

RESUME

Pendant ma thèse, effectuée dans le laboratoire du Pr J Chelly à l'institut Cochin à Paris entre 1999 et 2003, je me suis intéressée à la fonction du gène *DCX* (*doublecortine*) impliqué dans une maladie génétique sévère, la lissencéphalie de type I. Elle est caractérisée par une désorganisation des couches neuronales dans le cortex, et associée à un retard mental sévère et de l'épilepsie. Afin de mieux comprendre le rôle de ce gène dans la migration neuronale, nous avons recherché et étudié ses partenaires protéiques en utilisant le système double-hybride.

J'ai ensuite rejoint, pour mon premier post-doctorat (2003-2006), le laboratoire du Pr J Parnavelas, à l'University College London à Londres, où je me suis intéressée au rôle des interneurons (neurones inhibiteurs) dans la physiopathologie des lissencéphalies de type I en focalisant sur deux gènes impliqués dans cette pathologie, *DCX* et *ARX* (*Aristaless-related homeobox gene*). Nous avons montré que ces deux gènes jouaient un rôle important aussi bien dans la régulation de la migration des neurones excitateurs que celle des interneurons.

En 2006, j'ai rejoint l'UMR1078 de l'INSERM à Brest dirigée par le Pr Claude Férec où je me suis intéressée à identifier les voies de signalisation, et en particulier les cibles, du facteur de transcription *ARX* en utilisant des techniques d'immunoprécipitation de la chromatine sur puces (ChIP-Chip) et de transcriptome. Nous essayons également de caractériser l'effet de certaines mutations d'*ARX* responsables de retard mental et d'épilepsie sans anomalie cérébrale par l'étude de modèles cellulaires et animaux. Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec des foetopathologistes à Brest et Rouen, nous cherchons à mieux caractériser les anomalies observées dans différentes formes génétiques de lissencéphalie.

Nous espérons ainsi par ces projets apporter une contribution significative à la compréhension du développement cérébral et de certaines pathologies associées. L'étude du rôle d'*ARX*, gène essentiellement exprimé dans les interneurons et impliqué dans un large spectre de phénotypes neurologiques, est certainement importante pour mieux comprendre le rôle des interneurons dans l'apparition de troubles cognitifs et du comportement qui sont retrouvés dans un grand nombre de maladies (retard mental, schizophrénie, troubles bipolaires, autisme). Les connaissances générées par ces projets devraient ainsi aider à améliorer le diagnostic, le traitement et le suivi des patients et répondent à un intérêt grandissant de la communauté scientifique pour l'étude et la compréhension des dysfonctionnements cognitifs.