

PhD in neuroscience/physiopathology with a 3 years funding

Laboratory:

Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED)

INSERM UMR1249

Parc Scientifique de Luminy

BP 13

13273 Marseille Cedex 09- France

Team: "Early life imprinting and neurodevelopmental disorders"

Head of the team : Françoise Muscatelli

Contact : francoise.muscatelli@inserm.fr

Title: Oxytocin in early feeding behavior.

From birth, mammals have to find food to ensure growth and survival. Suckling must be initiated quickly after birth and then maintained and controlled. It is a complex process involving interactions between sensory and motor neuronal pathways. The development of these circuits is disturbed in a variety of developmental disorders leading to long-term metabolic, behavioural and cognitive dysfunctions. Interestingly, we showed in a genetic mouse model of a neurodevelopmental disorder, involving the MAGEL2 gene, that oxytocin is required to trigger the suckling activity.

- This project aims to understand the role of oxytocin in the suckling activity in normal mouse and pathological mouse models of neurodevelopmental diseases. We want to decipher the neuronal circuitry and mechanism by which oxytocin activates the suckling initiation and maintenance. We will investigate the therapeutic action of oxytocin treatment on early feeding behavior.
- We will perform an integrative study and use behavioral, electrophysiological, cellular and functional neuroanatomical analyses to trace the neuronal circuit of suckling involving the oxytocin neurons, to decipher the action of oxytocin on motor pathways and to assess the therapeutic action of an early oxytocin treatment. We will conduct this project thanks to a panel of genetic and pharmacogenetic tools.

Our preliminary results and technical tools have shown the feasibility of this project. We expect to bring to light the important and not studied role of oxytocin in suckling activity and in the meantime to understand how suckling activity, is controlled. Today, this has been very poorly studied however it is a vital process that is altered in 80% of infants with neurodevelopmental disorders.

Key words: neurodevelopment, pathology, feeding, suckling, sucking.

Funding: a three-year funding is provided by a contract specific to the team and managed by INSERM.

References

- 1-Bertoni A, Schaller F, Tyzio R, Gaillard S, Santini F, ...Muscatelli F. (2021): Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-021-01227-
- 2-Muscatelli F and Bouret SG (2018): Wired for eating: how is an active feeding circuitry established in the postnatal brain? *Current opinion in neurobiology*. 52:165-171.doi: 10.1016/j.conb.2018.07.003
- 3-Muscatelli F, Desarmenien MG, Matarazzo V, Grinevich V (2018): Oxytocin Signaling in the Early Life of Mammals: Link to Neurodevelopmental Disorders Associated with ASD. *Current topics in behavioral neurosciences*. 35:239-268.doi: 10.7554/elife.32640

4-Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Cabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Muscatelli F et al. (2017): The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2016-2976

5-Meziane H, Schaller F, Bauer S, Villard C, Matarazzo V, ...and Muscatelli F. (2015): An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for *Magel2*, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biological psychiatry*. 78: 85-94.

Candidate profile

The candidate should be motivated by the topic, curious and interested to perform neurodevelopment studies in mouse models. Knowledge in physiology, neurodevelopment process, neuroanatomy is required.

Please send a CV with a motivation letter and names of two referees to **francoise.muscatelli@inserm.fr**

Version Française

Sujet de thèse en neurosciences/physiopathologie

Équipe : "Empreintes néonatales et troubles neurodéveloppementaux"

Responsable de l'équipe : Françoise Muscatelli

Contact : francoise.muscatelli@inserm.fr

Titre : L'ocytocine dans le comportement alimentaire précoce.

Dès la naissance, les mammifères doivent trouver de la nourriture pour assurer leur croissance et leur survie. La tétée doit être initiée rapidement après la naissance, puis maintenue et contrôlée. Il s'agit d'un processus complexe impliquant des interactions entre les voies neuronales sensorielles et motrices. Le développement de ces circuits est perturbé dans une variété de troubles du développement conduisant à des dysfonctionnements métaboliques, comportementaux et cognitifs à long terme. De manière intéressante, nous avons montré dans un modèle génétique murin d'une maladie neurodéveloppementale, impliquant le gène *MAGEL2*, que l'ocytocine est nécessaire pour déclencher l'activité de succion. Nous voulons comprendre comment l'ocytocine agit sur l'activité de succion en conditions normales et en tant que traitement en conditions pathologiques, lorsque cette activité est perturbée.

- Ce projet vise à comprendre le rôle de l'ocytocine dans l'activité de succion chez des souris normales et des souris modèles pathologiques de troubles du neurodéveloppement. Nous voulons déchiffrer le circuit neuronal et le mécanisme par lequel l'ocytocine active l'initiation et le maintien de la tétée. Nous étudierons l'action thérapeutique du traitement à l'ocytocine sur le comportement alimentaire précoce.

- Nous réaliserons une étude intégrative et utiliserons des analyses comportementales, électrophysiologiques, cellulaires et neuroanatomiques fonctionnelles pour tracer le circuit neuronal de la tétée impliquant les neurones à ocytocine, pour déchiffrer l'action de l'ocytocine sur les voies motrices et pour évaluer l'action thérapeutique d'un traitement précoce à l'ocytocine. Nous mènerons ce projet grâce à un panel d'outils génétiques et pharmacogénétiques.

Nos résultats préliminaires et nos outils techniques ont montré la faisabilité de ce projet. Nous espérons mettre en lumière le rôle important et peu étudié de l'ocytocine dans l'activité de succion et, dans le même temps, comprendre comment l'activité de succion est contrôlée. Aujourd'hui, ce processus a été très peu étudié alors qu'il est vital et qu'il est altéré chez 80 % des enfants souffrant de troubles du développement neurologique.

Mots clés : neurodéveloppement, pathologie, alimentation, tétée, succion.

References bibliographiques

1-Bertoni A, Schaller F, Tyzio R, Gaillard S, Santini F, ...Muscatelli F. (2021): Oxytocin administration in neonates shapes hippocampal circuitry and restores social behavior in a mouse model of autism. *Mol Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-021-01227-

2-Muscatelli F and Bouret SG (2018): Wired for eating: how is an active feeding circuitry established in the postnatal brain? *Current opinion in neurobiology*. 52:165-171.doi: 10.1016/j.conb.2018.07.003

3-Muscatelli F, Desarmenien MG, Matarazzo V, Grinevich V (2018): Oxytocin Signaling in the Early Life of Mammals: Link to Neurodevelopmental Disorders Associated with ASD. *Current topics in behavioral neurosciences*. 35:239-268.doi: 10.7554/elife.32640

4-Tauber M, Boulanouar K, Diene G, Cabal-Berthoumieu S, Ehlinger V, Muscatelli F et al. (2017): The Use of Oxytocin to Improve Feeding and Social Skills in Infants With Prader-Willi Syndrome. *Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2016-2976

5-Meziane H, Schaller F, Bauer S, Villard C, Matarazzo V, ...and Muscatelli F. (2015): An Early Postnatal Oxytocin Treatment Prevents Social and Learning Deficits in Adult Mice Deficient for *Magel2*, a Gene Involved in Prader-Willi Syndrome and Autism. *Biological psychiatry*. 78: 85-94.

Profil du candidat

- The candidate should be motivated by the topic, curious and interested to perform neurodevelopment studies in mouse models. Knowledge in physiology, neurodevelopment process, neuroanatomy is required.

Envoyer un CV avec une lettre de motivation et le nom de 1 ou 2 références à:

francoise.muscatelli@inserm.fr