

David Kaplan et Freda Miller

Titre vulgarisé :

Comment des altérations de la traduction des protéines dans les cellules souches contribuent-elles au développement aberrant du cerveau et aux troubles neurodéveloppementaux

Résumé vulgarisé :

Un des paradoxes de l'apparition des troubles du développement neural (TND) est la raison pour laquelle il y a tant de gènes associés à ces pathologies. Dans certains cas seulement, les TND impliquent des altérations dans un seul gène, mais le plus souvent ils impliquent le dérèglement de nombreux gènes et, par conséquent, celui du développement du cerveau. Comment cela peut-il se produire ? Un des mécanismes est la mutation de gènes tels que MECP2 qui perturbe l'expression de nombreux autres gènes importants pour la cognition, aboutissant au syndrome de Rett. Nous proposons un deuxième mécanisme, à savoir que les altérations de l'expression de protéines clés dans les cellules souches peuvent avoir des effets sur la santé des cellules qui forment le cerveau contribuant ainsi à certains types de TND. Nous avons constaté que dans certains cas menant à un TND, l'expression de gènes importants n'est pas altérée, mais il y a des anomalies dans l'expression des protéines codées par ces gènes. L'expression ou la traduction des protéines est contrôlée en partie par des « répresseurs de traduction », des protéines qui maintiennent la production de protéines clés silencieuse jusqu'à ce qu'elles soient nécessaires pour produire les différents types de cellules du SNC. Les altérations de l'activité des répresseurs de traduction dans les cellules souches qui forment le cerveau peuvent perturber les circuits cérébraux nécessaires à une bonne cognition. Notre hypothèse est qu'un « maître répresseur » appelé 4E-T se couple à des protéines associées aux TND et en régule la traduction, protéines qui elles-mêmes régulent des dizaines d'autres gènes associés aux TND. La perturbation de la cible 4E-T ou de ses partenaires protéiques, comme c'est le cas dans les TND, pourrait donc dérégler l'expression de nombreuses protéines impliquées dans la détermination du moment et du mode de formation du cerveau. Les études que nous proposons, si elles aboutissent, permettront d'identifier une nouvelle couche de régulation de la biologie des cellules du cerveau qui, si elle est perturbée, entraîne des altérations globales du développement et du fonctionnement cérébral.