

## Loydie Jerome-Majewska—Résumé scientifique

**Titre du projet :** Impact des anomalies splicéosomales sur le développement précoce du cerveau

**Énoncé de l'objectif** — Nous utiliserons des modèles murins de maladies humaines causées par des mutations dans les gènes impliqués dans l'épissage pré-ARNm pour comprendre l'effet des anomalies d'épissage sur le développement embryonnaire précoce du cerveau.

### **Résumé du projet :**

L'épissage du pré-ARNm est un processus moléculaire essentiel dans la plupart des organismes eucaryotes. Après la transcription, il faut éliminer les séquences introniques afin de produire des molécules d'ARNm traduisibles. On pense que l'épissage alternatif est particulièrement important dans le cerveau en développement normal, où il augmente la diversité transcriptomique. Un épissage anormal contribue à la maladie et au cancer. On sait que les 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 groupe a participé à l'identification de plusieurs de ces mutations chez des patients humains et est actuellement sur le point d'étudier leurs effets en aval dans un système mis en place dans des modèles murins : 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). Nous avons utilisé l'édition du génome à l'aide de CRISPR-cas9 pour générer des modèles murins des trois maladies ci-dessus. Nous avons établi que les animaux mutants présentent des anomalies de développement dès le jour embryonnaire 9,5. Dans cette 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 chacun des trois troubles. En nous concentrant sur les similitudes, nous visons à comprendre les aberrations 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 individuelle pour profiler les défauts d'épissage dans les structures d'intérêt et pour identifier les changements transcriptomiques dans des sous-populations spécifiques de cellules. L'objectif à long terme du présent programme de recherche est d'identifier des voies pouvant être utilisées comme cibles thérapeutiques dans les troubles neurodéveloppementaux. J'ai de nombreuses années d'expérience dans l'utilisation de modèles murins pour étudier le développement embryonnaire précoce, avec un accent particulier sur les troubles crâniotaxiaux et neurodéveloppementaux. Notre expérience et la disponibilité de lignées de souris déjà créées nous placent dans une position unique pour comprendre le rôle de l'épissage pré-ARNm dans les maladies héréditaires et le développement neural normal.