

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 juillet 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Raphael GURY**

Titre de la thèse : Implication des canaux ioniques dans la morphogenèse précoce des neurones du Système Nerveux Entérique

Résumé



Le Système Nerveux Entérique (SNE) contrôle les fonctions du tube digestif (TD). Il est mis en place par des cellules des crêtes neurales (CCN) vagues et sacrées qui colonisent le TD. Elles se différencient en une variété de sous types neuronaux : neurones sensoriels, interneurons et motoneurons qui forment un réseau stéréotypé. Les axones de ces différents neurones doivent atteindre leurs cibles pour former un réseau fonctionnel. Les mécanismes qui contrôlent la différenciation morphologique et la navigation axonale sont peu connus dans le SNE. Au cours de ma thèse, j'ai étudié la contribution des canaux ioniques à la différenciation morphologique des neurones entériques. Les canaux ioniques assurent le passage des ions à travers les membranes. Ils sont essentiels au maintien de l'homéostasie ionique et aux propriétés électriques des cellules. Lors du développement du système nerveux central, ils sont impliqués dans divers événements. En effet, ils peuvent contrôler la prolifération, la migration, le destin cellulaire et la différenciation neuronale (dont la croissance et le guidage axonal). Dans le TD, les CCN et les neurones ont une activité électrique spontanée et distincte. Cela suggère que des canaux ioniques y sont exprimés et fonctionnels. Nous faisons l'hypothèse que des canaux ioniques, dont l'expression est activée lors de la différenciation précoce, peuvent jouer un rôle dans la différenciation morphologique des neurones et le guidage axonal. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé l'embryon de poulet comme modèle d'étude. Des données transcriptomiques ont été générées pour étudier les changements d'expression génétique lors de la transition CCN neurones. Notre but était d'identifier des gènes pouvant être impliqués dans la différenciation morphologique des neurones. L'analyse de nos données a montré une très forte augmentation de l'expression des canaux ioniques, dont les récepteurs aux neurotransmetteurs, dans les neurones dès qu'ils sont spécifiés. L'expression des canaux ioniques augmente aussi fortement dans des embryons humains ou de souris. De plus, l'expression de gènes individuels y est conservée. Nous avons ensuite sélectionné un gène pour mener une étude fonctionnelle. Notre choix s'est porté sur les gènes conservés entre l'humain et le poulet. Puis, sachant que les neurotransmetteurs agissent comme molécules de guidage dans d'autres contextes développementaux, nous avons sélectionné un récepteur aux neurotransmetteurs

ionotropique. Lors du développement du SNE, l'expression des récepteurs au glutamate est très spécifique des neurones ce qui en fait des candidats particulièrement intéressants. Parmi eux, GRIA1 et GRIA2 (sous unités d'un récepteur AMPA) sont les seuls exprimés dans les neurones entériques précoces. Nous avons imagé et quantifié le développement du réseau neuronal pour mieux comprendre la morphogenèse précoce des neurones entériques. Nous avons aussi adapté un protocole de culture de TD ex vivo ce qui nous a permis un accès facile au SNE et rendu possible des études pharmacologiques. L'activation et l'inhibition de GRIA2 ont des effets opposés sur la surface recouverte par les neurones. De plus, le nombre de neurones n'est pas affecté et nous avons quantifié la surface recouverte par les prolongements. Ainsi, moduler l'activité de GRIA2 cause des changements dans la morphogenèse neuronale et particulièrement la croissance axonale. GRIA2, un récepteur ionotropique au glutamate de type AMPA, promeut la croissance axonale dans le SNE en développement. Le blocage d'autres canaux ioniques nous a également fourni des résultats intéressants. Nos résultats questionnent sur le rôle des canaux ioniques, particulièrement des récepteurs aux neurotransmetteurs, lors du développement du SNE. De plus, des symptômes digestifs sont associés à certaines pathologies liées à la dérégulation de canaux ioniques ce qui nous interroge sur leur implication physio-pathologique plus large.

Mots-clés : Développement, Entérique, Réseau neuronal, Canaux ioniques, Morphogenèse, Neurotransmetteurs