

Projet de recherche : **PAAGE (PFMG ré-Analyse des Ataxies/paraparésies spastiques Génomées)**

Coordinateur du projet : **Alexandra Durr**

Les dégénérescences spinocérébelleuses sont des maladies neurodégénératives héréditaires rares. Ces pathologies constituent un large spectre clinico-génétique avec plus de 150 gènes causaux identifiés. Malgré les avancées du séquençage haut débit, la mutation causale reste inconnue chez près de la moitié des familles. De plus, la grande hétérogénéité clinique, parfois pour un même variant au sein d'une famille, fait rechercher des modificateurs génétiques modulant l'expression phénotypique d'un variant pathogène.

L'objectif du projet est l'identification de nouveaux types de variants pathogènes ainsi que de variants modificateurs des dégénérescences spinocérébelleuses par séquençage de génome.

Le séquençage de génome est performant pour identifier la majorité des variants connus, qui sont des substitutions de bases ou petites insertions / délétions dans la séquence codante ou aux jonctions introns-exons. Les variants structuraux plus larges, les expansions de motifs répétés et les insertions d'éléments mobiles (transposons) sont rarement analysés lors d'une lecture classique de génome mais peuvent être appelés par un traitement spécifique des données de séquençage short-read. Plus généralement, les variants dans les régions non codantes introniques et intergéniques restent difficiles à interpréter, mais l'avancée dans la connaissance des mécanismes de régulation génique et épigénétique permet de mieux les considérer.

Nous proposons de les rechercher dans les génomes non résolus, et de capitaliser sur l'expertise de l'équipe dans les approches bioinformatiques et la connaissance clinico-génétique des dégénérescences spinocérébelleuses pour sélectionner les meilleurs candidats.

Des variants modificateurs génétiques des variants pathogènes identifiés auparavant ou lors de ce projet de recherche seront également recherchés. Ils ont un intérêt particulier dans la recherche de pistes thérapeutiques pour moduler la sévérité de l'effet d'un variant pathogène causal