



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Daniel MARIC

Titulaire d'un Master en biologie médicale de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Le criblage fonctionnel identifie des ARNs longs non codants (IncARNs) qui régulent la différenciation et la prolifération des cardiomyocytes

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Thierry Pedrazzini

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 1^{er} mars 2019 à 17h00

Auditoire Jequier-Doge, Polyclinique Médicale Universitaire du CHUV
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Le criblage fonctionnel identifie des ARNs longs non codants (lncARNs) qui régulent la différenciation et la prolifération des cardiomyocytes

Daniel Maric, Unité de cardiologie expérimentale, Département Cœur-Vaisseaux, CHUV / Faculté de Biologie et Médecine, Université de Lausanne, Suisse.

L'infarctus aigu du myocarde et l'insuffisance cardiaque constituent les causes majeures de morbidité et de mortalité. Chez les mammifères, la régénération cardiaque est inexistante car les cardiomyocytes (CMs) ne prolifèrent plus afin de remplacer les myocytes morts. L'utilisation de cellules souches exogènes (ESCs) ou la stimulation de la prolifération des CMs constitueraient donc des approches thérapeutiques intéressantes. Dans ce contexte, les ARNs longs non codants (lncRNAs) représentent une nouvelle classe de molécules régulatrices jouant un rôle important dans le contrôle de l'identité et du comportement des cellules. Dans cette étude, nous avons voulu comprendre le rôle des lncRNAs en tant que régulateurs de la différenciation des ESCs en CMs et de la prolifération des CMs.

Notre laboratoire a précédemment montré que la manipulation de la voie de signalisation Notch peut être utilisée afin d'induire la cardiogenèse des ESCs. Fait intéressant, les ESCs indifférenciées délétères pour Notch1 (N1del) conservent un état pluripotent alors que pendant la différenciation ils produisent une quantité accrue de CMs. Les lncRNAs sont d'importants régulateurs de la pluripotence et de la différenciation des ESCs. Afin de caractériser le transcriptome des lncRNAs entre les deux types cellulaires nous avons effectué un séquençage d'ARN. Nous avons identifié de nombreux lncRNAs modulés entre les deux génotypes et nous avons sélectionné des candidats lncRNAs selon un critère précis de sélection. Nous avons démontré que le lncRNA, nommé *lnc9067*, modulait la différenciation chez les ESCs, semblant donc jouer un rôle important en tant que répresseur de la différenciation des CMs.

Dans une étude parallèle, nous avons sélectionné des candidats lncRNAs identifiés précédemment par notre laboratoire. Nous avons réalisé un criblage à haut débit (HTS) *in vitro* afin de mesurer l'impact de la baisse d'expression, grâce aux Gapmers, de chaque lncRNA sur la prolifération et la taille des CMs. Les 10 premiers lncRNAs montrant la meilleure stimulation de la prolifération dans les CMs, après traitement avec les Gapmers, ont été sélectionnés. Parmi eux, *Clipper*, s'est révélé enrichi dans le cœur et dans les CMs. De manière importante, la diminution d'expression de *Clipper* dans le cœur infarci induit une prolifération des CMs, via un contrôle sur son gène adjacent, *Lpin1*, un important régulateur du métabolisme cardiaque, de la biogenèse mitochondriale et donc de la production de ROS et des dommages à l'ADN dans les CMs. En conclusion, notre étude démontre deux approches visant à promouvoir la régénération dans le myocarde endommagé.