

Avis de Soutenance

Madame Marie BOURZEIX

SCIENCES DU VIVANT Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Modulation des neurones striataux par la lumière et exploration de l'hétérogénéité fonctionnelle et moléculaire des interneurons cholinergiques du striatum.

dirigés par Madame Corinne BEURRIER et Monsieur Eduardo GASCON GONZALO

Soutenance prévue le **mercredi 19 novembre 2025** à 14h00

Lieu : CERIMED Faculté de Médecine 27, boulevard Jean Moulin 13005 Marseille – France

Salle : Amphitéâtre CERIMED

Composition du jury proposé

Mme Corinne BEURRIER	Institut de Neurosciences de la Timone - Aix Marseille Université	Directrice de thèse
M. Emmanuel VALJENT	Institut des Neurosciences de Montpellier, Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Hélène MARIE	Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Université Côte D'Azur	Rapporteuse
M. Nicolas WANAVERBECQ	Institut de Neurosciences de la Timone, Aix Marseille Université	Président
M. Eduardo GASCON GONZALO	Institut de Neurosciences de la Timone - Aix Marseille Université	Invité

Mots-clés : Interneurones Cholinergiques, Striatum, microARNs, Hétérogénéité, Optogénétique,

Résumé :

Cette thèse de doctorat s'articule autour de deux projets complémentaires, tous deux destinés à approfondir notre compréhension de la neurophysiologie striatale. Le premier projet étudie les effets non spécifiques de l'exposition à la lumière dans les protocoles optogénétiques, en se concentrant particulièrement sur les neurones à épines moyennes (MSN) du striatum, ainsi que sur d'autres types de neurones, notamment les cellules mitrales (MC) du bulbe olfactif (OB), les neurones pyramidaux corticaux, les cellules granuleuses dentées de l'hippocampe et les interneurons à stimulation rapide. Alors que l'optogénétique a fait progresser les neurosciences en permettant une modulation précise et spécifique à un type de cellule de l'activité neuronale, de nouvelles preuves indiquent que la lumière elle-même - indépendamment de l'expression de l'opsine - peut influencer l'excitabilité neuronale. Ces effets, potentiellement médiés par des modifications thermiques, des chromophores endogènes ou des voies métaboliques liées au stress, soulèvent d'importantes questions quant à l'interprétation des données optogénétiques. En collaboration avec l'équipe de Nicola Kuczewski au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, ce travail a contribué à une caractérisation systématique de la façon dont la lumière bleue discontinue à un photon (470 nm),

couramment utilisée dans la stimulation optogénétique, peut affecter les neurones naïfs. Une série de protocoles de stimulation ont été évalués afin d'identifier les paramètres qui minimisent ces effets non spécifiques, améliorant ainsi l'interprétabilité et la robustesse méthodologique des expériences d'optogénétique. Le second projet est centré sur les interneurons cholinergiques striataux (ChIN), une petite population neuronale fonctionnellement essentielle qui constitue la principale source d'acétylcholine (ACh) dans le striatum. Malgré leur faible abondance (1 à 2 % des neurones striataux), les ChIN exercent une influence considérable grâce à une arborisation dense et à une connectivité étendue avec les MSNs. Considérés historiquement comme une population homogène, des études récentes suggèrent que les ChINs présentent une hétérogénéité fonctionnelle et moléculaire, même au sein du striatum dorsal. Cette thèse explore l'hypothèse selon laquelle les ChINs comprennent des sous-types moléculaires distincts avec des profils fonctionnels uniques. En utilisant une approche intégrative qui comprend des enregistrements de patch-clamp de cellules entières, la RT-qPCR sur cellules uniques, le tri de noyaux activés par fluorescence, et le séquençage d'ARN de noyaux uniques (sn-RNAseq), le travail vise à disséquer la relation entre l'expression des gènes et le phénotype neuronal. En particulier, le rôle régulateur des microARNs (miARNs) dans le façonnement de la diversité des ChINs est abordé par une première étude du miR-124 et de son impact sur la composition des sous-unités du récepteur α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA) et sur la transmission synaptique. Bien que préliminaire, le profilage transcriptomique révèle plusieurs groupes de ChIN distincts sur le plan moléculaire, contribuant à la construction d'un atlas moléculaire plus détaillé de cette population d'interneurones. Ensemble, ces deux lignes de recherche offrent à la fois une contribution méthodologique à l'affinement des approches optogénétiques et une avancée conceptuelle dans notre compréhension de l'hétérogénéité des ChINs. En établissant un lien entre l'identité moléculaire et la fonction neuronale, ce travail fournit un cadre pour l'exploration des divers rôles des ChIN dans les circuits striataux et leur pertinence potentielle dans des contextes physiologiques et pathologiques.

Le Doyen
Georges LEONETTI

