

Ryan Yuen—Résumé scientifique

Titre du projet Étude de la dysrégulation de l'ARN entraînée par les répétitions dans les troubles du spectre autistique

Énoncé de l'objectif —Ce projet permettra d'élucider le rôle et les mécanismes des expansions des répétitions génétiques dans l'autisme, ce qui permettra de mieux comprendre la biologie sous-jacente de ce trouble neurodéveloppemental.

Résumé du projet :

Le trouble du spectre autistique (TSA) est cliniquement et génétiquement hétérogène. À ce jour, des études génétiques ont identifié des centaines de facteurs de risque génétiques qui sont composés d'anomalies chromosomiques, de variantes du nombre de copies et de variantes mononucléotidiques. Cependant, ces facteurs de risque génétiques collectivement ne peuvent expliquer l'étiologie que dans 20 % des cas environ, tandis que les études familiales indiquent un rôle beaucoup plus fort des facteurs héréditaires. Cette « hérédabilité manquante » peut être attribuée en partie à l'inaccessibilité des régions répétitives du génome en raison de l'obstacle technique de la nature à court terme de la technologie actuelle de séquençage du génome entier à haut débit. L'une des classes les plus abondantes de ces séquences sont les répétitions en tandem.

Nous avons développé une stratégie complète d'appel d'expansion des répétitions, permettant une détection non biaisée à l'échelle du génome et le génotypage des extensions répétées en tandem à partir des données de séquençage du génome entier. Nous avons récemment appliqué une telle stratégie sur ~20 000 génomes de familles atteintes de TSA, et sur des populations témoins, et nous avons identifié 57 locus avec de grandes expansions de répétitions dans les gènes liés au développement du système nerveux qui sont potentiellement impliqués dans les TSA. Bien que cette étude précédente montre que les expansions de répétitions jouent un rôle dans l'étiologie des TSA, le mécanisme biologique de leur impact n'est pas clair. L'étude actuelle vise à répondre à cette question et à élucider cette lacune dans les connaissances. Puisque ces locus se trouvent principalement près des jonctions d'épissage, nous émettons l'hypothèse que les expansions de répétition de tandem transcrites acquièrent une fonction toxique qui mène à des anomalies du développement et du fonctionnement du système nerveux central.

Nos objectifs spécifiques dans ce projet sont de :

Objectif 1 : Étudier l'effet potentiel de l'expansion des répétitions sur la dysrégulation de l'ARN.

Objectif 2 : Identifier et décrire des mécanismes spécifiques du traitement erroné de l'ARN médié par les répétitions.

Objectif 3 : Modéliser in vivo les conséquences de l'expansion de la répétition de l'ARN Cacnb1 riche en AG.

L'importance scientifique des travaux proposés pour les troubles neurodéveloppementaux est double : premièrement, en identifiant les expansions de répétitions associées aux TSA qui étaient auparavant indétectables, les résultats de ces travaux réduiront probablement

l'« héritabilité manquante » des TSA. En outre, ces résultats fourniront un argument fort pour examiner le rôle possible des expansions de répétition dans d'autres désordres neurologiques complexes. Deuxièmement, ce projet pourrait permettre de définir le mécanisme sous-jacent à l'origine des troubles impliqués dans les expansions de répétitions, ce qui élargirait le champ d'application du traitement des TSA et des troubles connexes.

Comme les effets globaux des expansions répétées dans les TSA n'ont jamais été explorés, cette étude a le potentiel de changer fondamentalement notre compréhension des fonctions du cerveau et du système nerveux impliquées dans ces troubles.