

## Rôle des protéines hnRNP dans la SLA

**Investigateur Principal:** Emanuele Buratti

**Co Investigateur:** Fabian Feiguin

**Subvention:** 123,000€

**Durée du projet :** trois ans



### Résumé du projet de recherche

L'ARN était initialement considéré comme une molécule passive « messagère » entre les informations stockées dans les gènes et les protéines produites par la cellule. Ces dernières décennies, toutefois, il a de plus en plus été démontré que l'ARN joue un rôle fondamental pour décider comment l'information de base stockée dans les gènes doit être régulée pour contrôler les processus métaboliques complexes des organismes supérieurs. En particulier, les neurones de notre cerveau affichent un niveau incroyablement élevé de modifications post-transcriptionnelles au niveau de l'ARN qui leur permet de fonctionner correctement. Récemment, il a été observé que des altérations métaboliques et génétiques dans les protéines nucléaires qui régulent le métabolisme de l'ARN existent chez la plupart des patients touchés par la SLA avec atteinte fronto-temporale.

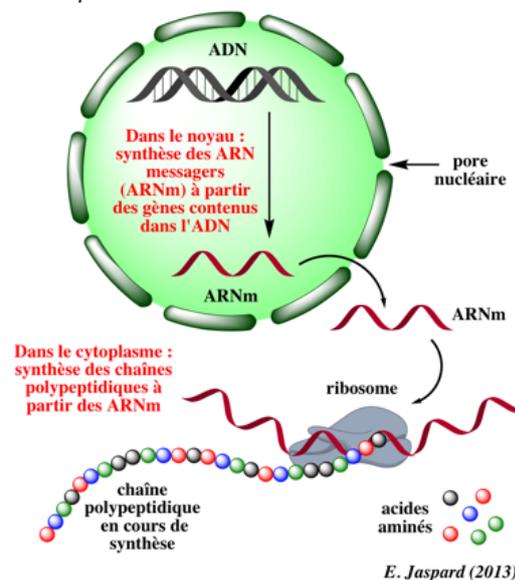
Les protéines en cause dans ces

maladies sont extrêmement bien conservées entre les humains et les drosophiles et appartiennent généralement à la classe hnRNP des facteurs de régulation de l'ARN. Nous allons donc pouvoir utiliser les drosophiles pour étudier comment les protéines hnRNP les plus représentatives peuvent affecter la survie neuronale et le développement synaptique.

Nous étudierons ensuite comment ces protéines interagissent avec les facteurs de risque déjà connus chez l'homme pour influencer l'apparition et la progression de la SLA. Enfin, les résultats seront validés à l'aide d'échantillons de cellules de patients, de cellules humaines et de souris et de modèles animaux de la maladie.

L'acide ribonucléique ou ARN est une molécule qui est chimiquement similaire à l'ADN et qui contient le même code génétique mais utilise des bases différentes. Quand l'ADN est transcrit (« lu » biochimiquement) le produit de transcription est l'ARN. A son tour l'ARN est « lu » pour être traduit en acides aminés (les constituant de base des protéines) et ceux-ci s'ajoutent les uns aux autres pour former une chaîne protéique ;

*Schéma simplifié*



Dès le début, nos résultats seront utiles pour la recherche de biomarqueurs car ils identifieront des facteurs de modulation susceptibles d'affecter le déclenchement de la maladie et la progression. Ils seront également utiles pour des études de dépistage de mutations des protéines hnRP. De plus, ce projet permettra le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur les technologies de molécules antisens ou de petites molécules destinés à moduler l'expression de ces protéines hnRNPs dans les neurones afin de ralentir la progression de la maladie.

**Emanuele Buratti** est chercheur et directeur d'unité au **Centre International pour le Génie génétique et la Biotechnologie (ICGBE)** à Trieste (photo ci-contre). Il est licencié en Biologie et docteur en Biochimie. Depuis 2009, il enseigne la biologie moléculaire dans le cours de Biotechnologies à l'université de Trieste. Il fait partie depuis 2011 du comité de rédaction de PLoS ONE et il est membre du conseil d'administration de la société internationale de dégénérescence fronto-temporale depuis 2012.



**Les cinq publications du Dr. Buratti les plus importantes pour cette recherche sont :**

- 1) **Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote *in vitro* and *in vivo* CFTR exon 9 skipping.** Buratti E., Dörk T., Zuccato E., Pagani F., Romano M., Baralle F.E. EMBO Journal 2001, **20**: 1774-1784.
- 2) **TDP-43 mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis.** Sreedharan J., Blair I.P., Tripathi V.B., Hu X., Vance C., Rogelj B., Ackerley S., Durnall J.C., Williams K.L., Buratti E., Baralle F., de Belleruche J., Mitchell J.D., Leigh P.N., Al-Chalabi A., Miller C.C., Nicholson G., and Shaw C.E. Science, 2008, **319**: 1668-1672.
- 3) **TDP-43: gumming up neurons through protein-protein and protein-RNA interactions.** Buratti E. and F.E. Baralle. Trends in Biochemical Sciences, 2012, **37**: 237-47.
- 4) **Autoregulation of TDP-43 mRNA levels involves interplay between transcription, splicing and alternative polyA site selection.** Avendaño-Vázquez\* S.E., Dhir A.\*, Bembich\* S., Buratti E., Proudfoot N. and Baralle F.E. Genes & Development, 2012, **26**:1679-84.
- 5) **Misregulation of human sortilin splicing leads to the generation of a non-functional progranulin receptor.** Prudencio M., Jansen-West K.R., Lee W.C., Gendron T.F., Zhang Y-J, Xu Y-F, Gass J., Stuani C., Stetler C., Rademakers R., Dickson D.W., Buratti E.\*, Petrucelli L.\*. PNAS (USA), 2012, in press.

\*co-corresponding authors.