Équipe d'accueil:

Métabolisme de l’ARN et maladies liées au neuro-développement (B. Bardoni)

Encadrante:

Dr. Carole GWIZDEK

gwizdek@ipmc.cnrs.fr

Titre du sujet de master/Title :

**- Nouvel angle d’étude pour la compréhension de la physiopathologie du Syndrome de l’X –Fragile**

**- New angle of study for understanding the pathophysiology of the Fragile X Syndrome**

Master 1 ou 2.

Mots clés/ Keywords :

- Neurobiologie, Déficience Intellectuelle, Troubles du Spectre de l'Autisme, Biologie Moléculaire, Biochimie, Imagerie, modèle animal.

- Neurobiology, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorder, Fragile-X syndrome, Molecular biology, Biochemistry, Imaging, mouse model.

Résumé :

Le Syndrome de l'X-Fragile (SXF) est la principale cause de déficience intellectuelle (DI) héréditaire et la première cause monogénique de troubles du spectre autistique (TSA). Il résulte de l'absence ou de la mutation de la Fragile X Messenger RibonucleoProtein (FMRP). Aucune thérapie compensatoire du SXF ne peut être développée sans une compréhension exhaustive des fonctions cellulaires régulées par la FMRP et déréglées dans la maladie (1). Historiquement, FMRP a été essentiellement définie comme une protéine de liaison à l'ARN, contrôlant la traduction locale d'ARN messagers codant en particulier pour des protéines nécessaires au développement et aux fonctions des synapses (1, 2). Or, FMRP est également capable de naviguer entre le noyau et le cytoplasme. Cependant, à ce jour, les rôles de FMRP dans le noyau des neurones de mammifères sont peu connus. Très récemment, des mutations perturbant le trafic nucléocytoplasmique de FMRP ont été trouvées chez des patients SXF, suggérant que les fonctions nucléaires de la protéine seraient également essentielles à la physiologie neuronale (3, 4).

Afin de mieux comprendre ces fonctions, nous avons très récemment identifié par une approche de protéomique des protéines partenaires de FMRP dans le noyau (5). De manière très intéressante, plusieurs de ces partenaires sont déjà impliqués dans des formes de DI et de TSA. Ce projet de master vise à comprendre le rôle de certaines de ces interactions en condition physiologique et à évaluer comment leur perturbation participe au développement de la maladie. Dans ce but nous mènerons des analyses de biochimie, de biologie moléculaire et d'imagerie dans des neurones en culture (de souris WT et SXF) ou des lignées cellulaires où l’expression des partenaires choisis sera modulée (invalidation ou surexpression). En fournissant de nouvelles informations sur des fonctions encore mal comprises de la protéine FMRP dans le cerveau, ces données serviront de base pour un projet de thèse dans des modèles animaux, visant à disséquer la pathophysiologie du SXF et des TSA associés au niveau moléculaire, cellulaire et comportementale. Le but final du projet est d’ouvrir de nouvelles voies d'intervention thérapeutique pour les DI et les TSA.

Abstract

The Fragile X syndrome (FXS) is the leading cause of hereditary intellectual disability (ID) and the first monogenic cause of Autism Spectrum Disorders (ASD). It results from the absence or the mutation of the Fragile X Messenger RibonucleoProtein (FMRP). No compensatory therapy of FXS can be developed without an exhaustive understanding of the cellular functions regulated by FMRP and dysregulated in the disease (1). Canonically, FMRP is defined as an RNA binding protein controlling the local translation of mRNA encoding proteins that are necessary for the development and the functions of synapses. Interestingly, FMRP is also able to shuttle between the nucleus and the cytoplasm. However, to date, the roles of the FMRP in the nucleus of mammalian neurons are insufficiently documented. Very recently, mutations disturbing the nucleocytoplasmic shuttling of FMRP have been found in some FXS patients, suggesting that these nuclear functions are also essential for the proper neuronal physiology (2, 3).

In order to better understand these functions, we have very recently identified by a proteomic approach FMRP partner proteins in the nucleus (5). Very interestingly, several of these partners are already involved in some forms of ID and ASD. This master project aims to understand the role of some of these interactions in physiological conditions and to evaluate how their disruption participates in the development of the disease. To this end, we will conduct biochemical, molecular biological and imaging analyses in cultured neurons (from WT and FXS mouse) or cell lines for which the expression of the selected partners will be modulated (invalidation or overexpression). By providing new information on still poorly understood functions of FMRP in the brain, these data will serve as the basis for a thesis project in animal models, aiming to dissect the pathophysiology of FXS and associated ASD at the molecular, cellular and behavioral levels. The final objective of the project is to propose new avenues for therapeutic intervention for ID and ASD.

Related Publications :

1- S. Castagnola, et al., "The Search for an Effective Therapy to Treat Fragile X Syndrome: Dream or Reality?" Front Synaptic Neurosci, 2017. 9: p. 15. DOI: 10.3389/fnsyn.2017.00015.

2- A. Khayachi, C. Gwizdek et al., "Sumoylation regulates FMRP-mediated dendritic spine elimination and maturation". Nat Commun, 2018. 9(1): p. 757. DOI: 10.1038/s41467-018-03222-y

3- S. Zeidler, et al., "A missense variant in the nuclear export signal of the FMR1 gene causes intellectual disability". Gene, 2021. 768: p. 145298. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145298.

4- G.D. Mangano, et al., "Recurrent missense variant in the nuclear export signal of FMR1 associated with FXS-like phenotype including intellectual disability, ASD, facial abnormalities". Eur J Med Genet, 2022. 65(3): p. 104441. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104441.

5- Félicie Kieffer, Fahd Hilal, Anne-Sophie Gay, Delphine Debayle, Marie Pronot, Gwénola Poupon, Iliona Lacagne, Barbara Bardoni, Stéphane Martin and Carole Gwizdek.

"Combining affinity purification and mass spectrometry to define the network of the nuclear proteins interacting with the N-terminal region of FMRP". Frontiers in Molecular Biosciences In press. DOI: 10.3389/fmolb.2022.954087

Contact:

Dr. Carole GWIZDEK, gwizdek@ipmc.cnrs.fr