



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Monsieur Gustavo RUIZ BUENDÍA

Titulaire d'un Master en sciences moléculaires du vivant 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 :

The three-dimensional chromatin interactions of expanded CAG/CTG repeats

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Ioannis XENARIOS

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 24 janvier 2020 à 17h00

Auditoire C, Génopode, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

Gustavo A. Ruiz Buendía

Center for Integrative Genomics (CIG)

Les interactions tridimensionnelles des répétitions de triplets CAG/CTG

L'expansion des répétitions de trinuécléotides (RTNs) sont les mutations responsables d'au moins 23 maladies génétiques chez l'humain. Ces maladies incluent la dystrophie myotonique de type I (DM1), la maladie de Huntington (MH), le syndrome de l'X fragile (SXF) et l'ataxie de Friedreich (AFRD). La majorité des maladies génétiques de RTNs sont causées par des expansions de triplets CAG/CTG. Les expansions se produisent quand les répétitions excèdent entre 35 et 50 unités. Une fois mutés, les gènes porteurs des expansions acquièrent des caractéristiques typiques de l'hétérochromatine. Les modifications communément trouvées chez les personnes malades incluent une augmentation de la méthylation de l'ADN, la méthylation de la lysine 9 de l'histone 3 ainsi que la diminution de l'acétylation des histones 3 et 4. Chez les patients atteints de SXF et AFRD, cette hétérochromatinisation est accompagné d'un changement dans l'expression des gènes et dans la manière dont la chromatine se plie en trois dimensions (3D). Néanmoins, aucune étude n'a à ce jour analysé la conformation de la chromatine en 3D des loci pathogéniques avec des expansions de triplets CAG/CTG. Étant donné que les expansions de CAG/CTG pathogéniques partagent des caractéristiques d'hétérochromatine avec les mutations de SXF et AFRD, j'ai testé l'hypothèse que ces expansions conduisent à un changement de la conformation de la chromatine en 3D et affectent l'instabilité des RTNs dans la DM1 et la MH. J'ai utilisé une combinaison d'approches expérimentales pour caractériser les modifications de la chromatine près des allèles mutés des gènes *DMPK* et *HTT*, ainsi que pour obtenir un jeu de données de haute résolution sur les interactions physiques de la chromatine chez des patients atteints de la DM1 et la MD avec une technique appelée « circular chromosome conformation capture followed by high-throughput sequencing » (4C-seq). Les résultats présentés dans cette thèse démontrent que les interactions physiques dans ces loci restent inchangées dans des cellules issues des patients malades. Cela fut le cas dans des cellules d'un patient de DM1 avec des RTNs très longues, des hauts niveaux de méthylation d'ADN et avec une perte de CTCF. En outre, l'insertion ectopique d'un transgène avec des triplets de CAG expansés dans des cellules HEK293T n'a pas changé la conformation tridimensionnelle autour du transgène. Compte tenu des résultats de cette thèse, j'ai conclu que les expansions de triplets CAG/CTG hétérochromatiques ne sont pas suffisants pour altérer la conformation tridimensionnelle de la chromatine dans des maladies génétiques humaines. Cela soutient un modèle dans lequel la conformation tridimensionnelle de la chromatine ne contribue pas aux mécanismes pathogéniques de la DM1, MD, et possiblement d'autres maladies génétiques humaines.