

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2009 du
Programme « Génomique et biotechnologie végétale »
France-Hongrie

ACRONYME et titre du projet	Page
PLURABBIT - Analyse transcriptomique et caractérisation fonctionnelle de cellules souches pluripotentes de lapin pour la fabrication de nouveaux modèles animaux	2-3
REGULOMIX - Analyse à grande échelle des polymorphismes bovins affectant la régulation de gènes : un pas vers l'annotation fonctionnelle du génome bovin	4-5

Programme « Génomique et biotechnologie végétale » France-Hongrie

Edition 2009

Titre du projet

PLURABBIT - Analyse transcriptomique et caractérisation fonctionnelle de cellules souches pluripotentes de lapin pour la fabrication de nouveaux modèles animaux

Résumé

Le projet PLURABBIT a pour objectif principal de développer de nouveaux outils moléculaires et cellulaires permettant d'explorer les mécanismes de la régulation de la pluripotence chez les mammifères. Les objectifs spécifiques sont: (i) la création de lignées de cellules souches pluripotentes chez le lapin, (ii) la caractérisation de leur transcriptome et (iii) l'analyse de leur capacité à contribuer au développement embryonnaire et fœtal *in vivo*. Ce projet ouvre des perspectives à moyen terme grâce à la possibilité de développer des applications biomédicales et pharmaceutiques dans le domaine des modèles animaux. Pour atteindre ces objectifs, le consortium réunit les expertises de quatre laboratoires académiques, deux français et deux hongrois, possédant tous une position leader au niveau européen dans le domaine des cellules souches et des biotechnologies chez le lapin.

Le projet s'appuie sur des découvertes récentes réalisées chez les rongeurs qui montrent qu'il est possible de créer *in vitro* deux types de cellules souches pluripotentes, l'une utilisant la signalisation LIF/STAT3 et l'autre la signalisation FGF2, pour se maintenir en autorenouvellement à l'état pluripotent indifférencié. Cette dichotomie entre les dépendances au LIF et au FGF2 s'applique aux cellules souches embryonnaires (ES) et aux cellules souches pluripotentes induites (iPS). Dans la première partie du projet, nous fabriquerons des lignées de cellules souches pluripotentes (ES et iPS) de lapin dépendantes du LIF et du FGF2, sur la base des protocoles pré-établis chez les rongeurs et les Primates. Dans la deuxième partie du projet, nous développerons de nouveaux outils (puces ADN et panel de miRNAs) que nous utiliserons afin de caractériser et comparer les cartes d'identité moléculaires de toutes les lignées produites.

Dans la dernière partie du projet, nous évaluerons la capacité de ces lignées à coloniser l'embryon pré-implantatoire de lapin et ainsi à contribuer au développement embryonnaire et fœtal, y compris la lignée germinale. En parallèle, nous

étudierons la capacité des cellules souches pluripotentes de lapin à être reprogrammées par transfert nucléaire dans l'ovocyte.

Le projet PLURABBIT générera une importante quantité d'information bioinformatique qui servira à explorer la régulation de la pluripotence chez les espèces non murines. Il apportera également des informations cruciales sur la capacité des cellules souches pluripotentes de lapin à se développer en un organisme adulte et permettra de corréler cette capacité à des caractéristiques transcriptomiques données. Finalement, ce projet conduira au développement d'une technologie de transgénèse chez le lapin qui utilise les cellules souches pluripotentes.

Partenaires

1. INSERM, U846
2. BDR, INRA UMR 1198
3. Szent Istvan University
4. Agricultural Biotechnology Center

Coordinateur

SAVATIER Pierre, INSERM ADR5 Rhône-Alpes Auvergne, U846
Institut Cellule Souche et Cerveau, pierre.savatier@inserm.fr

Aide de l'ANR

349897 €

Début et durée

Janvier 2010 - 36 mois

Référence

ANR-09-GENM-010

Label pôle

Programme « Génomique et biotechnologie végétale »
France-Hongrie

Edition 2009

Titre du projet **REGULOMIX - Analyse à grande échelle des polymorphismes bovins affectant la régulation de gènes : un pas vers l'annotation fonctionnelle du génome bovin**

Résumé

La disponibilité de la séquence génomique de plusieurs espèces ainsi que d'un très grand nombre de polymorphismes, rend désormais des études pan-génomiques possibles. Les bases de données publiques renferment plusieurs millions de polymorphismes, qui dans leur majorité n'ont aucune conséquence phénotypique. La plupart des polymorphismes d'ADN étudiés à ce jour modifient la structure des protéines. Cependant, la variation génétique affectant la régulation de l'expression des gènes devient une autre source importante de variation phénotypique. Quelques outils bioinformatiques permettant l'annotation de polymorphismes affectant les régions régulatrices des gènes (rSNPs) ont été développés mais à ce jour, ils n'ont été utilisés que pour analyser des polymorphismes humains ou de rongeurs.

Le but de ce projet est le développement d'une approche à grande échelle permettant l'identification et la caractérisation de polymorphismes bovins (de type SNP) qui potentiellement modifient la régulation de l'expression des gènes. Le projet comportera trois phases expérimentales. Dans la première phase, tous les SNPs bovins présents dans les bases de données publiques seront analysés *in silico* et les SNPs modifiant potentiellement le site de liaison de facteurs de transcription seront identifiés. Dans une seconde phase, nous validerons 3072 rSNPs potentiels par génotypage. Enfin au cours de la dernière phase, nous utiliserons trois approches différentes pour tester les fonctions régulatrices des ces rSNPs.

A notre connaissance, le projet proposé sera la première étude à grande échelle de rSNPs dans une espèce autre que l'homme et constituera une étape supplémentaire vers l'annotation fonctionnelle du génome bovin. Le panel de rSNPs validés au cours de ce projet, pourra être utilisé pour de futures analyses d'association, de liaison ou de la variabilité génétique de l'expression de gènes et ainsi pourrait permettre l'identification plus rapide des variants d'ADN responsables de caractères d'intérêt.

Partenaires	<ol style="list-style-type: none"> 1. GABI, INRA UMR 1313 2. UNI-DEB 3. GMA, INRA UMR 1061 4. UNI-PECS 5. Agricultural Biotechnology Center
Coordinateur	ROCHA Dominique, INRA Centre de Jouy en Josas UMR 1313 GABI, dominique.rocha@unilim.fr
Aide de l'ANR	272584 €
Début et durée	Janvier 2010 - 36 mois
Référence	ANR-09-GENM-011
Label pôle	