

Loydie Jerome-Majewska—Résumé vulgarisé

Impact des anomalies splicéosomales sur le développement précoce du cerveau

Le génome humain contient le code nécessaire pour produire toutes les protéines qui composent l'organisme vivant. Mais d'abord, l'ADN génomique doit être converti en une molécule d'ARN intermédiaire, qui à son tour doit subir des modifications importantes avant de pouvoir être traduite en protéine. L'un des aspects les plus importants du traitement de l'ARN est l'épissage, où de longs segments d'ARN sont éliminés et une version beaucoup plus compacte — l'ARN messager (ARNm) — est produite. L'épissage alternatif de ces régions permet de créer un grand nombre d'ARNm et de diverses protéines. On pense que ce processus est particulièrement important dans le cerveau en développement normal. On sait que des mutations dans au moins 8 gènes qui codent pour les composants de base du splicéosome — le grand complexe protéique responsable du processus d'épissage — provoquent des troubles du développement qui incluent la microcéphalie, l'autisme, la perte auditive neurosensorielle, des anomalies oculaires, le retard psychomoteur et la déficience intellectuelle. Notre équipe a été impliquée dans l'identification de plusieurs de ces mutations chez des patients humains : la dysostose mandibulofaciale et le syndrome de microcéphalie (causés par des mutations du gène EFTUD2), le syndrome de Nager (mutations dans SF3B4) et le syndrome mandibulaire cérébro-costal (mutations dans SNRPB). Maintenant, nous sommes sur le point d'étudier les effets en aval de ces mutations dans un système mis en place dans des modèles de souris. Nous avons utilisé l'édition du génome à l'aide de CRISPR-cas9 pour générer des modèles murins des trois maladies ci-dessus. Dans la présente proposition, nous nous concentrerons sur l'effet des mutations splicéosomales sur le cerveau en développement. Nous identifierons à la fois les différences et les similitudes entre chacune des trois maladies. En nous concentrant sur les similitudes, nous visons à comprendre les anomalies d'épissage courantes qui sont susceptibles d'être universellement importantes pour le développement neural et donc pertinentes pour un plus large éventail de troubles neurodéveloppementaux. En plus des approches expérimentales classiques, je propose d'utiliser le séquençage d'ARN et le séquençage d'ARN à l'échelle de la cellule pour profiler les anomalies d'épissage dans les structures d'intérêt et identifier les changements transcriptomiques dans des sous-populations spécifiques de cellules. L'objectif à long terme de ce programme de recherche est d'identifier

des voies pouvant être utilisées comme cibles thérapeutiques dans les troubles neurodéveloppementaux.