

**Titre :** Régulation de l'expression du *brain-derived neurotrophic factor* par le récepteur des glucocorticoïdes dans le neurone

**Mots clés :** *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, Neurones, Récepteur des glucocorticoïdes, Récepteur des minéralocorticoïdes

**Résumé :** Dans le système nerveux central (SNC), l'hippocampe est une structure majeure pour les fonctions cognitives et comportementales. Le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), un acteur clé dans ces fonctions neuronales, est fortement exprimé dans l'hippocampe. La structure du gène *Bdnf* murin est complexe, comportant 8 exons non codants (I à VIII), chacun avec un promoteur spécifique (1 à 8) et un exon IX codant commun. Les glucocorticoïdes (GC) exercent des actions pleiotropes sur ces processus neuronaux en se liant et en activant le récepteur des glucocorticoïdes (GR), et le récepteur des minéralocorticoïdes (MR). Le GR est un facteur de transcription, modulant la transcription de ses gènes cibles, en se liant directement aux éléments de réponse des glucocorticoïdes ou en interagissant indirectement sur d'autres facteurs de transcription. Il a été suggéré que l'expression de *Bdnf* est régulée par le stress et les concentrations élevées de GC. Cependant, il reste à définir si BDNF est un gène cible du GR et quels sont les mécanismes moléculaires impliqués.

Dans ce travail, nous avons démontré que les fortes concentrations de GC diminuent l'expression de l'ARNm de *Bdnf* via le GR dans divers modèles cellulaires neuronaux. Dans des cultures primaires de neurones hippocampiques de souris et dans les cellules BZ, les transcrits de BDNF contenant l'exon IV et VI sont reprimés par le GR. Par ailleurs les transfections transitoires démontrent que l'activité du promoteur 4 est diminuée par GR. Les expériences de mutagenèse et de ChIP ont révélé que la répression induite par le GR sur l'expression et l'activité transcriptionnelle de *Bdnf* implique un petit fragment de 74 bp situé dans le promoteur en amont de l'exon IV. La localisation précise de l'interaction génomique du GR et les facteurs de transcription potentiels mis en jeu restent à identifier. Ce travail a contribué à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression de *Bdnf* par GR. Il apporte de nouveaux éléments sur les interactions moléculaires et fonctionnelles entre la signalisation GC et celle de BDNF dans les neurones, d'importance majeure dans la physiopathologie du SNC.

**Title :** Neuronal Glucocorticoid Receptor Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression

**Keywords :** Brain-derived neurotrophic factor, Neurons, Glucocorticoid receptor, Mineralocorticoid receptor

**Abstract :** In the central nervous system (CNS), the hippocampus is a structure of major importance for cognitive and behavioral functions. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a key player in such neuronal functions is highly expressed in the hippocampus. Rodent *Bdnf* gene structure is relatively complex, composed of 8 noncoding exons (I to VIII), each one with a specific promoter (1 to 8), and one common coding exon IX. Glucocorticoids (GC) exert pleiotropic actions on neuronal processes by binding to and activating the glucocorticoid receptor (GR), as well as the mineralocorticoid receptor (MR). GR functions as a transcription factor, directly by interacting to glucocorticoid response elements or indirectly by interacting with other transcription factors, leading to the regulation of target gene transcription. It has been suggested that *Bdnf* expression is regulated by stress and high GC concentrations. However, it remains to define whether *Bdnf* is a GR target gene and what are the underlying molecular mechanisms.

Herein, we demonstrate that high GC levels downregulate total *Bdnf* mRNA expression via GR in various *in vitro* neuron-like cellular models. In primary cultures of mouse hippocampal neurons and BZ cells, BDNF IV- and VI-containing transcripts are involved in this regulatory mechanism. Moreover, in transient transfections, promoter 4 activity was reduced by activated GR. Furthermore, ChIP analysis and mutagenesis experiments demonstrate that the GR-induced repression on *Bdnf* expression and transcriptional activities occurs through GR binding to a small 74 bp promoter sequence upstream of exon IV. The exact GR binding site on DNA and its putative transcription factor partners are currently under investigation. Altogether, these findings contribute to a better understanding of the mechanisms by which GR represses BDNF expression. Our study brings new insights into the molecular interactions between GC signaling and BDNF signaling in neurons, both important pathways in the pathophysiology of the CNS.

**Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été effectuée :**

Inserm U1185, Signalisation Hormonale, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique  
Faculté de Médecine Paris Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276, Le Kremlin-Bicêtre Cedex  
Directeur : Dr Marc Lombès

**Université Paris-Saclay**

Espace Technologique / Immeuble Discovery

Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France

