

Promotion IUF 2016
Rapport d'activité (2016-2021)

NOM : BERTRAND

PRÉNOM : Stéphanie

DATE DE NAISSANCE : 23/05/1979

GRADE : Maître de Conférence Classe Normale

DISCIPLINE PRINCIPALE : Sciences de la Vie

CNU : 68

UNIVERSITÉ OU ÉTABLISSEMENT D'APPARTENANCE : Sorbonne Université

UNITÉ DE RECHERCHE D'APPARTENANCE : Laboratoire de Biologie Intégrative des Organismes Marins, BIOM, UMR7232 CNRS/SU

CATÉGORIE : JUNIOR

THÉMATIQUE DE RECHERCHE :

EVOLUTION DU CONTROLE TRANSCRIPTIONNEL ET EPIGENETIQUE DE L'INDUCTION NEURALE CHEZ LES CHORDES A L'ECHELLE DU GENOME

RÉSUMÉ SCIENTIFIQUE À PROPOS DE LA RÉALISATION DU PROJET DE RECHERCHE IUF (2 pages maximum) :

Avancées majeures / Etat d'achèvement / réorientations éventuelles au cours des 5 ans / Perspectives ouvertes par le travail réalisé

L'induction neurale (IN) est la première étape de formation du système nerveux central. Le contrôle moléculaire de ce processus a été largement étudié chez les vertébrés mais aucun schéma général n'émerge. L'objectif du projet était de développer une stratégie originale où des analyses à haut débit en transcriptomique et épigénomique seraient considérées dans un contexte évolutif. Pour cela j'ai utilisé le céphalochordé amphioxus comme modèle et tiré avantage des différents outils développés dans l'équipe précédemment au projet: (i) l'obtention de populations homogènes de cellules ectodermiques (indifférenciées ou engagées dans la voie neurale ou la voie épidermique) ;(ii) la production et l'analyse de données RNA-seq et ATAC-seq.

Les trois axes principaux du projet étaient :

- Définir la logique transcriptionnelle et régulatrice qui sous-tend l'engagement des cellules ectodermiques dans la destinée neurale ou épidermique.
- Reconstruire le réseau de régulation génique (GRN) contrôlant l'induction neurale.
- Tester fonctionnellement le GRN reconstruit.

Au cours de ce projet nous avons généré des données de RNA-seq et ATAC-seq sur des explants ectodermiques produits à partir de la microdissection des micromères d'embryons d'amphioxus au stade 8 cellules en collaboration avec l'équipe de Jose-

Luis Gomez-Skarmeta (CABD, Séville, Espagne). Deux types d'explants ont été utilisés : des explants sauvages formant de l'épiderme, et des explants traités à l'Activine formant du tissu neural. Pour chaque type d'explants, deux stades correspondants au début de l'engagement dans le destin neural et au début de la différenciation neuronale ont été utilisés. L'analyse des données nous a permis de définir *in silico* les GRNs qui sous-tendent la formation de l'épiderme et du tissu neural chez l'amphioxus. Ceux-ci suggèrent que les acteurs de ces processus développementaux sont conservés avec les vertébrés et d'autres bilatériens, même si les signaux en amont sont différents. Nous avons par la suite testé *in vivo* la fonction de facteurs de transcriptions représentant des noeuds de ces GRNs. Les résultats obtenus supportent les conclusions basées sur l'approche *in silico* d'analyse couplée RNA-seq/ATAC-seq. Le seul point que nous n'avons pas développé par rapport au projet initial est la validation des sites de liaison des facteurs de transcription. Les résultats de ces travaux font l'objet d'une publication en cours (révision envoyée prochainement à Mol. Biol. Evol.).

Le pipeline d'analyse développé dans le cadre du projet sera utilisé par la suite pour analyser les GRNs contrôlés par différentes voies de signalisation au cours de l'embryogenèse chez l'amphioxus. De plus, pour améliorer notre compréhension de l'induction neurale chez ce modèle, nous développons actuellement une approche scRNA-seq multi-stades pour définir les trajectoires transcriptionnelles des cellules ectodermiques (ANR NEUCECHO ANR-19-CE13-0011-01, portée par H. Escriva, en collaboration avec les équipes de A. Sebe-Pedros et M. Irimia, CRG, Barcelone, Espagne).

