

Génétique et physiologie cellulaire

M^{me} Christine PETIT, professeur

ENSEIGNEMENT

Cette année le cours n'a pas eu lieu.

ACTIVITÉ DE RECHERCHE DU LABORATOIRE (2010-2011)

Les avancées les plus significatives réalisées au cours de l'année 2010-2011 ont porté sur :

1. le rôle essentiel, d'abord de synaptotagmines, puis de l'otoférine, dans l'exocytose des vésicules synaptiques par la cellule ciliée interne au cours de sa maturation ;
2. l'identification d'une mutation du gène de l'otoférine dans une neuropathie auditive familiale thermo-sensible ;
3. une transition morphologique de la région apicale des cellules ciliées externes au cours du développement de la cochlée ;
4. la mise en évidence d'un complexe protéique ternaire (cadhérine-23, harmonine-b, myosine VIIa) associé au lien apical des stéréocils (*tip-link*) et l'interaction de ce complexe avec les phospholipides membranaires ;
5. l'identification et la caractérisation d'une nouvelle protéine impliquée dans le transport des connexines dans la cellule, la consortine ;
6. la caractérisation du rôle de la protéine sans, impliquée dans une forme génétique du syndrome de Usher de type I, dans le complexe moléculaire associé au lien apical des stéréocils (*tip-link*) ;
7. la caractérisation du rôle de la stéréociline dans le contact entre les stéréocils des cellules ciliées externes et la membrane tectoriale, ainsi que comme composant des liens entre stéréocils (*top connectors*) ;
8. la validation, pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Usher, d'une stratégie de séquençage exhaustif des exons codants de tous les gènes impliqués.

Rôles respectifs des synaptotagmines et de l'otoférine dans l'exocytose synaptique de la cellule ciliée interne au cours de sa maturation

(Voir Beurg *et al.*, *J. Neurosci.*, 2010)

Avant l'âge d'apparition de l'audition, à environ 12 jours post-nataux chez la souris, l'exocytose synaptique des cellules ciliées internes immatures est déclenchée par des potentiels d'action survenant spontanément dans ces cellules. Par la suite, l'activité synaptique de ces cellules ne dépend plus que de variations graduelles du potentiel électrique de membrane. Elle se caractérise par une efficacité plus grande des ions Ca^{2+} dans l'exocytose, ainsi que par une synchronisation accrue de la libération du neurotransmetteur à partir de plusieurs vésicules. Cependant, on ignore encore les acteurs moléculaires de cette transition. L'étude de l'exocytose synaptique des cellules ciliées internes chez diverses souris mutantes déficientes pour une synaptotagmine (1, 2, ou 7) ou pour l'otoférine a montré que cette dernière ne devient indispensable à l'exocytose qu'à partir du quatrième jour de vie post-natale. Auparavant, on suspecte l'implication de synaptotagmines, mais aucune des synaptotagmines 1, 2 ou 7 ne s'est avérée à elle seule indispensable à l'exocytose dans ces cellules. En revanche, un rôle essentiel de la synaptotagmine 1 dans la persistance de l'exocytose synaptique en cas de stimulation répétitive a été révélé par l'analyse des souriceaux mutants dépourvus de cette isoforme. La disparition des synaptotagmines 1 et 2 (les « senseurs » calciques les plus souvent impliqués dans les synapses du système nerveux central) dans les cellules ciliées internes après l'âge d'apparition de l'audition, exclut cependant la possibilité que ces isoformes puissent jouer un rôle dans l'exocytose synaptique des cellules ciliées matures.

Identification d'une mutation du gène de l'otoférine (OTOF) dans une neuropathie auditive familiale thermo-sensible

(Voir Marlin *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, 2010)

Les neuropathies auditives se caractérisent cliniquement par l'élévation du seuil d'apparition des potentiels évoqués auditifs (PEA), et la préservation des otoémissions acoustiques témoignant du bon fonctionnement des cellules ciliées externes. L'existence d'une surdité transitoire, sévère ou profonde, déclenchée par la fièvre et répondant à ces critères, chez trois enfants issus de parents consanguins, a permis d'incriminer le gène *OTOF* grâce à une étude de la ségrégation de marqueurs polymorphes de l'ADN dans cette famille, suivie du séquençage des 48 exons de ce gène chez les individus cliniquement atteints. Une mutation supprimant un acide aminé dans la séquence de la protéine a été identifiée, à l'état homozygote, chez les enfants atteints. Une étude biochimique et fonctionnelle de l'otoférine porteuse de cette mutation, *in vitro* et dans un modèle murin, reste à faire.

