



École Pratique
des Hautes Études



Integrative Master for Global Health and Ecology **Parcours « Physiopathologie intégrative »**

Stage de recherche en laboratoire ou entreprise pour l'année 2019-2020

Master 1 Master 2

Titre proposé :

Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'atteinte cérébrale dans la dystriophie myotonique

Structure d'accueil :

INSERM UMRS974
Sorbonne Université
Centre de Recherche en Myologie

Coordonnées de la structure:

Adresse : 105 Boulevard de l'Hôpital; 75013 Paris
Téléphone : 01 40 77 98 80

Tuteur scientifique:

Nom, prénom, Qualité : **Gomes-Pereira, Mario**
Chargé de Recherche Inserm

Adresse : INSERM UMRS974, Centre de Recherche en Myologie, 105 Boulevard de l'Hôpital; 75013 Paris
Téléphone : 01 42 75 42 34
Fax : 09 58 61 65 81
Courriel : mario.pereira@inserm.fr

Choisissez 5 mots clefs qui permettent de décrire plus précisément le projet:

- Maladie génétique
- Cerveau
- Souris transgéniques
- Cellules neuronales et gliales
- Biologie moléculaire

Description du projet (environ 1/2 page):

La dystrophie myotonique du type 1 (DM1) est une maladie multisystémique qui touche pratiquement tous les organes et tissus, ainsi que tous les groupes d'âge. Des données cliniques, neuropsychologiques, d'imagerie et histopathologiques montrent clairement une atteinte neurologique très handicapante. La DM1 est provoquée par l'amplification anormale d'un trinuéotide CTG répété non-codant, dans la partie 3'UTR du gène *DMPK*. Les ARN porteurs des amplifications CUG ont un effet délétère *trans*-dominant qui perturbe principalement l'épissage alternatif, mais aussi la transcription, la localisation, la stabilité, la polyadénylation et la traduction d'autres ARN.

Malgré le progrès dans la compréhension de la maladie, les mécanismes impliqués dans le cerveau sont encore méconnus. Au niveau cellulaire, on ne connaît pas les types cellulaires ou les réseaux principalement touchés. Au niveau moléculaire, on ne connaît pas l'étendue des défauts moléculaires ou les voies perturbées dans chaque type cellulaire du cerveau.

Nous avons généré des souris transgéniques, modèles de la DM1, qui expriment le gène *DMPK* muté dans plusieurs tissus, y compris le SNC. Ces souris recréent des caractéristiques importantes de la toxicité des ARN dans le cerveau et montrent des phénotypes comportementaux et électrophysiologiques pertinents. Une approche transcriptomique et protéomique a mis en évidence des défauts d'expression, des anomalies d'épissage, ainsi qu'une dérégulation de la phosphorylation dans les neurones, astrocytes et oligodendrocytes des souris DM1.

Le but du projet sera d'étudier la spécificité des défauts moléculaires décrits parmi les trois types cellulaires du cerveau, et de comprendre leur impacte fonctionnel sur les voies cellulaires perturbées et la physiologie intégrative du système nerveux central. Pour cela on utilisera des cultures cellulaires, des techniques de biologie cellulaire, biologie moléculaire et des méthodes d'imagerie de haute définition.

Pendant son stage, l'étudiant fera partie d'une équipe de recherche internationale et dynamique, dans un centre de recherche renommé située au centre de Paris, qui lui permettra l'accès aux plateformes techniques bien équipées.