

Titre du projet

Comprendre le rôle d'USP15 dans le développement des sous-types neuronaux

Chercheurs

Guang Yang (CP) : Université de Calgary

Billie (Ping-Yee) Au (co-CP) : Université de Calgary

Énoncé de l'objectif :

Nous cherchons à comprendre comment les neurones se développent en sous-types spécifiques dans le cerveau des mammifères et à tirer parti de ces connaissances pour comprendre la base biologique d'un trouble du neurodéveloppement rare.

Résumé du projet

Les fonctions cérébrales plus développées des mammifères reposent sur la présence d'une diversité fonctionnelle dans les neurones de projection. La perturbation de l'identité exacte des sous-types de neurones peut entraîner des défauts structuraux et fonctionnels, comme on le voit dans de nombreux troubles du neurodéveloppement tels que les troubles du spectre autistique. Cependant, notre compréhension de la manière dont les neurones acquièrent leur identité unique et se développent en sous-types appropriés, ainsi que de la manière dont ces processus sont altérés dans la maladie, est encore limitée.

Ce projet abordera ces questions fondamentales en s'appuyant sur les connaissances récentes que nous avons acquises auprès de patientes et patients atteints d'un trouble du neurodéveloppement rare et non caractérisé jusqu'à présent. Ces personnes présentent des phénotypes neurologiques graves et des malformations telles que l'hypoplasie du nerf optique, l'absence de bulbe olfactif, des anomalies du tronc cérébral et une atrophie cérébrale. Ces changements fonctionnels et structuraux peuvent résulter d'un développement anormal du cerveau au début de la production et de la maturation des neurones. L'analyse génétique révèle que ces personnes sont toutes porteuses de mutations faux-sens simples dans le gène USP15, qui code pour une enzyme de dé-ubiquitination peu étudiée. Le gène USP15 est conservé au cours de l'évolution chez la souris et l'homme, ce qui permet d'étudier son rôle dans le neurodéveloppement des mammifères et de mieux comprendre les mécanismes de la maladie.

Nos premières études sur le modèle murin et les cellules humaines montrent que : 1) USP15 est fortement exprimé dans un groupe de neurones de projection qui réside dans la couche 5 du cortex cérébral de la souris ; 2) les protéines USP15 sont préférentiellement localisées dans différents compartiments subcellulaires de ces neurones. Alors que USP15 se trouve principalement dans le cytoplasme des neurones à dendrites simples, les neurones à structures complexes ont USP15 à la fois au niveau du noyau et du cytoplasme. 3) USP15 mutant qui comporte différentes variantes présente une distribution subcellulaire modifiée dans les lignées cellulaires humaines transfectées. Alors que USP15 de type sauvage présente une localisation nucléaire dominante, tous les variants chez les patientes et les patients présentent une accumulation aberrante dans le cytoplasme à des degrés divers. Sur la base de ces premiers résultats, nous émettons l'hypothèse que USP15 régule le développement des sous-types neuronaux par un mécanisme nucléocytoplasmique et que les variants chez les patientes et les patients peuvent perturber la localisation de USP15 pour altérer le développement des sous-types, conduisant à une formation et à une fonction cérébrale anormale. Nous allons tester cette hypothèse et disséquer les mécanismes de la maladie.

Objectif 1 : déterminer le rôle de l'USP15 dans le développement des sous-types de neurones corticaux. Nous avons généré une lignée de souris knock-out conditionnelle dans laquelle USP15 peut être sélectivement supprimé dans les neurones corticaux. En utilisant des approches histologiques et de la microscopie confocale, nous analyserons des sections corticales pour déterminer comment la perte d'USP15 affecte le développement des neurones corticaux de la couche 5, en se concentrant sur les changements dans l'identité moléculaire, la morphologie et la projection.

Objectif 2 : délimiter le mécanisme nucléocytoplasmique qui médiate l'effet de USP15 sur le développement neuronal. Nous avons développé une lignée de souris knock-in où USP15 porte une mutation dérivée d'une ou un patient et s'accumule donc dans le cytoplasme. Nous déterminerons comment cette mutation affecte le développement des neurones corticaux de la couche 5 et identifierons les cibles d'USP15.

Cette étude permettra de découvrir les mécanismes fondamentaux qui commandent le développement des sous-types neuronaux dans le cerveau des mammifères et apportera de nouvelles connaissances sur un trouble du neurodéveloppement rare.