

**Projet de recherche : Gènes et régions non-codantes impliqués dans les anomalies développementales structurelles du pont et du cervelet**

**Coordinateur du projet : Vincent Cantagrel et Lydie Burgle**

Les anomalies du développement du cervelet et du tronc cérébral sont responsables d'un handicap de sévérité variable constaté dès la naissance ou la petite enfance, associant des troubles moteurs (troubles de l'équilibre et de la coordination), mais aussi fréquemment des difficultés d'apprentissage ou une déficience intellectuelle.

La plupart de ces anomalies sont d'origine génétique et il existe de nombreux gènes différents pouvant être en cause. Il est important d'identifier la cause précise pour offrir aux parents et à la famille un conseil génétique (risque d'avoir d'autres enfants atteints de la même pathologie) et pour envisager dans certains cas des pistes de traitement. De nombreux progrès ont été fait dans les dernières années grâce aux avancées des techniques de génétique (séquençage haut débit) et la cause est retrouvée dans environ 60% en utilisant les techniques développés dans les laboratoires hospitaliers.

Les patients présentant une anomalie développementale du cervelet qui n'ont pas de diagnostic après ces analyses peuvent bénéficier d'une analyse de séquençage de génome sur les plateformes de séquençage haut-débit Sequoia et Auragen dans le cadre du plan PFMG2025. L'expérience du centre de référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet (2M2C) sur les deux dernières années, à partir de 51 patients analysés sur la plateforme Sequoia montre que la cause génétique est identifiée chez 40-50% de ces patients sans diagnostic. La moitié des patients explorés par génome avec l'outil informatique très performant fourni par la plateforme, restent donc encore sans diagnostic, alors que ces patients présentent un trouble du neurodéveloppement ayant une très forte probabilité d'être d'origine génétique. Il est donc nécessaire de mettre en place un projet visant à identifier ces causes génétiques méconnues. L'objectif principal est ici de réanalyser les données de séquence de génome entier générées dans le cadre du PFMG 2025, pour les patients sans diagnostic génétique, ou dont le diagnostic n'explique pas les symptômes cérébelleux. De nouveaux outils bio-informatiques seront utilisés afin d'identifier des gènes ou mécanismes génétiques non connus précédemment pour être impliqués dans ces pathologies. Ces nouveaux gènes et mécanismes pourront être situés dans les régions codantes des gènes ou dans des régions du génome dont l'analyse est plus complexe. Ce projet permettra d'améliorer les connaissances génétiques sur ces pathologies, il s'inscrit dans la continuité d'un travail, en cours, de recrutement de patients aux hôpitaux de Trousseau, de Necker, et au centre de référence national Malformations et maladies congénitales du cervelet.