Au cours de ce projet, dans le cadre plus large des recherches menées dans l'équipe et avec plusieurs collaborateurs, nous avons participé à des études visant à développer de nouveaux outils pour le modèle amphioxus, notamment la publication du génome et de données épigénomiques de l'espèce européenne (Marletaz, Firbas et al. 2018), et la publication d'une ontologie (Bertrand, Carvalho et al. 2021).

De même, nous avons utilisés les données générées et l'expertise acquise au cours du projet pour développer un axe visant à comprendre l'évolution non pas de la formation du système nerveux, mais des muscles de la tête des vertébrés (Aldea, Subirana et al. 2019). Cet axe de recherche sera par la suite développé dans le cadre d'une ANR dont je suis porteuse qui débutera en avril 2022 (ANR-21-CE13-0034-01), en collaboration avec l'équipe de S. Mazan (BIOM, Banyuls sur Mer, France).

PRODUCTION SCIENTIFIQUE DE LA PÉRIODE 2016-2021 :

Publications scientifiques :

2021

- **Bertrand S**, Carvalho JE, Dauga D, Matentzoglou N, Daric V, Yu JK, Schubert M, Escrivá H. The Ontology of the Amphioxus Anatomy and Life Cycle (AMPHX). *Front Cell Dev Biol.* 2021 Apr 26;9:668025.
- Caccavale F, Annona G, Subirana L, Escriva H, **Bertrand S**, D'Aniello S. Crosstalk between nitric oxide and retinoic acid pathways is essential for amphioxus pharynx development. *Elife.* 2021 Aug 25;10:e58295.
- Picard MAL, Vicoso B, **Bertrand S**, Escriva H. Diversity of Modes of Reproduction and Sex Determination Systems in Invertebrates, and the Putative Contribution of Genetic Conflict. *Genes* (Basel). 2021 Jul 27;12(8):1136.
- The emergence of the brain non-CpG methylation system in vertebrates. de Mendoza A, Poppe D, Buckberry S, Pflueger J, Albertin CB, Daish T, **Bertrand S**, de la Calle-Mustienes E, Gómez-Skarmeta JL, Nery JR, Ecker JR, Baer B, Ragsdale

CW, Grützner F, Escriva H, Venkatesh B, Bogdanovic O, Lister R. *Nat Ecol Evol*. 2021 Mar;5(3):369-378

2020

- Subirana L, Farstey V, **Bertrand S**, Escriva H. Asymmetron lucayanum: How many species are valid? *PLoS One*. 2020 Mar 4;15(3):e0229119.
- Magri MS, Jiménez-Gancedo S, **Bertrand S**, Madgwick A, Escrivà H, Lemaire P, Gómez-Skarmeta JL. Assaying Chromatin Accessibility Using ATAC-Seq in Invertebrate Chordate Embryos. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jan 24;7:372
- Le Petillon Y, **Bertrand S**, Escrivà H. Spawning Induction and Embryo Micromanipulation Protocols in the Amphioxus *Branchiostoma lanceolatum*. *Methods Mol Biol*. 2020;2047:347-359

2019

- Pinzón N, **Bertrand S**, Subirana L, Busseau I, Escrivà H, Seitz H. Functional lability of RNA-dependent RNA polymerases in animals. *PLoS Genet*. 2019 Feb 19;15(2):e1007915.
- Aldea D, Subirana L, Keime C, Meister L, Maeso I, Marcellini S, Gomez-Skarmeta JL, **Bertrand S***, Escriva H*. Genetic regulation of amphioxus somitogenesis informs the evolution of the vertebrate head mesoderm. *Nat Ecol Evol*. 2019 Aug;3(8):1233-1240.

