



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 mars 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **ZWEIFEL Stefan**

Titre de la thèse : « Explorer l'hétérogénéité transcriptionnelle de la SVZ postnatale ».



## Résumé

Une activité germinale persiste après la naissance dans des niches spécialisées du cerveau des mammifères, à savoir le gyrus denté (DG) de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire (SVZ) bordant le ventricule latéral (LV). Les cellules souches neurales (NSC) de la SVZ postnatale se différencient en progéniteurs transitoires (TAP) qui vont générer des neuroblastes migrant à travers la voie de migration rostrale (RMS) vers le bulbe olfactif (OB), où ils se différencient en neurones. La SVZ génère également des progéniteurs gliaux qui se dispersent dans le parenchyme voisin. Les travaux récents auxquels j'ai participé soulignent la nature hétérogène de la SVZ postnatale, composée de différents microdomaines générant des lignées neurales distinctes.

Les objectifs de mon travail de thèse ont permis de : 1) développer de nouveaux moyens pour explorer l'hétérogénéité de la SVZ; et 2) d'identifier et d'étudier le rôle d'un facteur de transcription exprimé par une sous population des NSCs de la SVZ.

**Objectif 1:** La SVZ est une région hautement complexe et irrégulière dans laquelle une forte activité germinale persiste après la naissance. Le caractère hétérogène de la SVZ est évident et des études récentes ont généré une très grande base de données de transcrits, qui sont différentiellement exprimés entre les microdomaines. Cependant, un outil approprié pour l'analyse rapide du niveau d'expression d'une protéine d'intérêt, le long des axes rostro-caudal et dorso-ventral de la SVZ est toujours manquant et nécessaire. Par conséquent, nous avons développé "FlashMap", un logiciel semi-automatique qui permet une analyse rapide des niveaux d'expression de protéines dans la SVZ, basé sur des mesures de densité optique après immunohistochimie. "FlashMap" génère des cartes thermiques facilement lisibles en deux dimensions, qui peuvent être superposées avec précision aux reconstructions tridimensionnelles du système ventriculaire pour une visualisation spatiale fine et rapide. Cette nouvelle approche accélérera la recherche sur la régionalisation de la SVZ, en permettant l'identification de marqueurs (e.g. facteurs de transcription ...) exprimés dans des régions discrètes de la SVZ.

**Objectif 2:** Nous avons utilisé des approches de transcriptomique et de « fate mapping » des NSCs pour étudier la relation entre l'expression régionale de facteurs de transcription et leur différenciation dans des lignées neurales distinctes. Nos résultats supportent un amorçage précoce des NSCs à produire différents types cellulaires en fonction de leur localisation spatiale dans la SVZ. Nos données identifient HOPX comme un marqueur d'une sous population de NSCs qui génère principalement des astrocytes. De façon intéressante, la manipulation de l'expression de HOPX montre des effets mineurs sur l'astrogénèse, mais entraîne des changements marqués quant au nombre de NSCs et de leur descendance. Dans son ensemble, nos résultats mettent en évidence à la fois une hétérogénéité spatiale des NSCs postnatales ainsi que leur amorçage précoce à produire des types cellulaires distincts.