

MASTER 2 BMC PARCOURS GENOPATH ANNEE 2023-2024

Titre du sujet de stage :

Etude de l'impact de mutations pathogéniques du gène *DDX17* sur l'expression des gènes

Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :

Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule (LBMC), UMR 5239 CNRS, ENS de Lyon
46 Allée du Vercors, 69007 Lyon
Directeur: Didier AUBOEUF

Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :

Equipe "ReGARDS", Regulation of Genome Architecture and Dynamics of Splicing
Co-responsables: Didier AUBOEUF et Cyril BOURGEOIS

Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :

Cyril BOURGEOIS, 04.72.72.86.63, cyril.bourgeois@inserm.fr

Sujet de stage :

DDX17 est une hélicase impliquée dans la régulation de l'expression des gènes, notamment dans la maturation des ARN pré-messagers, mais dont on connaît encore très mal les fonctions dans un contexte physiologique. L'équipe a récemment identifié des mutations associant le gène *DDX17* à un syndrome neurodéveloppemental caractérisé par un déficit neuroanatomique, fonctionnel et cognitif, ainsi que par des troubles du spectre de l'autisme (manuscrit en préparation). Pour mieux comprendre les fonctions de DDX17, nous avons réalisé une analyse transcriptomique dans des cellules de neuroblastome, qui a montré qu'une perte de fonction de ce gène altère l'expression de 300 gènes liés au développement et à la fonction du système nerveux. En collaboration avec l'équipe de Julien Courchet (Labo PGNM, Institut NeuroMyoGene, Lyon), nous avons également montré que l'inactivation du gène *Ddx17* (par des shRNA) dans le cerveau d'embryons de souris entraîne une réduction significative de la croissance axonale et du nombre de branchement collatéraux des neurones. Ces résultats confirment la contribution significative de DDX17 au développement neuronal et suggèrent que les atteintes neurologiques des patients porteurs d'une mutation du gène *DDX17* pourraient résulter d'une fonction altérée de la protéine.

Le sujet de stage, qui sera discuté plus précisément avec l'étudiant.e, s'inscrira dans ce projet qui vise à mieux comprendre le rôle de DDX17 au niveau moléculaire, et à étudier l'impact de mutations identifiées chez les patients sur ces fonctions. Les travaux dans l'équipe se focaliseront sur des analyses en cellules humaines.

Technologies utilisées :

Approches cellulaires (transfection de cellules, microscopie confocale...), biochimiques et moléculaires (extraction d'ARN/protéines, RT-PCR/qPCR, western-blot...)

Mots clés :

Syndrome neurodéveloppemental, hélicase ARN, épissage alternatif, polyadénylation, transcriptome.

Publications d'intérêt :

- Terrone S, Valat J, Fontrodona N, Giraud G, Claude JB, Combe E, Lapendry A, Polvèche H, Ameer LB, Duvermy A, Modolo L, Bernard P, Mortreux F, Auboeuf D, Bourgeois CF. (2022). RNA helicase-dependent gene looping impacts messenger RNA processing. **Nucleic Acids Res.** 50:9226-46.
- Giraud G, Terrone S., Bourgeois CF (2018). Functions of DEAD box RNA helicases DDX5 and DDX17 in chromatin organization and transcriptional regulation. **BMB Rep.** 51: 613-622 (review).