Transition morphologique de la région apicale des cellules ciliées externes au cours du développement de la cochlée

(Voir Etourney *et al.*, *Development.*, 2010)

Les cellules épithéliales acquièrent des formes diverses, en rapport avec leurs fonctions, diverses elles aussi. La cochlée comporte un contingent de cellules sensorielles auditives, les cellules ciliées internes, qui transforment le son en signaux

électriques transmis au nerf auditif. Avant même cette étape, le son est prétraité par un autre contingent de cellules cochléaires, les cellules ciliées externes, qui amplifient la stimulation mécanique de l'épithélium sensoriel. En abaissant considérablement le seuil de sensibilité auditive, cette étape d'amplification rend compte de l'aptitude du système auditif des mammifères à détecter des sons dont l'énergie est à peine dix fois supérieure à celle du bruit thermique. Tandis que la transduction mécano-électrique s'effectue dans une structure apicale des cellules sensorielles, la touffe ciliaire, l'amplification, selon l'hypothèse la plus communément admise, est due à la motilité des parois latérales du corps cellulaire des cellules ciliées externes.

Nous avons découvert et caractérisé une transition de forme de la région apicale des cellules ciliées externes, qui survient au cours des premiers jours du développement postnatal de la cochlée (entre 4 et 8 jours de vie) chez la souris. Il s'agit du passage d'un contour cellulaire uniformément convexe à un contour comportant une partie non-convexe, qu'accompagne la formation de lobes situés de part et d'autre. Grâce à l'étude de souris mutantes chez lesquelles la touffe ciliaire est fragmentée ou bien les stéréocils sont de taille anormale, nous avons montré que cette transition de forme est dépendante de l'intégrité de la touffe ciliaire. De plus, l'apparition concomitante d'une distribution polarisée de certaines protéines qui se lient à l'actine, dont les myosines II et la myosine VIIa, suggère fortement l'existence de mécanismes actifs impliquant des remaniements du cytosquelette sous l'effet de tensions internes. Ces redistributions moléculaires contemporaines de la transition de forme du pourtour apical des cellules ciliées externes n'ont pas lieu chez les souris mutantes dont la touffe ciliaire présente des défauts de morphogenèse. La présence de la myosine VIIa et l'exclusion des myosines II des régions lobulaires sont en accord avec la loi de Laplace, et indiquent qu'à la baisse de la tension membranaire en rapport avec l'absence des myosines II est couplée une augmentation de la pression transmembranaire qu'exercerait la myosine VIIa. Ce remodelage circonferentiel des cellules ciliées externes apparaît en même temps que la structuration des parois latérales de ces cellules en un compartiment sous-membranaire permettant la propagation des forces de l'électromotilité. Ces résultats nous amènent à conclure que la transition morphologique découverte joue vraisemblablement un rôle essentiel dans la transmission des forces apico-basales de l'électromotilité des cellules ciliées externes à la touffe ciliaire de ces cellules en créant les conditions d'un couplage mécanique optimal entre les deux structures.

Mise en évidence d'un complexe protéique ternaire (cadhérine-23, harmonine-b, myosine VIIa) associé au lien apical des stéréocils

(Voir Bahloul *et al.*, *Hum Mol Genet*, 2010)

La cadhérine-23 est un composant des liens latéraux transitoires qui unissent les stéréocils de la touffe ciliaire des cellules sensorielles de l'oreille immature, et également des liens interstéréociliaires apicaux dans les cellules sensorielles matures. Ces derniers jouent un rôle essentiel dans la transduction mécano-électrique qu'effectuent les cellules sensorielles stimulées par un son. Nous avons montré, par des techniques de biochimie, que la cadhérine-23 interagit avec une forte affinité avec la région N-terminale de l'harmonine, et qu'elle se lie également à la queue de la myosine VIIa *in vitro*. Nous avons également montré que ces trois protéines peuvent former un complexe ternaire. Ceci suggère que la myosine VIIa exerce une

tension sur les liens interstéréociliaires *in vivo*. Enfin, nous avons montré, en utilisant des liposomes, que ces trois protéines interagissent avec des phospholipides. En particulier, l'harmonine et la région cytoplasmique de la cadhérine-23 se lient spécifiquement au phosphatidyl-inositol 4,5-diphosphate (PIP2), que l'on détecte en particulier dans la membrane des stéréocils.

