

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **09 septembre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Timothy CAPELIEZ**

Titre de la thèse : Implication des cellules de Cajal-Retzius dans l'activité germinale du cerveau antérieur postnatal par la signalisation Bmpr1a

Résumé



Le système nerveux central est une structure hautement complexe, composée de milliards de neurones et de cellules gliales, organisés en régions spécialisées mais interconnectées. Cette diversité cellulaire émerge au cours du développement via des processus régulés qui contrôlent la prolifération et la différenciation des cellules souches neurales (NSCs). Si la plupart des neurones chez les mammifères sont produits durant l'embryogenèse, une activité neurogénique persiste après la naissance dans certaines niches, comme la zone ventriculaire-sous-ventriculaire (V-SVZ). Dans cette région, les NSCs présentent une hétérogénéité régionale : les NSCs dorsaux dérivent du pallium embryonnaire, tandis que les NSCs latéraux proviennent du sous-pallium. Au cours de la période postnatale précoce, ces deux populations produisent des sous-types neuronaux distincts, respectivement glutamatergiques et GABAergiques, en cohérence avec leur origine embryonnaire. Les NSCs dorsaux de la V-SVZ perdent rapidement leur potentiel neurogénique après la naissance, entraînant une chute de la neurogenèse glutamatergique en quelques semaines. En revanche, l'activité germinale des NSCs latéraux persiste à l'âge adulte, assurant la production continue d'interneurones GABAergiques migrants vers le bulbe olfactif (OB). La mise en sommeil progressive des NSCs dorsaux semble orchestrée à la fois par des changements intrinsèques de l'état cellulaire et par des signaux extrinsèques locaux. Parmi ceux-ci, la voie des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) émerge comme un régulateur central, induisant la quiescence des NSCs, réduisant leur prolifération et supprimant la neurogenèse glutamatergique, tout en favorisant l'astrogenèse. Parallèlement, les NSCs postnataux subissent des modifications transcriptionnelles renforçant leur passage vers la quiescence et limitant encore leur potentiel neurogénique. L'objectif de ma thèse était d'évaluer si la voie BMP, seule, peut moduler efficacement l'activité germinale des NSCs de la SVZ et d'explorer le rôle potentiel des cellules de Cajal-Retzius (CR) comme source de signaux BMP modulant l'activité germinale dans la V-SVZ dorsale. Objectif 1 : Pour étudier le rôle de Bmpr1a dans l'activité germinale postnatale de la V-SVZ dorsale, nous avons réalisé des électroporations à P1/P2 avec des constructions codant des formes constitutivement active (CA) ou dominante-négative (DN) de Bmpr1a. Divers régimes de marquage BrdU ont permis d'évaluer l'impact de ces manipulations sur l'activation des NSCs, et des analyses à différents temps ont exploré le devenir des cellules

électroporées. Pour ce projet, j'ai produit tous les échantillons et réalisé l'ensemble des analyses présentées. Nos résultats montrent que l'expression de DN Bmpr1a réactive les NSCs quiescents, augmente leur prolifération et l'expansion des progéniteurs intermédiaires, tandis que l'expression de CA Bmpr1a supprime la prolifération, réduit la neurogenèse vers l'OB et altère la maturation des interneurons, notamment en diminuant l'expression de la tyrosine hydroxylase. Objectif 2 : Pour identifier la source des signaux BMP, j'ai analysé des jeux de données de séquençage spatial et unicellulaire afin de prédire les schémas de communication cellulaire dans et autour de la V-SVZ dorsale. Ces analyses ont identifié les cellules CR comme des régulateurs potentiels de l'activité des NSCs dorsaux. Ces prédictions ont été confirmées en utilisant des modèles murins transgéniques dans lesquels les cellules CR subissent une mort prématurée. L'analyse histologique chez ces animaux révèle une diminution des signaux BMP et un déclin retardé de l'activité germinale des NSCs palliaux. En résumé, nos résultats démontrent que la voie BMP, principalement issue des cellules CR après la naissance, induit la quiescence des NSCs dans la V-SVZ dorsale postnatale.

Mots-clés : Neurogénèse, Cellules souches, BMP, zone ventriculaire-sous-ventriculaire, Electroporation