



CSG-H449

MEMBRE DU CENTRE BORELLI

Eric KREJCI

CHERCHEUR

DR - CNRS

Statut : Chercheur

 33 1 42 86 41 16

 Courriel

Thématique de recherche

Les inhibiteurs de cholinestérases (médicaments, pesticides ou agents toxiques) déclenchent des effets pléiotropes mal compris. Avec son équipe, Eric Krejci développe des approches génétiques chez la souris pour disséquer leurs origines.

Applications

Par ses recherches, Eric Krejci tente de répondre à ces questions médicales : quelles devront être les propriétés de nouveaux inhibiteurs de cholinestérases pour traiter certaines maladies (neuromusculaires, Alzheimer) ou terminer la curarisation utilisée en anesthésie ? Vers où cibler les antidotes contre les agents neurotoxiques ?

Pourquoi le Centre Borelli ?

« Parce que c'est un centre de recherche pluridisciplinaire à la fois ouvert et stimulant. »

Recherche

Eric Krejci a passé sa carrière à étudier l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme critique dans le système nerveux qui hydrolyse l'acétylcholine (ACh). L'AChE est bien connue car c'est la première enzyme du système nerveux qui a été identifiée et dont le rôle semble clair : terminer la transmission dans les synapses cholinergiques.

Cette enzyme est aussi bien connue pour les conséquences de son inhibition. Les inhibiteurs (anti-AChE) sont utilisés quotidiennement pour arrêter l'action des curares utilisés en anesthésie avec une remarquable efficacité, mais toujours associé à l'antidote atropine. Par ailleurs, l'inhibition de l'AChE est une cible connue des organophosphorés, des pesticides (parathion,...) et des gaz neurotoxiques (Sarin, novitchok, VX,...). Il est communément compris que ces inhibiteurs bloquent irréversiblement l'AChE dans le cerveau aboutissant à la mort par arrêts respiratoires.

En invalidant des gènes affectant les cholinestérases chez la souris, Eric Krejci a étudié plus précisément la fonction de cette enzyme et évalué son importance dans la vie de l'animal (sur ses muscles, sa croissance, sa respiration...). Ces dernières années, il a notamment mené des expériences sur la respiration avec un nouveau système de pléthysmographie à 2 chambres d'enregistrement (enregistrement du souffle au niveau des naseaux et enregistrement des mouvements du corps). Les changements de profils respiratoires semblent dépendre de l'action de l'acétylcholine provenant du muscle et déclenchent des réflexes (Nervo et al., 2019).

Eric Krejci poursuit actuellement ses recherches au travers de 3 projets :

- 1. Communication dans les jonctions neuromusculaires.** Un nouveau senseur d'ACh limite la fuite d'ACh. Avec son équipe, il étudie comment les cellules de Schwann associées aux terminaisons nerveuses décodent ce débordement d'ACh et dépriment localement la libération d'ACh. Ce mécanisme pourrait assurer une limite du spillover d'ACh quand le nerf n'est pas connecté au muscle : les boutons nerveux continuent à libérer de l'ACh, mais l'AChE n'hydrolyse plus l'ACh.
- 2. Certains déficits en cholinestérases retardent la croissance des souris.** Est-ce parce que l'AChE ou les protéines d'ancrage ont des fonctions non enzymatiques multiples ? Parce que l'ACh est le neurotransmetteur des systèmes nerveux autonomes et entériques régulée par les cholinestérases ? Parce que le débordement d'ACh des jonctions neuromusculaires au cours du développement interfère avec les signalisations non-neuronales récemment établies ?... L'équipe d'Eric Krejci combine de nouveaux allèles d'AChE et BChE (une autre cholinestérase : la butyrylcholinestérase) chez la souris pour éliminer spécifiquement la fonction d'hydrolyse de l'ACh, et suit le développement post-natal de ces animaux.
- 3. Analyse à haut débit des séquences comportementales des souris.** En enregistrant précisément le souffle des souris, l'équipe a observé des "styles respiratoires" différents qu'elle classe. Elle étend ces approches à l'utilisation de nouveaux senseurs pour quantifier les activités de souris dans leurs cages d'élevage. L'objectif est de définir des styles comportementaux : une nouvelle approche pour quantifier des atteintes pathologiques.

Parcours

- Depuis 2019 : directeur de recherche, Centre Borelli (CNRS UMR 9010) ;
- Membre du conseil scientifique de l'AFM-Téléthon entre 2013 et 2016 ;
- 2015-2019 : directeur de recherche, Cognac G (CNRS UMR 8257) ;
- 2010-2014 : directeur de recherche, CESeM (CNRS UMR 8144) ;
- 2005-2009 : directeur de recherche, université Paris-Descartes ;
- 2003-2004 : directeur de recherche, laboratoire de neurobiologie, ENS Paris ;
- 2002 : habilitation à diriger des recherches (HDR), université Paris-6 ;
- 1991-2003 : chargé de recherche, ENS Paris ;
- 1987 : doctorat en neurobiologie, université Paris-6 et ENS Paris.