

## Sarah Hughes - Résumé vulgarisé

« Contrôler le message » : Comment l'ARN messenger dérivé de gènes liés au trouble du spectre autistique affecte le développement du cerveau.

SMARCB1 est l'un des nombreux gènes associés aux troubles du spectre autistique. Cependant, nous n'avons actuellement aucune idée du rôle précis de SMARCB1 dans le développement normal du cerveau. C'est important, car les patients atteints de troubles du spectre autistique subissent des changements subtils dans la structure de leur cerveau. Au fur et à mesure que nous grandissons, nos cerveaux se forment en ajoutant diverses cellules comme des neurones dérivés de cellules souches neuronales (CSN). Ce processus est anormal chez les patients qui ont hérité de mutations dans les gènes de risque de trouble du spectre autistique. Ainsi, nous testerons une théorie selon laquelle les changements dans la fonction des gènes associés au trouble du spectre autistique affectent la croissance ou la fonction des CSN, conduisent à une modification de la formation du schéma normal des neurones dans le cerveau et affectent ainsi la cognition.

Nos gènes sont codés dans notre ADN. Dans les cellules, l'ADN est normalement enveloppé dans diverses protéines pour former la chromatine. Ces protéines modifient la disponibilité locale de l'ADN de telle sorte qu'un gène peut être fonctionnellement activé ou désactivé. L'activation d'un gène implique de faire une copie de l'ADN du gène sous forme d'ARN messenger (ARNm) qui fournit des instructions à la cellule pour fabriquer des protéines. Notre étude se concentre sur les gènes dont on sait qu'ils sont associés aux troubles du spectre autistique et codant pour les protéines de remodelage de la chromatine qui modifient l'interaction entre l'ADN et les protéines. Ces protéines sont nécessaires pour s'assurer que le type de cellule approprié (comme une CSN) active ou désactive des gènes critiques au bon moment du développement. Ces modifications de l'activité des gènes sont essentielles au développement normal de tous les tissus, y compris le cerveau. Actuellement, le rôle spécifique des gènes de remodelage de la chromatine au cours du développement cérébral n'est pas très bien compris.

Ce projet se concentre spécifiquement sur un gène de remodelage de la chromatine appelé SMARCB1, qui code une protéine qui, en combinaison avec plusieurs autres, régule les gènes codés dans notre ADN. Cependant, il est très difficile d'étudier ces protéines chez des animaux de laboratoire complexes comme les rats ou les souris. Ainsi, nous allons utiliser un animal de laboratoire beaucoup plus simple, la drosophile ou mouche des fruits ou mouche du vinaigre. Cela est possible, car les drosophiles ont un gène équivalent à SMARCB1 appelé *Snr1*. Nous avons confirmé que, comme le SMARCB1 humain, le *Snr1* de la mouche est nécessaire pour une croissance cellulaire appropriée et la différenciation des CSN dans le cerveau en développement. Fait intéressant, nous trouvons également qu'un groupe de protéines interagit avec l'ARNm de *Snr1* affectant si la protéine *Snr1* est fabriquée ou non. Ce type de régulation cellulaire de la protéine *Snr1* dans les CSN dans le cerveau en développement est une nouvelle théorie et n'a pas été étudiée auparavant.

L'avantage d'utiliser des animaux simples comme les mouches est que nous pouvons déterminer relativement facilement comment, où et quand l'ARNm de *Snr1* est régulé dans les cellules du cerveau en développement. Nous avons déjà identifié différentes parties de l'ARNm de *Snr1* qui semblent être importantes pour cet événement régulateur dans les CSN. L'étape suivante consiste à déterminer laquelle des protéines que nous avons trouvées qui se lie à l'ARNm de *Snr1* affecte directement le processus de transformation de l'ARNm de *Snr1* en protéine. Il est également probable que différentes protéines interagissent avec différentes parties de l'ARNm de *Snr1*, affectant où et quand il fonctionne dans les CSN des mouches. La dernière étape de notre étude sera une fois que nous aurons clairement trié quelles protéines interagissent avec quelle partie de l'ARNm de *Snr1*. Avec ces connaissances en

main, nous examinerons le cerveau de souris plus compliqué pour confirmer les processus similaires dans le cerveau des mammifères. De même, nous commencerons à lier ces changements dans la cellule en ce qui concerne l'activité de l'ARNm de SMARCB1 en matière de développement cérébral en déterminant comment une modification de ce processus change le comportement d'apprentissage et de mémoire des souris.

Une meilleure compréhension de la façon dont les cellules contrôlent la production de cette protéine critique de remodelage de la chromatine est importante pour soutenir les recherches en cours pour trouver des médicaments qui ciblent ces processus. Avec l'avènement des médicaments à base d'ARNm, nous sommes également enthousiastes à l'idée d'identifier de toutes nouvelles options thérapeutiques pour les personnes atteintes de troubles du spectre autistique à l'avenir.