Caractérisation d'une nouvelle protéine impliquée dans le transport des connexines dans la cellule, la consortine

(Voir del Castillo *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 2010)

L'adressage à la membrane plasmique de nombreuses protéines transmembranaires nécessite, pense-t-on, leur reconnaissance par d'autres protéines qui interagissent avec les protéines adaptatrices impliquées dans le transport antérograde à l'extrémité distale de l'appareil de Golgi. Par la technique de « double-hybride » chez la levure, nous avons identifié une nouvelle protéine intégrale de membrane, la consortine, comme un partenaire de liaison des connexines, les protéines constitutives des jonctions intercellulaires communicantes. La consortine est présente dans le réseau trans-golgien, dans des organelles tubulo-vésiculaires de transport, et à la membrane plasmique. Nous avons montré qu'elle interagit directement avec les protéines adaptatrices GGA1 et GGA2 du réseau trans-golgien, et que cette interaction est nécessaire à l'adressage de différentes connexines à la membrane plasmique. L'inhibition de la synthèse de consortine par la technique « d'interférence ARN » dans des cellules HeLa entraîne l'accumulation intracellulaire de ces connexines, qui ne sont plus adressées à la membrane plasmique, tandis qu'une déplétion partielle de ces cellules en consortine ralentit la dégradation intracellulaire des plaques jonctionnelles.

Caractérisation du rôle de la protéine Sans dans le complexe moléculaire associé au lien apical des stéréocils (*tip-link*)

(Caberlotto *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2011)

L'ouverture des canaux de la transduction mécano-électrique des cellules sensorielles auditives est contrôlée par les liens apicaux des stéréocils (*tip-links*). Ces liens sont constitués de cadhérine-23 et protocadhérine-15, qui sont codées par les gènes responsables des formes USH1D et USH1F du syndrome de Usher de type 1. Nous avons montré que la protéine codée par le gène USH1G, Sans, qui est vraisemblablement une protéine d'échafaudage, interagit *in vitro* avec les domaines cytoplasmiques de la cadhérine-23 et de la protocadhérine-15, et n'est plus présente dans la touffe ciliaire de souris mutantes dépourvues de l'une ou l'autre de ces cadhérines, ce qui valide ces interactions *in vivo*. Grâce à l'étude morphologique et électrophysiologique de souris mutantes conditionnelles qui perdent la protéine Sans dans les cellules ciliées après la période de maturation de la touffe ciliaire, nous avons pu montrer que la protéine Sans est un constituant du complexe moléculaire associé au lien apical (*tip-link*), dont elle conditionne le maintien dans les cellules matures. Chez ces souris mutantes, les stéréocils des petite et moyenne rangées régressent jusqu'à presque disparaître, ce qui suggère que la machinerie de transduction mécano-électrique, qui est contrôlée par le lien apical, exerce un rôle activateur sur la polymérisation des filaments d'actine au sommet des stéréocils de ces deux rangées.

Caractérisation du rôle de la stéréociline dans le contact entre les stéréocils des cellules ciliées externes et la membrane tectoriale, ainsi que comme composant des liens entre stéréocils (*top connectors*)

(Voir Verpy *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 2011)

La stéréociline est la protéine défectueuse dans la forme de surdité récessive DFNB16. Nous avons  tudi e la distribution de cette protéine chez la souris au cours de la maturation des cellules sensorielles de l'oreille et dans l'oreille mature, par immunofluorescence et en microscopie électronique. La stéréociline est associé à deux structures particulières de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes matures : d'une part les liens interstéréociliaires latéraux (*top connectors*) qui unissent les régions apicales des stéréocils adjacents, et d'autre part les attaches des stéréocils de la grande rangée à la membrane tectoriale sus-jacente. Chez les souris mutantes dépourvues de stéréociline, les liens interstéréociliaires latéraux ne se forment pas et la cohésion de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes se d eteriore après 10 jours de vie. Par ailleurs, ces souris ont perdu l'empreinte normalement laissée par les stéréocils les plus grands à la face inférieure de la membrane tectoriale, en accord avec la perte des liens d'ancrage à cette membrane.   partir de deux semaines de vie, les liens interstéréociliaires apicaux (*tip-links*) disparaissent progressivement et une surdité sévère s'installe.

