

Nachum Sonenberg- Résumé scientifique

Titre du projet : Mécanismes de contrôle de la traduction de l'ARNm à l'échelle de la cellule dans diverses formes de plasticité synaptique dans un circuit intact du cortex visuel primaire en développement et dans les troubles du spectre autistique.

Énoncé de l'objectif - Identification des régulateurs, des signatures et des fonctions de translation dans la plasticité synaptique dans le cortex visuel primaire en développement pour découvrir les mécanismes qui sous-tendent le remodelage des circuits neuraux et leur dysrégulation dans des troubles neurodéveloppementaux

Résumé du projet :

La modulation de la transmission synaptique par différentes formes de plasticité synaptique permet aux neurones de s'adapter aux stimulus produits durant toute leur vie, modifiant par conséquent les fonctions cérébrales. La plasticité synaptique est d'une importance particulière pendant le développement des circuits neuraux. Par exemple, les signaux visuels raffinent les connexions neurales du cortex visuel en développement par l'intermédiaire de la plasticité synaptique. Le déséquilibre de vision (amblyopie), dû à l'absence de tels signaux ou changements génétiques, tels que la cataracte congénitale, une inégalité de la puissance réfractaire, du strabisme, ou un syndrome de Down (trisomie), empêche le champ visuel de se développer correctement. En l'absence de traitement avant l'âge de 8 ans, l'amblyopie devient la cause la plus commune de perte de vision. En outre, un quart des enfants amblyopes qui récupèrent subissent une récurrence des symptômes. La détérioration de la plasticité synaptique dans le cortex visuel en développement empêche également les enfants d'apprendre les aspects de l'interaction sociale qui sont bien documentés comme étant altérés dans le trouble du spectre autistique (TSA), qui touche 1 enfant sur 66. Il s'ensuit que jusqu'à 50 % des enfants atteints de déficience visuelle présentent un TSA.

Afin de concevoir des traitements pour ces troubles du développement neural, il est impératif de comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la plasticité synaptique. Des études récentes ont révélé que l'exposition du cortex visuel à un stimulus commun provoque des changements transcriptionnels spécifiques au type de cellule, mais une régulation translationnelle opposée de l'ARNm entraîne respectivement une potentialisation et une dépression synaptiques, au niveau du même neurone. Cela rend difficile l'étude *in vivo* de la régulation translationnelle de l'ARNm dans le renforcement ou l'affaiblissement synaptique *in vivo* à l'échelle de l'ensemble du génome, car elle serait brouillée par la présence de différents types de cellules et de diverses formes de plasticité synaptique.

Pour surmonter cet obstacle principal, nous proposons d'utiliser la privation monoculaire comme stratégie expérimentale. La suture d'une paupière pendant « période critique » (commençant au 28^e jour postnatal chez la souris) est bien établie pour induire une dominance oculaire par l'intermédiaire de la plasticité synaptique dépendant de la synthèse des protéines dans le cortex visuel primaire. D'une manière plus importante, la privation monoculaire fournit l'avantage unique d'induire un affaiblissement synaptique homogène pour l'oeil contralatéral et un

renforcement synaptique homogène pour l'oeil ipsilatéral. La combinaison de la privation monoculaire avec le RiboTag médié par Cre-Lox à une résolution à l'échelle de la cellule et l'isolement biochimique des compartiments pré- et post-synaptiques permettra d'identifier le translatome local in vivo dans l'affaiblissement et le renforcement synaptiques. En outre, nous examinerons la modulation des régulateurs traductionnels connus pour engendrer des TSA lorsqu'ils sont dérégulés, tels que 4E-BP2 et FMRP, et nous étudierons les ARNm qui sont sélectivement régulés en traduction dans les compartiments synaptiques des modèles de souris apparentés aux TSA. Enfin, nous validerons la traduction locale des ARNm candidats et nous examinerons leur fonction en imagerie en direct et en mesurant la densité des synapses, leur organisation spatiale et leur volume.

Le projet proposé permettra pour la première fois d'identifier les régulateurs traductionnels, leurs signatures traductionnelles et leurs fonctions dans les différentes formes de plasticité synaptique dans un circuit intact du cortex visuel primaire en développement dans des modèles de souris témoins et TSA. Ces données apporteront un éclairage précieux sur les mécanismes qui sous-tendent le remodelage des circuits neuronaux et dévoileront des cibles clés pour l'intervention thérapeutique sur l'amblyopie tout au long et au-delà de la période critique et sur les TSA, ouvrant la voie au développement d'approches transposables.