

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : YALCIN

Prénom : Binnaz

Section CNU : Directrice de Recherche INSERM

Grade : DR2

HDR : Date de soutenance. 16/12/2014 Discipline : Neurosciences

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

Bâtiment B3

15 bvd Maréchal De Lattre de Tassigny 21070 Dijon

Tel : 03 80 39 66 60

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

INSERM UMR 1231

Centre de Recherche Translationnelle en Médecine Moléculaire - CTM

Directeur : Professeur François Ghiringhelli, MD, PhD

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu)

INSERM UMR 1231

Centre de Recherche Translationnelle en Médecine Moléculaire - CTM

Equipe de recherche émergente NeuroGeMM (« *Neuro-Génétique des Modèles Murins* »)

<https://ctm.ube.fr/index.php/equipe/>

- localisation

Bâtiment B3 - 15 boulevard Maréchal De Lattre de Tassigny 21070 Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu

Dr Binnaz YALCIN, PhD, HDR

- adresse courriel du contact scientifique

Binnaz.Yalcin@inserm.fr

- titre du projet

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

Étude des maladies cérébrales par imagerie tridimensionnelle innovante : vers une meilleure définition des corrélations génotype-phénotype par intelligence artificielle

- description du projet (2 pages maximum)

Les maladies cérébrales regroupent un ensemble de pathologies qui se manifestent suite à des anomalies survenues au cours du développement du cerveau et qui perturbent le fonctionnement normal du système nerveux central. Ces maladies neurodéveloppementales sont responsables de 5 à 10% des coûts de soins de santé ce qui constitue un enjeu majeur de santé publique. Une des maladies du neuro-développement la plus répandue et grave est la déficience intellectuelle. Elle affecte 1 à 3% de la population et pourtant, malgré sa prévalence élevée, la déficience intellectuelle reste l'un des problèmes de santé le moins compris et le moins étudié.

La déficience intellectuelle constitue un ensemble hétérogène de causes génétiques très variées, notamment réarrangements chromosomiques ou formes mono-géniques rares. En outre, il est estimé que les mutations génétiques sont responsables de la moitié des cas non diagnostiqués, et qu'en dépit de récents succès dans l'identification de certaines des mutations responsables, il a été suggéré que jusqu'à 2000 gènes restent à être identifiés. L'avènement du séquençage à haut-débit permet aujourd'hui d'identifier de plus en plus de variants génétiques chez les patients atteints des maladies du neuro-développement. Le grand défi réside désormais dans l'interprétation des variants identifiés et les corrélations génotype-phénotype.

Pour répondre à ce défi, l'équipe utilise des cribles de phénotypage neuroanatomique à grande échelle sur des modèles animaux transgéniques, issus de collaborations et du plus grand consortium de phénotypage murin (IMPC; 9 073 lignées de souris mutantes à ce jour).

L'objectif principal de cette thèse est de détecter et de décrire plus précisément comment les gènes influencent la structure et le fonctionnement du cerveau, tant en situation normale que pathologique. Cela implique de mesurer comment les régions cérébrales d'intérêt (via la segmentation numérique des images cérébrales) diffèrent en taille et en forme.

Forte d'une expérience de plus de 10 ans en analyse histologique bidimensionnelle, avec plus d'un million de mesures neuroanatomiques manuelles réalisées à ce jour, l'équipe NeuroGeMM (INSERM UMR 1231) développe une nouvelle chaîne de traitement permettant l'imagerie cette fois-ci tridimensionnelle à l'aide de la microscopie épiscopique à haute résolution (HREM, Indigo Scientific, UK). Cette technique innovante d'acquisition d'image en coupe sériée combinant, de manière simplifiée, une optique à un microtome, offre une résolution histologique et une caractérisation phénotypique beaucoup plus précise en localisant avec exactitude les anomalies neuroanatomiques.

Cette nouvelle technologie innovante s'intègre dans une tendance actuelle, plusieurs laboratoires en France l'utilisant ou la développant. Par exemple, la start-up Kaer Labs (Nantes) a commencé à commercialiser un équipement similaire, et un prototype développé à l'IGBMC (Strasbourg) pourrait prochainement être commercialisé par Leica. D'après nos recherches, actuellement, seuls cinq centres de recherche en France ont investi dans cette technologie (Nantes, Paris, Montpellier, Strasbourg, Dijon), mais son coût relativement faible, combiné à sa précision supérieure à l'IRM ou la microCT, devrait la rendre encore plus attractive pour la recherche et l'industrie.

