



Prix VASCO SANZ FUND 2019

**GULISTAN AGIRMAN** Master en biomédical, Doctorante en neurosciences

## **L'origine de la diversité neuronale dans le néocortex cérébral révélée par analyse transcriptomique**

Les cellules de notre corps possèdent une identité génétique, l'ADN, qu'elles transmettent à leur descendance à chaque division cellulaire. L'accessibilité à cette information génétique dépend de la structure et de l'organisation de l'ADN dans le noyau, qu'on appelle la chromatine, qui peut être transmise ou non et qui détermine l'activation ou l'inhibition des gènes de la cellule mère. L'ensemble des gènes qui sont effectivement exprimés et donc actifs dans la cellule est repris sous le terme de transcriptome. Ceci permet ainsi à chaque cellule fille d'acquérir sa propre identité.

La recherche primée combine des approches moléculaires, génétiques et bioinformatiques. Elle est le résultat d'une collaboration entre deux laboratoires issus des universités de Genève et de Liège. Le sujet, qui est le travail de thèse de la lauréate, consiste en l'étude du neuro développement cortical chez la souris. Le néocortex cérébral est composé de six couches neuronales distinctes en terme d'identité génétique, de morphologie et de fonction, et qui ensemble régissent nos capacités cognitives et comportementales. Ces neurones naissent séquentiellement dans le temps durant le développement embryonnaire à partir de progéniteurs souches dynamiques.

Cette étude révèle que la diversité neuronale ne vient pas de l'implémentation de programmes de différenciation neuronales distincts, mais d'une acquisition de gènes temporellement spécifiques transmis par la cellule progénitrice mère. L'analyse de données biologiques humaines a montré que ce mécanisme de transmission génétique était conservé au cours de l'évolution. En outre, les résultats démontrent qu'au fur et à mesure de la génération de cellules neuronales, les cellules progénitrices souches deviennent progressivement sensibles à l'environnement et régulent en conséquence l'expression de leurs gènes. Ces informations environnementales sont ainsi intégrées et transmises à la descendance neuronale principalement lors du développement cortical tardif.

L'étude du transcriptome cellulaire est donc une recherche très complète et prometteuse qui permet notamment la compréhension de l'influence environnementale sur le fonctionnement de nos gènes. Des facteurs tels que l'alimentation, la consommation de tabac, le stress ou l'exposition aux pesticides lors de la période gestationnelle sont susceptibles de modifier la façon dont les gènes sont exprimés ou inhibés durant le développement fœtal, favorisant ainsi l'apparition de maladies neurologiques.

Cette étude permet de comprendre les mécanismes de transmission de l'information héréditaire lors du développement cortical et permet d'envisager des solutions thérapeutiques lors d'un dérèglement de ce processus.

## DE LA GÉNÉTIQUE À LA TRANSCRIPTOMIQUE

L'information génétique est portée par l'ADN dans le noyau de chaque cellule.

Cette information génétique est essentielle pour donner leur identité à chaque cellule et est transmise par les cellules à leur descendance, par réplication et séparation.

Ces processus sont très bien contrôlés et très importants, sauf en cas de mutation ou altération dans la séquence du génome, qui conduit alors à la transmission de ces altérations dans les cellules des générations suivantes (aboutit *in fine* à des maladies héréditaires).

Les organismes complexes sont constitués de millions de cellules ayant - toutes le même génome (ADN) - des caractéristiques différentes (fonction, morphologie, identité), par exemple: neurones, cellules sanguines, cellules de la peau, cellules hépatiques, etc...

Comment et quand se détermine l'identité des cellules ? cela se passe au moment du développement.

Tout d'abord les cellules progénitrices souches vont se multiplier, puis générer des cellules filles qui vont se différencier.

Comment cette information qui se trouve dans le génome est-elle utilisée par chaque type de cellule ?

Par exemple, les neurones vont développer des axones, les cellules de la peau expriment des kératinocytes, les cellules sanguines vont développer des globules blancs, etc...

Dans le génome, toutes les informations sont présentes et chaque cellule va utiliser l'information spécifique dont elle a besoin, (comme trouver le bon livre dans une bibliothèque). L'organisation des informations de l'ADN dans le noyau des cellules s'appelle la chromatine.

La structure de la chromatine (organisation du génome dans le noyau) est très importante pour que chaque cellule retrouve son identité, et elle est soit transmise d'une cellule à sa descendance, soit reconstituée *de novo* (c'est le cas lorsqu'on passe d'une cellule progénitrice souche à une cellule différenciée).

La structure de la chromatine s'appelle l'épigénome, qui permet à chaque cellule d'acquérir une identité. L'ensemble des gènes effectivement exprimés sont regroupés sous le terme de transcriptome.

### GÉNÉTIQUE versus EPIGÉNÉTIQUE

#### Modifications génétiques

-Altérations de la séquence d'ADN (mutations)-->héritable et irréversible

#### Modifications épigénétiques

-Aucune altération de la séquence d'ADN

-Altération de la structure de la chromatine (lié à l'activité des gènes) -->héritable, modifiable et réversible

-Impact la transcriptomique

L'espoir thérapeutique de l'épigénétique est donc de pouvoir corriger les défauts dans les maladies génétiques ou dans le cancer.