

## **Modélisation des atteintes neurodéveloppementales dans la dystrophie myotonique de forme congénitale**

La dystrophie myotonique de type 1 de forme congénitale est une maladie génétique causant des problèmes neurodéveloppementaux, mais dont les causes moléculaires et cellulaires ne sont pas encore connues. Mon projet de doctorat a pour objectif de déterminer si cette maladie affecte la fonction des cellules souches neuronales lors du développement du cerveau. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons reprogrammé des cellules de peau provenant de patients atteints de la maladie en cellules souches pouvant être différenciées en n'importe quel type cellulaire. En cultivant ces cellules dans un milieu de culture favorisant la différenciation neurale, nous avons produit des organoïdes de cerveau, c'est-à-dire des amas de cellules récapitulant partiellement certaines structures du cerveau embryonnaire. À l'aide de ce modèle, nous avons observé que des protéines de la famille MBNL, qui sont des facteurs liant l'ARN jouant un rôle important dans la dystrophie myotonique, sont présentes en forte quantité dans les cellules souches neuronales. Dans les organoïdes dérivés de patients avec la dystrophie myotonique, la mutation cause l'accumulation d'agrégats d'ARN toxiques perturbant les fonctions de MBNL. Afin de déterminer les conséquences de cette toxicité sur les cellules souches neuronales, nous allons utiliser des technologies bioinformatiques et de séquençage d'ARN afin d'en analyser le transcriptome, c'est-à-dire l'ensemble des ARNs présents dans une population de cellules et qui déterminent quelles protéines seront exprimées. En élucidant les mécanismes causant un trouble neurologique dans la dystrophie myotonique congénitale, ce projet permettra de guider le développement de nouvelles thérapies pour les patients atteints de la maladie.