Validation, pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Usher, d'une stratégie de séquençage exhaustif des exons codants de tous les gènes impliqu es

(Voir Bonnet *et al.*, *Orphanet J. Rare Dis.*, 2011)

  ce jour, 9 gènes ont été identifi es pour les trois formes cliniques du syndrome de Usher : USH1, USH2, USH3. Les stratégies actuelles de diagnostic moléculaire de ce syndrome utilisent des puces diagnostiques qui intègrent les mutations déjà identifiées. Nous avons s equenc e, par la méthode de Sanger, les 366 exons codants et régions introniques flanquantes correspondant à ces 9 gènes, chez 54 individus atteints du syndrome de Usher (27 USH1, 21 USH2 et 6 USH3). Des mutations bi-alléliques ont été trouvées chez 39 patients (72 %) et des mutations mono-alléliques chez 10 patients supplémentaires (18,5 %). Chez 7 patients (13 %), en plus des mutations bi-alléliques dans un de ces gènes, des mutations présumées pathogènes ont été détectées dans un autre gène. Surtout, les autres méthodes de diagnostic moléculaire actuellement en usage n'auraient d etect e que 30 des 81 mutations identifiées par notre étude, dont 39 (48 %) n'avaient pas été décrites précédemment. Cette stratégie de séquençage complet, chez tout individu atteint de la maladie, des exons codants de tous les gènes impliqu es jusqu'à présent, représente donc une amélioration certaine de l'efficacité du diagnostic moléculaire de cette maladie, ce qui est d'une grande importance dans la perspective d'une thérapie génique.

PUBLICATIONS

Bonnet *et al.*, *Orphanet J. Rare Dis.*, 2011 : Bonnet C., Grati M., Marlin S., Levilliers J., Hardelin J.-P., Parodi M., Niasme-Grare M., Zelenika D., D  l  pine M., Feldmann D., Jonard L., El-Amraoui A., Weil D., Delobel B., Vincent C., Dollfus H., Eliot M.M., David A., Calais C., Vigneron J., Montaut B., Bonneau D., Dubin J., Thauvin C., Duvillard A., Francannet C., Mom T., Lacombe D., Duriez F., Drouin-Garraud V., Thuillier-Obstoy M.-F., Sigaudy S., Frances A.-M., Collignon P., Challe G., Couderc R., Lathrop M., Sahel J.-A., Weissenbach J., Petit C., Denoyelle F. « Complete exon sequencing of all known Usher syndrome genes greatly improves molecular diagnosis », *Orphanet J. Rare Dis.*, 6, 2011, 21-39.

Caberlotto *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2011 : Caberlotto E., Michel V., Foucher I., Bahloul A., Goodyear R.J., Pepermans E., Michalski N., Perfettini I., Alegria-Prevot O., Chardenoux S., Do Cruzeiro M., Hardelin J.-P., Richardson G.P., Avan P., Weil D., Petit C., « Usher type 1G protein sans is a critical component of the tip-link complex, a structure controlling actin polymerization in stereocilia », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 2011, 5825-5830.

Caberlotto E., Michel V., Boutet de Monvel J., Petit C., « Coupling of the mechanotransduction machinery and F-actin polymerization in the cochlear hair bundles », *BioArchitecture*, 1, 2011, 1-6.

Reisinger E., Breese C., Neef J., Nair R., Reuter K., Bulankina A., Nouvian R., Koch M., Buckers J., Kastrup L., Roux I., Petit C., Hell S.W., Brose N., Rhee J.S., Kugler S., Brigande J.V., Moser T. « Probing the functional equivalence of otoferlin and synaptotagmin 1 in exocytosis », *J. Neurosci.*, 31, 2011, 4886-4895.

