



**Prix VASCO SANZ FUND 2021**

## **GIOELE LA MANNO**

Doctorat en neurobiologie moléculaire (Institut Karolinska, Suède), post-doctorant (EPFL, Suisse)



### **Un explorateur à la découverte du cerveau en développement...**

Une question centrale en neurobiologie est l'origine de la diversité des cellules qui peuplent le cerveau. Au fur et à mesure que l'œuf fécondé se divise, les cellules initialement toutes similaires assument des fonctions spécifiques, devenant plus distinctes au fur et à mesure que différents tissus et organes apparaissent. Pendant longtemps, il a été difficile de comprendre comment ces centaines de types de cellules apparaissent, notamment parce que les scientifiques ne disposaient pas des technologies nécessaires pour mesurer les changements cellulaires au fil du temps.

Gioele La Manno est un neuro-explorateur des temps modernes, et en guise de caravelle, il utilise de nouvelles méthodes génétiques et informatiques de pointe pour partir à la découverte du cerveau embryonnaire de la souris. Pendant plusieurs années, il a méthodiquement mesuré, répertorié et cartographié les processus de différenciation cellulaire afin de comprendre comment chaque minuscule cellule parvient à naviguer jusqu'à son destin et sa fonction terminale, sans perdre le bon cap. Pionnier de son domaine, personne n'avait encore retracé les trajectoires génétiques dans l'ensemble du cerveau en développement.

Il est le premier auteur d'un article publié cette année dans la très prestigieuse revue *Nature* (<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03775-x>), pour lequel il est le lauréat du 12<sup>e</sup> Prix Vasco Sanz Fund.

### **A la rencontre des populations neuronales exotiques**

Pour suivre les cellules individuellement, Dr. La Manno et ses collègues à l'EPFL ainsi qu'à l'institut Karolinska ont analysé des échantillons de cerveau d'embryons de souris, chaque jour de la fécondation jusqu'à la naissance. Grâce à une combinaison de techniques de séquençage et de méthodes mathématiques, ils ont obtenu près de 300'000 profils d'expression génétique de cellules provenant de toutes les régions du cerveau, ainsi que près de 800 états cellulaires comprenant le « mode d'emploi » de fabrication des futurs neurones, des cellules gliales, vasculaires ou immunitaires.

Dr. La Manno notamment décrit le moment de l'apparition des cellules nerveuses primitives, appelées neuroblastes, dans différentes régions du cerveau. Chez la souris, les premiers neuroblastes apparaissent très tôt, avant le 9<sup>e</sup> jour du développement, ce qui correspond au début du premier trimestre de grossesse chez l'homme. Ces neurones pionniers sont impliqués dans les fonctions sensorielles et motrices, essentielles dès les phases précoces: « si vous ne les mettez pas en place tôt, il sera plus difficile par la suite de construire des autoroutes vers la périphérie », explique le chercheur.

L'équipe a également découvert des types spécifiques de précurseurs neuronaux, appelés cellules gliales radiales organisatrices, dont le rôle est de guider le développement des cellules voisines en produisant des messagers moléculaires, à la manière d'un chef d'orchestre. Enfin, l'analyse a permis d'identifier des populations cellulaires distinctes de tailles différentes, dont l'hétérogénéité et la diversité étaient précédemment sous-estimées.

## Un atlas de l'architecture moléculaire en guise de carte au trésor

L'ensemble de ces nouvelles observations a été organisée sous la forme d'un atlas regroupant toutes les caractéristiques génétiques et le programme de développement des populations de cellules étudiées. Cet atlas interactif est continuellement mis à jour avec de nouvelles observations et de nouvelles hypothèses selon les derniers résultats.

Dans une dynamique collaborative « Open Science », l'équipe a mis l'atlas à disposition de la communauté des chercheurs, sous la forme d'un site internet libre d'accès et ergonomique (<http://mousebrain.org/development/wheel.html> - à essayer, visuellement très beau !).

## A l'abordage du glioblastome et autres pirates cérébraux

Cette ressource totalement inédite a une valeur de recherche fondamentale, mais elle peut également être utilisée pour améliorer notre compréhension des pathologies humaines et affiner les stratégies thérapeutiques.

Dr. La Manno espère que la richesse des informations contenues dans cet atlas du cerveau pourra aider à identifier les gènes impliqués dans certains troubles du développement neurologique et à déterminer l'origine des cellules malignes dans le cancer du cerveau (glioblastome). Il utilise également l'atlas dans ses recherches actuelles pour évaluer les tissus cérébraux générés à partir de cellules souches en laboratoire, dans le cadre de thérapies de remplacement cellulaire visant différents troubles neurodégénératifs (par ex. Alzheimer, Parkinson, Huntington ou la SLA).