*co-corresponding

2018

- Marlétaz F, Firbas PN, Maeso I, Tena JJ, Bogdanovic O, Perry M, Wyatt CDR, de la Calle-Mustienes E, **Bertrand S**, Burguera D, Acemel RD, van Heeringen SJ, Naranjo S, Herrera-Ubeda C, Skvortsova K, Jimenez-Gancedo S, Aldea D, Marquez Y, Buono L, Kozmikova I, Permanyer J, Louis A, Albuixech-Crespo B, Le Petillon Y, Leon A, Subirana L, Balwierz PJ, Duckett PE, Farahani E, Aury JM, Mangenot S, Wincker P, Albalat R, Benito-Gutiérrez É, Cañestro C, Castro F, D'Aniello S, Ferrier DEK, Huang S, Laudet V, Marais GAB, Pontarotti P, Schubert M, Seitz H, Somorjai I, Takahashi T, Mirabeau O, Xu A, Yu JK, Carninci P, Martinez-Morales JR, Crollius HR, Kozmik Z, Weirauch MT, Garcia-Fernández J, Lister R, Lenhard B, Holland PWH, Escriva H, Gómez-Skarmeta JL, Irimia M. Amphioxus functional genomics and the origins of vertebrate gene regulation. *Nature*. 2018 Dec;564(7734):64-70.

2017

- Yong LW, **Bertrand S**, Yu JK, Escriva H, Holland ND. Conservation of BMP2/4 expression patterns within the clade Branchiostoma (amphioxus): Resolving interspecific discrepancies. *Gene Expr Patterns*. 2017 Nov;25-26:71-75.
- Le Petillon Y, Luxardi G, Scerbo P, Cibois M, Leon A, Subirana L, Irimia M, Kodjabachian L, Escriva H*, **Bertrand S***. Nodal/Activin Pathway is a Conserved Neural Induction Signal in Chordates. *Nat Ecol Evol*. 2017 Aug;1(8):1192-1200. *co-corresponding
- **Bertrand S**, Le Petillon Y, Somorjai IML, Escriva H. Developmental cell-cell communication pathways in the cephalochordate amphioxus: actors and functions. *Int J Dev Biol*. 2017;61(10-11-12):697-722.

2016

- Acemel RD, Tena JJ, Irastorza-Azcarate I, Marlétaz F, Gómez-Marín C, de la Calle-Mustienes E, **Bertrand S**, Diaz SG, Aldea D, Aury JM, Mangenot S, Holland

PW, Devos DP, Maeso I, Escrivá H, Gómez-Skarmeta JL. A single three-dimensional chromatin compartment in amphioxus indicates a stepwise evolution of vertebrate Hox bimodal regulation. *Nat Genet.* 2016 Mar;48(3):336-41.

Communications orales invitées :

- Concepcion, Chili, décembre 2018: " Evolution of neural induction: a conserved stemness releasing mechanism?"
- EVODECE, Banyuls sur Mer, janvier 2018 : "Nodal as a conserved neural inducer in chordates".
- Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, 15 septembre 2017 : " FGF signalling pathway: from evolution to cancer ".
- Journées André Picard mars 2017, Banyuls sur Mer: "Nodal as a conserved neural inducer in chordates".
- Concepcion, Chili, décembre 2016: "Nodal as a conserved neural inducer in chordates".
- Amphioxus satellite meeting, Uppsala (Suède), juillet 2016: "Nodal as a conserved neural inducer in chordates".
- Minisymposium in Developmental Biology Around the award of two "Doctor Honoris Causa (DHC) 2016 Sorbonne Universités - Université Pierre et Marie Curie", Paris, 11 octobre 2016: "Nodal and neural induction in chordates".

Ouvrages

- D'aniello S, **Bertrand S.** Cephalochordates. Handbook of Marine Model Organisms in Experimental Biology: Established and Emerging. Boutet A & Schierwater B. (Eds.). 2021. CRC Press.

ENCADREMENT DOCTORAL (Direction de thèses) :

- Luis Anthony Leon Florian, Ecole Doctorale "Complexité du Vivant" (Nov 2014-Nov 2018, co-direction 50% avec Hector Escriva).
- Lydvina Meister, Ecole Doctorale "Complexité du Vivant" (Oct 2017-Oct 2021, co-direction 50% avec Hector Escriva).
- Anaël Soubigou, Ecole Doctorale "Complexité du Vivant" (Oct 2020-, co-direction 50% avec Hector Escriva).

AUTRES AVANCÉES SIGNIFICATIVES AU COURS DE LA PÉRIODE :

PRIX ET DISTINCTIONS SCIENTIFIQUES OBTENUS AU COURS DE LA PÉRIODE (indiquer les dates) :

AUTRES OBSERVATIONS :

Je suis depuis 2018 co-responsable de l'équipe de recherche « Evolution et Développement des Chordés » avec H. Escriva.

Acceptez-vous la mise en ligne de ce document sur le site internet de l'IUF : OUI