Richardson G.P., Boutet de Monvel J., Petit C., « How the genetics of deafness illuminates auditory physiology », *Annu. Rev. Physiol.*, 73, 2011, 311-334.

Safieddine S., El-Amraoui A., Petit C., « The auditory hair cell ribbon synapse: from assembly to function », *Annu. Rev. Neurosci.*, 2011, sous presse.

Verpy *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 2011 : Verpy E., Leibovici M., Michalski N., Goodyear R., Houdon C., Weil D., Richardson G., Petit C., « Stereocilin connects outer-hair-cell stereocilia to one another and to the tectorial membrane », *J. Comp. Neurol.*, 519, 2011, 194-210.

Avan P., Petit C., « Top connectors of the hair bundle are required for waveform distortion and suppression masking but not cochlear amplification », *Hear Res.*, 266, 2010, 3-4.

Bahloul *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 2010 : Bahloul A., Michel V., Hardelin J.-P., Nouaille S., Hoos S., Houdusse A., England P., Petit C., « Cadherin-23, myosin VIIa and harmonin, encoded by Usher syndrome type I genes, form a ternary complex and interact with membrane phospholipids », *Hum. Mol. Genet.*, 19, 2010, 3557-3565.

Beurg *et al.*, *J. Neurosci.*, 2010 : Beurg M., Michalski N., Safieddine S., Bouleau Y., Schneggenburger R., Chapman E.R., Petit C., Dulon D., « Control of exocytosis by synaptotagmins and otoferlin in auditory hair cells », *J. Neurosci.*, 30, 2010, 13281-13290.

Boutet de Monvel J., Petit C., « Wrapping up stereocilia rootlets », *Cell*, 141, 2010, 748-750.

del Castillo *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, 2010 : del Castillo F.J., Cohen-Salmon M., Charollais A., Caille D., Lampe P., Chavrier P., Meda P., Petit C., « Consortin, a trans-Golgi network cargo receptor for the plasma membrane targeting and recycling of connexins », *Hum. Mol. Genet.*, 19, 2010, 262-275.

El-Amraoui A., Petit C. « Cadherins as targets for genetic diseases », *Cold Spring Harb Perspect. Biol.*, 2, 2010, a003095 / 387-406.

El-Amraoui A., Petit C., « Th  rapie cellulaire dans l'oreille interne – Nouveaux d  veloppements et perspectives », *Med. Sci. (Paris)*, 26, 2010, 981-985.

Etournay *et al.*, *Development*, 2010 : Etournay R., Lepelletier L., Boutet de Monvel J., Michel V., Cayet N., Leibovici M., Weil D., Foucher I., Hardelin J.-P., Petit C. « Cochlear outer hair cells undergo an apical circumference remodeling constrained by the hair bundle shape », *Development*, 137, 2010, 1373-1383.

Marlin *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010 : Marlin S., Feldmann D., Nguyen Y., Rouillon I., Loundon N., Jonard L., Bonnet C., Couderc R., Garabedian E.N., Petit C., Denoyelle F., « Temperature-sensitive auditory neuropathy associated with an otoferlin mutation: Deafening fever! », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 394, 2010, 737-742.

Wang D.Y., Wang Y.C., Weil D., Zhao Y.L., Rao S.Q., Zong L., Ji Y.B., Liu Q., Li J.Q., Yang H.M., Shen Y., Benedict-Alderfer C., Zheng Q.Y., Petit C., Wang Q.J., « Screening mutations of *OTOF* gene in Chinese patients with auditory neuropathy, including a familial case of temperature-sensitive auditory neuropathy », *BMC Med. Genet.*, 11, 2010, 79.

SÉMINAIRES ET CONFÉRENCES SUR INVITATION

Académie des Sciences, Cercle des Industriels, Paris, février 2011, « Audition et surdité : avanc es récentes et défis à relever ».

Institut Pasteur, Paris, mai 2011, « Surdité : causes, mécanismes, nouvelles approches thérapeutiques ».

Collège de France, inauguration du *Center for Interdisciplinary Research (CIRB)*, mai 2011, « The hair bundle: how does it generate the dazzling properties of auditory perception? ».

