

STÉPHANE NOSELLI

DROITE OU GAUCHE...

QUAND LE CŒUR BALANCE

Très tôt, Stéphane Noselli a su qu'il voulait être chercheur, et plus particulièrement en génétique.

Mais c'est lors de ses études supérieures à Toulouse qu'il rencontre celle à qui il consacra sa vie : la drosophile. Modèle génétique par excellence, cette petite mouche a tout pour plaire : elle a permis de très nombreuses avancées scientifiques en biologie du développement, pour comprendre le rôle fondamental des gènes, mais aussi en physiologie ou en oncologie¹. « Avec la drosophile, tout est possible » s'enthousiasme Stéphane Noselli. Y compris comprendre pourquoi et comment notre cœur se trouve à gauche !

En 2006, Stéphane Noselli et son équipe de l'Institut de biologie du développement et cancer de Nice identifient, pour la première fois chez la drosophile, un gène conservé chez l'homme, dont la mutation entraîne un *situs inversus*, une anomalie responsable de l'inversion de l'axe droite/gauche et qui chez l'homme entraîne le placement du cœur à droite. Tous les êtres vivants pluricellulaires présentent une asymétrie selon trois axes, l'axe antéro-postérieur, l'axe dorso-ventral et l'axe droite/gauche. « Ces trois axes indiquent les coordonnées spatiales qui permettent aux cellules de s'orienter lors de l'embryogenèse. C'est l'équivalent d'un GPS des cellules », explique Stéphane Noselli. Chez l'homme, l'asymétrie droite/gauche se manifeste sous trois formes : le placement asymétrique de certains organes (le cœur et la rate à gauche, par exemple), des différences de morphologie entre la gauche et la droite dans le cas d'organes bilatéraux (le poumon droit contient trois lobes au lieu de deux pour le poumon gauche) et enfin l'enroulement, toujours dans le même sens, des organes tubulaires comme l'intestin.

TOUS LES ÊTRES VIVANTS PLURICELLULAIRES PRÉSENTENT UNE ASYMÉTRIE SELON TROIS AXES QUI PERMETTENT AUX CELLULES DE S'ORIENTER LORS DE L'EMBRYOGENÈSE. C'EST L'ÉQUIVALENT D'UN GPS DES CELLULES.

Mais chez la drosophile, les choses se compliquent.

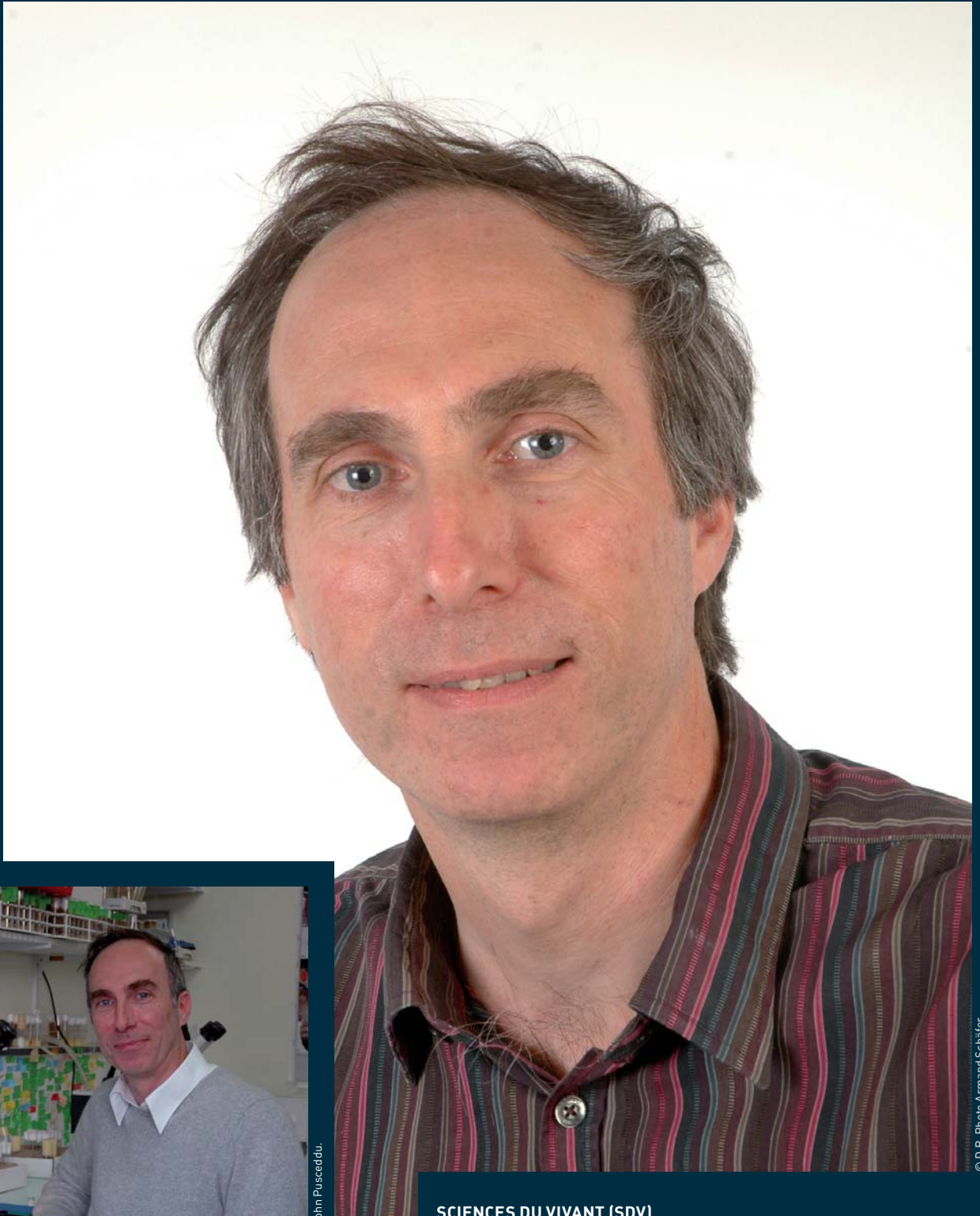
« Bilatéraux et symétriques, les organes de la drosophile ne connaissent pas, du moins en apparence, la distinction droite/gauche. Si bien qu'on a longtemps cru qu'elle ne pouvait pas servir de modèle pour étudier cet axe droite/gauche. Or, nous avons montré le contraire

