

## Exploration fonctionnelle du rôle Pathologique de variants génétiques rares (EPIQUE)

David GILOT<sup>1</sup>, Delphine Leclerc<sup>1</sup>, Sylvie JAILLARD<sup>2</sup> & Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU<sup>2</sup>

david.gilot@univ-rennes1.fr

<sup>1</sup> INSERM U1242, Université Rennes 1

<sup>2</sup> Univ Rennes, CHU Rennes, INSERM, EHESP, IRSET - UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France

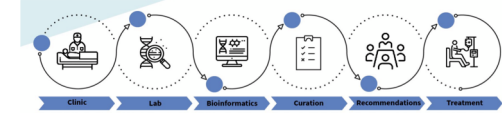
Depuis l'avènement du séquençage à haut débit, l'identification d'altérations géniques associées à des pathologies connaît une croissance exponentielle. Cependant, dans la plupart des cas, les cliniciens et les chercheurs sont réduits à établir des corrélations, sans preuve formelle d'un lien entre ces altérations géniques et les pathologies.

La démonstration du rôle causatif de ces altérations requiert ainsi une étape de validation fonctionnelle qui demeure relativement rare ; elle nécessite en effet le développement de modèles notamment cellulaires afin de valider le mécanisme moléculaire mis en cause en espérant à terme proposer un traitement personnalisé.

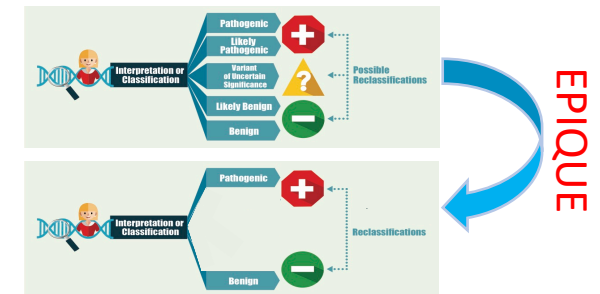
Nous développons deux stratégies complémentaires pour offrir cette validation fonctionnelle (plateforme EPIQUE Exploration fonctionnelle du rôle Pathologique de variants génétiques) de variants liés à l'infertilité. La première consiste à isoler des cellules du patient, « corriger » cette altération génique et enfin évaluer le retour à la normale de la voie de signalisation associée à la pathologie. La seconde stratégie consiste à créer un modèle cellulaire à partir de lignées cellulaires normales en reproduisant ces altérations géniques. Les deux stratégies sont basées sur l'utilisation de la méthode du Prime Editing. Ce CRISPR 3.0 permet de générer de courtes délétions ou insertions ou de simples mutations et a ouvert un champ d'investigation inexploré car les 'effets off-targets' sont désormais très rares. Cette approche peut recréer/corriger environ 85% des variants cliniquement décrits car ils correspondent à des altérations de 30 paires de bases ou moins.

Pour résumer, le goulot d'étranglement des généticiens se situe dans la démonstration du lien de cause à effet. Notre plateforme rennaise **EPIQUE** offre la possibilité de tester le rôle de variants rares.

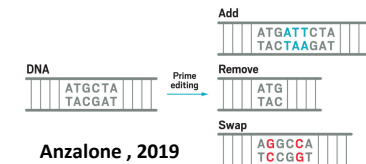
### Besoin hospitalier : rôles de variants rares ?



### Objectif: Tester les variants pour améliorer le diagnostic



### Créer ou Corriger les variants par Prime Editing (CRISPR 3.0)



### Génomique Fonctionnelle à Rennes : Plateforme EPIQUE

