



Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /  
Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines  
**R-FP-S-2-0026-0000**

---

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-2-0026-0000	
Projekttitel / titre du projet	<i>Développement d'une approche groupée pour le dépistage de variants génétiques de signification inconnue dans les cellules embryonnaires haploïdes.</i>	
Projektstand / état du projet	beendet	
Projektleiter_in / direction du projet	Herr Prof. Dr. Randall Platt	
Institut, Firma / institut, société	Department of Biosystems Science and Engineering (D-BSSE), ETH Zurich Mattenstrasse 26 CH-4058 Basel	
Projektbeginn / début du projet	Dezember 2020	
Voraussichtliche Dauer / durée probable	39 Monate	
Ziele des Projekts / but du projet	<p>Environ 40 % des variantes génétiques répertoriées dans la base de données ClinVar sont considérées comme ayant une signification incertaine. Cela constitue une source importante de stress et de retard dans la prise en charge clinique des patients présentant un risque de maladie génétique.</p> <p>L'objectif de notre étude est de développer une approche polyvalente pour évaluer la pathogénicité de milliers de mutations génétiques courtes de manière groupée, y compris les variants faux-sens ainsi que les courtes insertions et délétions. En nous appuyant sur la technologie d'édition de primitives récemment publiée, nous introduirons précisément ces mutations dans des cellules souches embryonnaires humaines provenant de donneurs sains. Cela nous permettra d'étudier des milliers de variantes génétiques dans leur contexte génomique biologique et de mieux comprendre leur contribution potentielle au cancer ou aux maladies neurodéveloppementales.</p> <p>Plus largement, notre approche permettra de mieux évaluer le statut génétique des patients pour lesquels il n'existe actuellement aucun profil de risque défini.</p>	
Verwendete hES Zelllinien / Lignées de cellules utilisées	RUES2 WA24	BAG-hES-IMP-0057 BAG-hES-IMP-0069



Projektergebnis / résultat du projet

L'objectif initial de ce projet était d'établir une méthode de criblage pour étudier l'effet des variantes génétiques dans le génome des cellules souches embryonnaires à l'aide de la technologie d'édition primaire. Nos expériences n'ont pas permis d'établir une lignée clonale de cellules souches exprimant de manière constitutive l'enzyme d'édition primaire, probablement en raison de la toxicité importante et la transduction d'une construction lentivirale de grande taille dans ces cellules. En outre, la livraison conjointe de l'enzyme de l'éditeur principal et de l'ARN guide d'édition principal (pegRNA) par deux vecteurs lentiviraux a produit de très faibles niveaux d'édérations réussies dans les lignées de cellules souches considérées. Cette efficacité d'édition mesurée a donc été jugée trop faible pour étudier des variantes génétiques à grande échelle dans ces cellules et le projet a été réorienté vers des lignées de cellules non souches.