en nous intéressant à un phénomène particulier, et de prime abord anecdotique, la rotation de la plaque génitale chez les mâles ! poursuit le chercheur. Nous avons en effet découvert que lors de la métamorphose, celle-ci tournait à 360° dans le sens des aiguilles d'une montre, entraînant un enroulement du spermiducte, toujours dans le sens horaire, autour de l'intestin. Nous sommes alors partis du postulat que cette rotation était contrôlée par les mêmes mécanismes qui chez l'homme positionnent le cœur à gauche et contrôlent l'enroulement de l'intestin. Puis nous avons cherché des individus mutants chez lesquels la rotation s'effectuait à l'envers, puis identifié le gène qui en était à l'origine. »

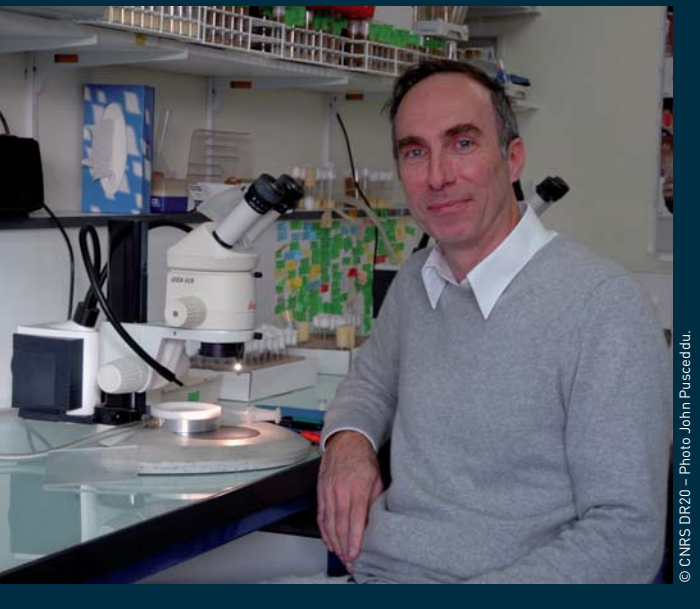
AVEC LA DROSOPHILE, TOUT EST POSSIBLE ! Y COMPRIS COMPRENDRE POURQUOI ET COMMENT NOTRE CŒUR SE TROUVE À GAUCHE !

C'est donc ce type de gène qui chez l'homme, décide de l'emplacement du cœur à gauche et qui serait impliqué dans les nombreuses pathologies associées à des défauts d'asymétrie droite/gauche dans lesquelles les organes internes peuvent être totalement inversés (*situs inversus*), mélangés (hétérotaxie), ou encore non différenciés en droite et gauche (isomérisme). Citons par exemple le syndrome de Kartagener (maladie génétique responsable d'un positionnement à droite du cœur et d'un dysfonctionnement des cils pulmonaires), les maladies cardiaques congénitales, les anomalies de tractus biliaire, les maladies rénales polycystiques ou encore les anomalies de rotation de l'intestin. Une personne sur 5000 à 10000 présenterait une anomalie de ce type et nombre d'avortements spontanés trouvent leur origine dans un défaut d'asymétrie droite/gauche de l'embryon.

Décidément, avec la drosophile, tout est possible ! Et grâce à elle, ce chercheur, aujourd'hui âgé de 45 ans, a eu un parcours exemplaire. Entré au CNRS juste après l'obtention de sa thèse en 1992 à l'université de Toulouse, Stéphane Noselli reçoit la médaille de bronze du CNRS six ans plus tard. Conscient de la nécessité d'une expérience internationale, il effectue, entre 1998 et 2000, un stage sabbatique à l'université de Harvard, stage pendant lequel il mûrit son projet de recherche sur l'asymétrie droite/gauche. À son retour, il s'installe (grâce à une ATIP² CNRS) à l'Institut de biologie du



© D.R. Photo Armand Schäfer.



© CNRS DR20 - Photo John Puseddu.

SCIENCES DU VIVANT (SDV)
 INSTITUT DE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CANCER
 (IBDC)
 CNRS / UNIVERSITÉ DE NICE
 NICE
<http://www.unice.fr/isdbc/>

développement et cancer, à Nice, dont il est désormais le directeur.

Et quand on lui demande quelles sont les qualités requises pour devenir un bon chercheur, il répond : « Il faut être créatif et innovant, suivre son intuition, savoir s'émerveiller de tout et accepter parfois de faire des postulats qui peuvent paraître, au premier

abord, farfelus. » Créativité, intuition et imagination... Finalement le métier de chercheur n'est pas si différent de celui d'artiste !

¹ Les trois lauréats du prix Nobel de médecine 1995 ont découvert les gènes du développement en travaillant sur la drosophile.

² Action thématique et incitative sur programme.