

Structure et interactions par des petites molécules de l'ARN pathologique C9orf72

Acronyme : SM- RNA

Investigateur Principal: Adrian Isaacs, UCL Institute of Neurology, Londres
Co Investigateurs: Dr Gary Parkinson, UCL School of Pharmacy, Londres
Pr Elizabeth Fisher and Dr Pietro Fratta, UCL Institute of Neurology, Londres



Subvention : 160,000€

Durée du projet : 2 ans

Résumé du projet

Une anomalie dans le gène C9orf72 a été identifiée en 2011 comme étant la cause la plus fréquente de la SLA; mais la fonction de la protéine codée par ce gène n'est pas encore connue et on ne sait pas comment cette anomalie induit la SLA.

Le type d'anomalie trouvé dans le gène est très inhabituel, il s'agit d'une petite chaîne de lettres d'ADN au début du gène (GGGGCC), qui ont une expansion très anormale. Le nombre de répétitions de GGGGCC passe de quelques copies à un nombre pouvant aller jusqu'à plus de 1000 fois, Ces expansions conduisent directement à la SLA et à des troubles associés de type dégénérescence fronto-temporale.

Les séquences d'ADN qui sont riches en lettre G peuvent former des structures chimiques très stables appelés 'G-quadruplexes'. Ces structures inhabituelles peuvent être impliquées dans de nombreux procédés, y compris dans la synthèse d'ARN, nécessaire pour la synthèse des protéines.

En 2012, nous avons démontré que l'ARN, et non seulement l'ADN, synthétisé par ces gènes anormaux est lui aussi porteur des mêmes anomalies, formant des complexes RNA G-quadruplexes.

Cela a de profondes implications sur la façon dont la SLA est susceptible de se développer en ayant ces structures chimiques étranges dans la cellule.

Dans ce projet, nous proposons de poursuivre l'étude du complexe C9orf72 G-quadruplexe dans l'ARN, de voir comment il se comporte dans les cellules. Nous réaliserons ensuite grâce à la collaboration avec l'école de pharmacie un screening de toutes les molécules disponibles pour voir si elles peuvent affecter la formation de G-quadruplexes et si cette approche peut être pertinente comme approche thérapeutique.

Adrian Isaacs, est depuis 2010 professeur dans le département des maladies neurodégénératives à l'Institut de neurologie de l'UCL (University College of London). Il a fait son Post-Doc à la Harvard Medical School. Il est diplômé (PhD) de l'Université d'Oxford au Royaume-Uni.

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

- 1) Fratta P, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat associated with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia forms RNA G-quadruplexes. *Sci Rep.* 2012; 2:1016.
- 2) Ghazi-Noori S, et al. Progressive neuronal inclusion formation and axonal degeneration in CHMP2B mutant transgenic mice. *Brain.* 2012; 135(3):819-32.
- 3) Urwin H, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica.* 2010; 120(1):33-41.
- 4) Urwin H, et al. Disruption of Endocytic Trafficking in Frontotemporal Dementia with CHMP2B Mutations. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(11):2228-38.
- 5) Filimonenko M, et al. Functional multivesicular bodies are required for autophagic clearance of protein aggregates associated with neurodegenerative disease. *J Cell Biol.* 2007; 179(3):485-500