

Guang Yang - Résumé scientifique

Titre du projet Disséquer et cibler la régulation de l'ARNm dans le développement du cerveau

Énoncé de l'objectif —Nous visons à comprendre comment la traduction de l'ARNm est orchestrée pour guider les décisions concernant la différenciation des cellules souches neurales au cours du développement cérébral et exploiter les mécanismes sous-jacents pour lutter contre les troubles neurodéveloppementaux.

Résumé du projet :

Le développement du cerveau des mammifères nécessite un équilibre entre l'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches/précurseurs neurales (CPN). Une perturbation de cet équilibre entraîne des malformations cérébrales et des troubles neurodéveloppementaux. Alors que l'expression des gènes de la différenciation cellulaire dicte le choix en matière de différenciation des CPN, nous constatons que les gènes qui favorisent la différenciation sont activement transcrits avant même que ces cellules ne décident de se différencier. La production réelle des protéines codées par les gènes de la différenciation cellulaire doit donc être soigneusement régulée au niveau de la traduction. Cependant, ce qui déclenche l'activation des ARNm de la différenciation cellulaire pour une prise de décision rapide et précise sur la différenciation est mal compris.

Dans le présent projet, nous aborderons cette question, en nous inspirant des connaissances récentes que nous avons acquises auprès de patients atteints d'un trouble neurodéveloppemental rare et jusqu'alors non caractérisé. Ces patients présentent des malformations du cortex cérébral et portent des mutations faux-sens uniques dans le gène CELF2 qui code pour un répresseur traductionnel se liant à l'ARN faisant la navette entre le noyau et le cytoplasme. Nos premières études dans le modèle murin montrent que : (i) le CELF2 est localisé dans le cytoplasme des CPN, mais transloque dans le noyau lors de la différenciation (ii) le CELF2 cytoplasmique se lie aux ARNm pro-différenciation, et (iii) les variants pathogènes de CELF2 ne transloquent pas dans le noyau. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que le CELF2 cytoplasmique réprime les ARNm de la différenciation cellulaire pour maintenir les CPN, et sa translocation nucléaire déclenche la libération d'ARNm pour que la traduction induise la différenciation, qui, lorsqu'elle est perturbée, provoque des malformations corticales. Cela soulève également la possibilité que cibler le transport de CELF2 puisse avoir un potentiel thérapeutique pour les troubles neurodéveloppementaux.

Objectif 1 : Déterminer comment la translocation de CELF2 coordonne la traduction dans les CPN pour la prise de décision sur la différenciation.

Nous utiliserons des souris knock-out CELF2 conditionnelles et une lignée de souris knock-in qui héberge une mutation dérivée du patient pour déterminer comment la perte et le gain de CELF2 dans le cytoplasme affectent la traduction des ARNm de la différenciation cellulaire, en utilisant le profilage des polysomes et le séquençage de l'ARN. Nous déterminerons l'impact des perturbations de CELF2 sur l'équilibre entre l'auto-renouvellement et la différenciation des CPN dans le cortex en développement, en utilisant l'immunohistochimie et la microscopie confocale.

Objectif 2 : Identifier les voies de signalisation qui modulent la translocation de CELF2 pour guider le développement de stratégies thérapeutiques potentielles.

Notre étude initiale montre que le mutant CELF2 peut être relocalisé dans le noyau par un inhibiteur des poly-ADP-ribose (PAR) polymérase qui catalysent l'ajout de PAR aux protéines cibles. Nous déterminerons comment la modification post-traductionnelle par PAR régule le transport de CELF2 pour les décisions de différenciation des CPN, en utilisant des approches de génétique et de biologie cellulaire dans des modèles de cellules murines et humaines. Nous utiliserons également des CPN dérivées de patients pour évaluer l'effet de l'inhibiteur et d'autres médicaments cliniquement utilisés sur la localisation de CELF2 et la traduction de l'ARNm, en utilisant la microscopie confocale et l'analyse translatomique.

Nous avons réuni une équipe multidisciplinaire de chercheurs en début de carrière et de chercheurs chevronnés possédant une expertise complémentaire pour mener à bien ce projet. Cette étude fera progresser non seulement notre compréhension de la régulation de l'ARN dans le développement du cerveau, mais révélera également la base mécanistique d'un trouble neurodéveloppemental et fournira un aperçu des stratégies de traitement potentielles.