Journées de Biologie cellulaire du Grand Campus, université Paris-XI, Orsay, mai, 2011, « La touffe ciliaire des cellules sensorielles auditives, antenne de réception du son : que nous apprend la génétique ? ».

International Society of Translational Medicine (ISTM), Beijing, Chine, mai 2011, « Advances on human hereditary sensorineural deafness ».

Medical Research Council (MRC), Edinburgh, juin 2011, « How does the hair bundle process sound? The ongoing dialogue between genetics of deafness and hearing physiology ».

Académie des Sciences, EIST, Paris, juin 2011, « Le traitement des signaux acoustiques ».

Assises de Génétique Humaine et Médicale, Strasbourg, 29 janvier 2010, « Des gènes impliqués dans la surdité humaine à la physiologie et physiopathologie moléculaires de la cochlée » (Unravelling molecular auditory physiology and pathophysiology through genes underlying human deafness).

From Auditory Neuropathies to appropriate intervention and exploration, atelier,  cole de Médecine, Clermont-Ferrand, 12 mars 2010, « Genetic bases, molecular mechanisms ».

Institut Jacques Monod, Paris, 16 mars 2010, « Formation et fonctionnement de la cellule sensorielle auditive : des gènes de surdité aux mécanismes de traitement des signaux acoustiques ».

Rockefeller University, *Friday Series Lecture*, 30 avril 2010, « Understanding hearing mechanisms: advances rooted in the genetic approach ».

Center for Integrative Genomics (CIG), Symposium *Sensing the environment*, Lausanne, 16-17 juin 2010, « From deafness genes to sound processing by the hair bundle ».

Conf rence internationale, *Sensory Transduction, the Gateway to Perception: Mechanisms and Pathology*, Titisee, Schwarzwald, Allemagne, 14 octobre 2010, « Genetics and molecular physiology of sound processing in the hair bundle ».

National Institute on Deafness & Other Communication Disorders (NIH), Bethesda,  tats-Unis, 2 novembre 2010, « Understanding hearing mechanisms: advances rooted in the genetic approach ».

40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, États-Unis, 14 novembre 2010, Fred Kavli lecture, « Understanding sound processing in the auditory system: Advances rooted in the genetic approach ».

Seoul National University College of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, Seoul, Corée, 25 novembre 2010, « Hereditary deafness in humans: from genes to pathogenesis ».

Institut Pasteur Korea, Seoul, Corée, 26 novembre 2010, « Understanding sound processing in the auditory system: Advances rooted in the genetic approach ».

Hong Kong University of Science & Technology, Biochemistry and Cell Biology Section, Division of Life Science, Hong Kong, 29 novembre 2010, « Understanding hearing molecular mechanisms: Advances rooted in hereditary deafness », IAS distinguished lecture.

ORGANISATION DE SYMPOSIA ET COLLOQUES

Conférence internationale, *Sensory Transduction, the Gateway to Perception: Mechanisms and Pathology*, Titisee, Schwarzwald, Allemagne, 13-17 octobre 2010.

CONFÉRENCES « GRAND PUBLIC »

La Semaine du Son, Palais de la Découverte, Paris, 12 janvier 2010, « Ces atteintes auditives liées au bruit que l'on pensait temporaires : Des gènes de susceptibilité / résistance aux traumatismes sonores ? ».

Colloque, Fondation Jacques Chirac, *Handicap visuel, Handicap auditif... innovations*, Assemblée Nationale, Paris, 1^{er} février 2010, « Surdité héréditaire : gènes, pathogénie, traitement ».

For Women In Science, L'Oréal, Institut Pasteur, Paris, 1^{er} mars 2010, « How to establish a multidisciplinary network ».

PROGRAMME EUROPÉEN

FP7 EEC « TREATRUSH : *Fighting blindness of Usher syndrome: diagnosis, pathogenesis and retinal treatment* » (2010-242013), coordinatrice scientifique (10 laboratoires : France, Allemagne, Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas, Suisse, États-Unis).

Professeurs invités

Marc Tessier-Lavigne, « Development, degeneration and regeneration of neuronal circuits », mars-avril 2010.

Carla Shatz, « Dynamic interplay between Nature and Nurture in Brain wiring », mai 2011.

Soutenance de thèse

Élisa Carberlotto : juin 2011, 2011, université Paris VII.