

---

## **Etude de l'expression et de la fonction du récepteur minéralocorticoïde au cours de la différenciation neuronale de cellules souches embryonnaires murines**

### **Résumé**

Dans ce travail, nous avons étudié l'expression et la fonction neuronale du récepteur minéralocorticoïde (MR), en utilisant le modèle original de différenciation neuronale de cellules souches embryonnaires (ES) murines. Les lignées ES recombinantes, dans lesquelles le gène rapporteur GFP est sous le contrôle de chaque promoteur alternatif P1 et P2 du gène MR, ont permis d'établir que l'expression du MR augmente, en parallèle à l'induction de l'activité de P1 et de P2, au cours de la différenciation neuronale, et qu'il existe une boucle d'autorégulation positive dans les neurones matures. La génération de lignées ES surexprimant le MR a démontré le rôle clé du MR dans la neurogenèse et la survie neuronale, révélant l'impact de la signalisation minéralocorticoïde sur l'expression des membres de la famille Bcl<sub>2</sub>. Ces lignées ES originales pluripotentes faciliteront l'investigation de la physiologie du MR et son implication physiopathologique dans de multiples contextes cellulaires.

Mots clés : récepteur minéralocorticoïde, neurones, cellules souches embryonnaires, régulation transcriptionnelle, aldostérone, neuroprotection, apoptose

---

## **Mineralocorticoid receptor expression and function during neuronal differentiation of murine embryonic stem cells**

### **Abstract**

In this work, we investigated the neuronal expression and function of mineralocorticoid receptor (MR), by using an original model of neuronal differentiation from murine embryonic stem (ES) cells. Recombinant ES lines, in which the expression of the reporter gene GFP is driven by each P1 or P2 alternative promoter of the MR gene, allowed us to establish that MR expression increases during neuronal differentiation with a parallel induction of promoter activities, together with a positive autoregulatory loop in mature neurons. Generation of MR over-expressing ES cell lines provides evidence for the crucial role played by the MR in neurogenesis and neuronal survival and demonstrates the impact of mineralocorticoid signaling pathway on the expression of Bcl<sub>2</sub> family members. These pluripotent ES cell lines constitute interesting cell-based systems to decipher the molecular mechanisms of MR action and its pathophysiological implication in various cellular contexts.

Key words: mineralocorticoid receptor, neurons, embryonic stem cells, transcriptional control, aldosterone, neuroprotection, apoptosis

---

### **Intitulé et adresse où la thèse a été réalisée :**

**Inserm U693**

**Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique**

Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

Directeur : Dr Marc Lombès