

Résumé scientifique — David Kaplan & Freda Miller

Titre du projet : Traduction des cellules précurseurs neurales en neurones et en cellules gliales au cours du développement normal et anormal du cerveau murin

Énoncé de l'objectif : Le présent projet déterminera l'importance de la répression traductionnelle pour la genèse cellulaire pendant le développement normal et anormal du cerveau, en se concentrant sur les complexes répressifs qui incluent des protéines impliquées dans le TSA chez l'être humain.

Résumé du projet :

L'identification des gènes associés à la déficience intellectuelle et au trouble du spectre autistique (TSA) donne un aperçu important des troubles neurodéveloppementaux (TND). Certains de ces gènes pour codent des protéines qui sont des composants des complexes de répression translationnelle et puisque ces complexes font taire de nombreux ARNm différents, leur perturbation aurait des conséquences de grande envergure sur le développement neural. Nous avons récemment démontré l'importance de la répression translationnelle pour le développement des cellules précurseurs neuronales (CPN) qui formeront le cortex cérébral, le site de nombreuses fonctions cognitives supérieures. Ces études ont conduit à l'hypothèse globale de la présente proposition, que la répression translationnelle régule la genèse développementale des neurones et des cellules gliales et qu'une perturbation génétique de ces mécanismes répressifs dans les TND provoque une genèse cellulaire anormale et, en fin de compte, des perturbations des circuits neuronaux et de la cognition. Nous testons ici cette hypothèse, en nous concentrant sur le répresseur traductionnel 4E-T et deux protéines associées à 4E-T impliquées dans les TND, la protéine P-body et ARN hélicase Ddx6 et la protéine de liaison à l'ARN Cpeb4. Concrètement, nous proposons de :

Objectif 1 : Déterminer si 4E-T et Ddx6 associés au TND régulent la genèse des cellules développementales, le développement cérébral à long terme et, finalement, la cognition. Nos travaux précédents ont montré que 4E-T et Ddx6 sont essentiels pour maintenir dans un état indifférencié les CPN embryonnaires amorcés de façon transcriptionnelle assurant ainsi une neurogenèse corticale appropriée. Nos analyses scRNA-seq indiquent que l'amorçage transcriptionnel se produit également dans les CPN du cerveau antérieur au cours d'une importante fenêtre de développement néonatal lorsqu'elles génèrent des interneurons inhibiteurs et des cellules gliales. Nous proposons donc d'investiguer (i) si 4E-T et Ddx6 régulent la genèse cellulaire dans le cerveau antérieur néonatal et (ii) si la perte des interactions 4E-T / Ddx6 chez les CPN embryonnaires, comme on le voit dans le TND humain, a des effets neuroanatomiques néfastes et ultimement des conséquences comportementales. Nos données initiales montrent que la perte de 4E-T dans les CPN postnatales provoque une déplétion des cellules souches, une différenciation gliale et neuronale aberrante et une dérégulation des ARNm des facteurs de transcription.

Objectif 2 : Déterminer si Cpeb4 associé au TSA collabore avec 4E-T pour réguler la répression traductionnelle et la genèse des cellules développementales. Nous avons précédemment montré que 4E-T s'associe avec Pum2 dans les CPN corticales embryonnaires pour réprimer les ARNm proneurogéniques et ainsi réguler la neurogenèse. Curieusement, on sait que Pum2 et 4E-T s'associent à Cpeb4, et que Cpeb4 est dérégulé dans les cerveaux atteints de TSA idiopathique humain. Nous allons donc tester l'idée que 4E-T, Pum2 et Cpeb4 répriment en collaboration des ARNm cibles clés pour réguler la genèse cellulaire et le développement cérébral normal ou anormal. Plus précisément, nous nous demanderons (i) si Cpeb4, Pum2 et 4E-T sont associés dans les granules d'ARN Ddx6-positifs dans les précurseurs neuraux et (ii) si Cpeb4 est important pour la genèse des cellules développementales. Nous allons également (iii) identifier, en tirant parti des ARNm associés au 4E-T que nous avons précédemment identifiés, les ARNm cibles réprimés Cpeb4 / Pum2 / 4E-T qui sont importants pour la genèse cellulaire et qui, lorsqu'ils sont dérégulés, provoquent des TND. Nos données initiales indiquent que Cpeb4 est important pour la neurogenèse corticale embryonnaire et que 16 cibles 4E-T / Cpeb4 / Pum2 partagées prédites sont déjà connues pour être associées au TND.

Ces études définiront les mécanismes de répression transcriptionnelle importants pour la genèse développementale des neurones et des cellules gliales et nous aideront à comprendre comment la mutation des gènes impliqués dans la répression translationnelle peut causer des perturbations cognitives à long terme dans les TND.