



## Un été ensoleillé avec prévision de science

### 12 – Essais pré-cliniques pour thérapie génique sur la maladie de Sanfilippo D

#### Niveaux académiques acceptés (en cours)

Collégial  Baccalauréat  Doctorat de 1<sup>er</sup> cycle  Master français

#### Équipe de recherche

Dr. Philippe Campeau, M.D.

Professeur titulaire, Département de pédiatrie, Université de Montréal  
Chercheur et médecin, Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales, Centre de recherche Azrieli, CHU Sainte-Justine

[Page web](#)

#### Intérêts de recherche

Nous étudions l'épilepsie, les maladies épigénétiques et les dysplasies osseuses. Nous identifions les gènes responsables de ces maladies, décryptons leur physiopathologie et améliorons la prise en charge des enfants atteints de ces affections.

#### Description du projet de recherche

Les personnes candidates sont invitées à préciser leur préférence pour l'un ou l'autre de ces sous-projets dans leur lettre d'introduction.

#### Sous-projet 1 : Essais pré-cliniques pour thérapie génique sur la maladie de Sanfilippo D

Le projet consistera à caractériser un modèle de souris knockout dans le cadre d'essais pré-cliniques d'une thérapie génique pour la maladie de Sanfilippo type D. C'est une maladie génétique lysosomale, caractérisée par une dégénération progressive du cerveau et des fonctions psychomotrices due au déficit d'une enzyme lysosomale. Le

projet consistera à effectuer différentes études comportementales chez les souris, ainsi que des analyses microscopiques et d'immunofluorescence dans différents tissus. Il sera ainsi possible d'évaluer l'inflammation cérébrale, les capacités d'apprentissage et la motricité chez ces souris knockout transduite avec le traitement.

### **Sous-projet 2 : Analyse fonctionnelle des mutations humaines dans les gènes des maladies mendéliennes à l'aide de tests de bioluminescence**

Dans ce projet, nous étudierons un plus large éventail de maladies grâce à une série de tests à haut débit. Dans le cadre d'un projet de séquençage du génome mené au sein de notre hôpital, nous identifierons les mutations candidates susceptibles d'expliquer les manifestations cliniques des enfants présentant des symptômes de maladies génétiques. Ces mutations seront ensuite analysées à l'aide de plasmides et de lentivirus, introduits dans des lignées cellulaires humaines. Les effets de ces mutations sur le processus de maturation des ARN, la stabilité des protéines et les interactions protéine-protéine seront évalués par des tests de bioluminescence. Ceci nous permettra de fournir rapidement un conseil génétique aux familles concernées et contribuera au développement de nouvelles thérapies, telles que les thérapies ARN qui modulent l'expression des gènes et le processus de maturation des ARN.

### **Sous-projet 3 : Rôle de la fibronectine dans le développement du système squelettique et les maladies associées**

Nous allons caractériser un nouveau modèle murin transgénique pour la SMA (mutation p.C260G). Ce modèle murin, ainsi que deux modèles cellulaires existants (mutants CRISPR/Cas9 dans les cellules ATDC5), seront utilisés pour identifier des stratégies thérapeutiques potentielles ciblant le stress du réticulum endoplasmique, la dégradation des protéines lysosomales et la signalisation des facteurs de croissance.

### **Sous-projet 4 : Thérapie génique ciblant *RNU4ATAC* dans des cellules mésenchymateuses dérivées de patients**

À partir de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) provenant de patients et de témoins sains, nous avons généré et caractérisé des cellules mésenchymateuses. Le stage consistera à transduire ces cellules avec des vecteurs adéno-associés (déjà produits et purifiés) exprimant le gène *RNU4ATAC*. Des variants pathogéniques de ce gène sont responsables des syndromes de Roifman et de Lowry-Wood, comme chez les patients étudiés. Ces syndromes entraînent un défaut d'épissage des introns mineurs, touchant notamment des gènes essentiels au développement squelettique. Après l'administration de la thérapie génique, nous extrairons l'ARN des cellules et analyserons l'impact sur l'épissage par RNA-seq.

### **Programmes d'études**

Les personnes admises à l'un des programmes d'études suivants, ou dans un domaine connexe, sont invitées à soumettre leur candidature :

- Baccalauréat en biochimie et médecine moléculaire
- Baccalauréat en sciences biologiques
- Baccalauréat en neurosciences
- Baccalauréat en sciences biomédicales
- Domaines connexes

### **Expertises et habiletés recherchées**

- Potentielles expériences en laboratoire/théories des manipulations de base.

### **Modalités du stage**

#### **Horaire**

- Temps plein (35 hrs/sem)  
 Temps partiel

#### **Durée**

- Environ 4 mois  
 Environ 3 mois  
 Environ 2 mois  
 Environ 1 mois

### **Financement**

Le financement accordé varie selon le type de stage effectué :

- Stage reconnu par l'établissement d'enseignement : Une bourse minimale de **550 \$ CA par semaine** (pour un horaire de 35 heures) sera octroyée à partir des fonds de recherche du superviseur ou en combinaison avec un autre financement.
- Stage hors cursus scolaire : Un salaire horaire variant entre **16,10 \$ et 18,72 \$** sera versé à la personne candidate, à partir des fonds de recherche du superviseur.

### **Mots clés**

Maladie neurodégénérative – Souris – Génétique médicale.

### **Coordinnées**

Centre de recherche Azrieli du CHU Sainte-Justine  
3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine  
Montréal, QC, H3T 1C5  
Canada