



Projet de thèse avec bourse, au sein de l'équipe de Stéphane Noselli à l'institut de Biologie Valrose' (iBV), Université Côte d'Azur à Nice, FR.

Asymétrie droite-gauche et système nerveux : nouveaux gènes, nouvelles fonctions

L'asymétrie Droite-Gauche (DG) joue un rôle central dans l'organisation (positionnement, morphologie) et la fonction de nombreux organes (par ex : coeur, cerveau). Chez l'Homme, des défauts d'asymétrie DG des organes viscéraux entraînent de nombreuses malformations ou syndromes (*situs inversus*, malformation cardiaque, asplénie, syndromes de Kartagener, Ivemark, etc.), qui sont souvent associés à des maladies ciliaires et responsables d'un grand nombre de fausses-couches. Le système nerveux présente également des asymétries DG à divers niveaux : anatomique, connectique (réseaux de connections neurales), et fonctionnel (comportements latéralisés, par ex. préférence main droite/gauche, et processus cognitifs complexes comme la mémoire). Illustrant son importance fonctionnelle chez l'homme, plusieurs troubles et syndromes sont fortement corrélés à des défauts de latéralité du système nerveux : Autisme, Schizophrénie, Hyperactivité et déficit d'attention, dyslexie etc.

De façon surprenante et intéressante, l'asymétrie des organes viscéraux et du cerveau est contrôlée par des mécanismes indépendants. Si les mécanismes contrôlant l'asymétrie des organes viscéraux est bien connue, nous ne savons en revanche rien de ceux contrôlant l'asymétrie du système nerveux, tant chez les mammifères que chez les invertébrés.

Notre projet vise à élucider les mécanismes d'asymétrie du système

nerveux en utilisant le modèle drosophile, qui offre de très nombreux avantages méthodologiques. Par ailleurs, Il est estimé que 75% des gènes ayant un lien avec une maladie chez l'homme ont un équivalent chez la Drosophile. Mieux comprendre le contrôle génétique et la fonction des asymétries chez la Drosophile permettra la mise en évidence de mécanismes inédits conservés chez les vertébrés dont l'homme.

Notre laboratoire est pionnier dans l'étude de l'asymétrie DG chez le modèle drosophile. Le projet s'intéressera dans un premier temps à un circuit de neurones asymétriques présent uniquement du côté droit. De manière intéressante, ce circuit met en lumière chez la Drosophile l'existence, comme chez les vertébrés, d'un lien direct entre asymétrie cérébrale et cognition. En effet, une perte d'asymétrie de ce circuit neuronal provoque des défauts de mémoire à long terme.

Le laboratoire a entrepris un crible RNAi à grande échelle et identifié récemment les **premiers gènes connus à ce jour affectant la mise en place de cette asymétrie** chez la Drosophile. Les gènes et voies de signalisation identifiés sont fortement conservés chez l'homme. Le projet consistera à exploiter les nombreuses ressources et outils génétiques disponibles pour analyser le rôle des gènes/voies identifiés, en : **1)** Caractérisant les défauts d'asymétries causés par les mutations, **2)** Identifiant le réseau génique, le mécanisme d'action et les partenaires des gènes candidats, **3)** Caractérisant le réseau neuronal impliqué et les défauts comportementaux/cognitifs provoqués par une altération de leur asymétrie, **4)** Etudiant le rôle des gènes homologues dans le système nerveux de vertébrés modèles, en collaboration avec des

laboratoires experts avec lesquels nous travaillons.

Ce projet pionnier débouchera sur la caractérisation des premiers gènes impliqués dans le contrôle de l'asymétrie du système nerveux et des fonctions cognitives associées.

Une large panoplie de techniques de laboratoire sera utilisée, incluant l'imagerie (microscopie confocale, 2-photon, reconstruction 3D de réseaux de neurones, etc.), la génétique (mendélienne, CRISPR, RNAi), expression contrôlée dans le temps et l'espace (système Gal4/UAS), toutes les techniques de biologie moléculaire et cellulaire, modélisation, etc..

N'hésitez pas à contacter le laboratoire pour de plus amples informations :

ibv.unice.fr/research-team/noselli

Stéphane Noselli : noselli@unice.fr

François Lapraz : lapraz@unice.fr

L'Institut de Biologie Valrose' iBV, (28 équipes ; 310 personnes ; 25 nationalités) est un institut de recherche reconnu au niveau international disposant d'un environnement scientifique riche et dynamique, de nombreuses plateformes technologiques modernes et une atmosphère de travail collaborative et attractive. (ibv.unice.fr)

Selected Publications

Spéder *et al.*, Nature 2006
 Gettings *et al.*, PLoS Biol 2010
 Suzanne *et al.*, Cur Biol 2010
 Petzoldt *et al.*, Development 2012
 Coutelis *et al.*, Dev Cell 2013
 Géminard *et al.*, Genesis 2014
 Coutelis *et al.*, EMBO Reports 2014
 Gonzales-Morales *et al.*, Dev Cell 2015
 Van de Bor *et al.*, Cell Reports 2015
 Rousset *et al.*, PLoS Genetics 2017
 Roumengous *et al.*, Cell Reports 2017
 Juan *et al.*, Nature Communications 2018
 Tingler *et al.*, Current Biology 2018
 Ghiglione *et al.*, Development 2018