiété ; ainsi que l'analyse IRM du connectome (Chrystelle Po, ICube UMR7357). Ces manipulations de la voie mélanopsinergique permettront de préciser les voies neuronales de l'effet direct de la lumière bleue, à un moment inapproprié, sur la modulation du comportement agressif chez un modèle sain.