En se basant sur les résultats de nos précédentes études neuro-anatomiques bidimensionnelles, trois nouveaux gènes candidats de la déficience intellectuelle syndromique seront étudiés et feront l'objet d'analyses tridimensionnelles plus poussées. Il est important de noter que ces gènes codent pour des protéines qui forment un type de domaine protéique en solénoïde appelé domaine WD40 (40 résidus d'acides aminés, terminé par le dipeptide tryptophane-aspartate codés par les lettres W et D, d'où son nom).

Ce projet de thèse est en étroite collaboration avec des équipes cliniciennes dans le monde entier, qui ont accès à des images de scans IRM de patients atteints de maladies du neurodéveloppement présentant des mutations sur ces mêmes gènes. Ces images seront réanalysées en utilisant des protocoles standard comme pour le modèle murin. Cela permettra de mieux définir les corrélations entre les phénotypes neuroanatomiques tridimensionnels et les génotypes, et ainsi d'améliorer la stratification de ces maladies, à la fois chez l'homme et la souris.

Il s'agit donc d'un projet de recherche translationnelle allant de l'analyse précise de l'anatomie cérébrale murine à l'identification de nouveaux gènes et nouveaux syndromes neuroanatomiques chez l'homme.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Le fonctionnement de ce projet de thèse bénéficie d'un financement CEFIPRA qui couvre uniquement les consommables, sans rémunération.

- connaissances et compétences requises

Des connaissances théoriques en neurosciences et en biologie moléculaire sont requises, ainsi qu'une première expérience des techniques de base d'analyse tridimensionnelle d'images. Faire preuve d'une grande motivation pour entreprendre une thèse, de bonnes capacités d'analyse et de communication, ainsi que d'une grande rigueur scientifique et technique sont des prérequis.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Titre : Étude des maladies cérébrales par imagerie tridimensionnelle innovante : vers une meilleure définition des corrélations génotype-phénotype par intelligence artificielle

Ce projet de thèse s'intéresse aux maladies cérébrales, en particulier aux troubles neurodéveloppementaux comme la déficience intellectuelle, qui représentent un enjeu majeur de santé publique. Ces maladies sont souvent liées à des anomalies génétiques, mais une grande partie des mutations reste inconnue. L'objectif principal est de mieux comprendre comment ces gènes affectent la structure et le fonctionnement du cerveau. Le projet utilise une nouvelle technologie d'imagerie tridimensionnelle à haute résolution, basée sur la microscopie épiscopique, pour analyser précisément les anomalies neuroanatomiques. Ce processus permettra de mieux définir les corrélations entre les génotypes et les phénotypes, avec l'espoir de mieux stratifier les maladies neurodéveloppementales tant chez la souris que chez l'homme. Cette nouvelle approche tridimensionnelle sera utilisée pour étudier trois gènes candidats associés à la déficience intellectuelle syndromique, en collaboration avec des cliniciens à l'échelle mondiale, pour réanalyser des images IRM de patients. Cette approche innovante ouvrira la voie à de nouvelles découvertes génétiques et à une meilleure compréhension des syndromes neuroanatomiques chez l'homme et la souris, en faisant le lien entre l'anatomie cérébrale et les mutations génétiques.

Title: Study of Brain Diseases Using Innovative 3D Imaging: Towards a Better Definition of Genotype-Phenotype Correlations using Artificial Intelligence

This thesis project focuses on brain diseases, particularly neurodevelopmental disorders like intellectual disability, which represent a major public health challenge. These disorders are often linked to genetic anomalies, but many mutations remain unidentified. The main objective is to better understand how these genes affect brain structure and function, comparing mouse models and human subjects. The project utilizes a new 3D high-resolution imaging technology, based on episcopic microscopy, to precisely analyze neuroanatomical abnormalities. This approach will help define better correlations between genotypes and phenotypes, with the goal of improving the stratification of neurodevelopmental diseases in both mice and humans. The results will be used to study three candidate genes associated with syndromic intellectual disability, in collaboration with clinicians worldwide, to reanalyze MRI images of patients. This innovative approach will pave the way for new genetic discoveries and a better understanding of neuroanatomical syndromes in both humans and mice, linking brain anatomy with genetic mutations.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés : troubles neuro-développementaux, maladies génétiques rares, anomalies cérébrales, microscopie épiscopique à haute résolution, corrélations phénotypes-génotypes, intelligence artificielle