

Proposition de Stage de Master (M2) Master BMC

Université de Paris - UFR des Sciences du Vivant

*Conventions : Sorbonne Université, Université Paris 13, Université Paris Saclay,
Muséum National d'Histoire Naturelle, Institut Pasteur*

Année Universitaire 2021-2022

Equipe d'Accueil : Myologie Fondamentale et translationnelle

Intitulé de l'Unité : BFA- UMR 8251- CNRS

Nom du Responsable de l'Unité : Pr Jean-Marie Dupret

Nom du Responsable de l'Équipe : Dr Ana Ferreira

Adresse : Université de Paris. Unité Biologie Fonctionnelle et Adaptative- UMR CNRS 8251-
Bâtiment Lamarck- case courrier 7006- 5 rue M-A Lagroua Weill-Hallé. 75205 Paris Cedex 13

Responsable de l'encadrement : Dr Brigitte BUENDIA

Tél :01 57 27 79 58... E-mail: brigitte.buendia@u-paris.fr.....

9 Parcours de M2

(plusieurs parcours peuvent être choisis)

- **Biologie moléculaire, cellulaire et fonctionnelle de l'hématopoïèse**
Responsables: S. Giraudier, N. Dulphy, E. Lauret
- **Biomolécules, biologie et pathologie moléculaires**
Responsables: JM. Dupret, F. Rodrigues-Lima
- **Biologie et développement cellulaires**
Responsables: A. Guichet, A. Benmerah
- **Inflammation et maladies inflammatoires**
Responsables: R. Monteiro, L. Mouthon
- **Biothérapeutiques: Conception et applications**
Responsables: I. Garcia-Verdugo, JM. Sallenave
- **Immunologie et Immunopathologies**
Responsables: M. Viguier, E. Tartour
- **Microbiologie**
Responsables: I. Martin-Verstraete, X. Nassif
- **Virologie**
Responsables: S. van der Werf, F. Rozenberg
- **Microbiologie et génie biologique**
Responsables: O. Dussurget

Titre du sujet de recherche : Génération de lignées cellulaires CRISPR-Cas9 pour évaluer le rôle de variants TMPO/LAP2 associés à des cardiomyopathies

Résumé du projet (environ une demi-page)

Nous avons étudié dans différents modèles cellulaires et de souris, l'impact de variants du gène LMNA qui sont associés à différentes pathologies. Ce gène code pour les lamines A/C, protéines nucléaires. Présentement, nous étudions des variants du gène TMPO qui code pour les protéines nucléaires LAP2, partenaires des lamines A/C.

Les **cardiomyopathies** familiales sont des maladies du muscle cardiaque dont l'origine génétique n'est toujours pas identifiée pour environ la moitié des patients. Nos collaborateurs (Centre de génétique moléculaire- Hôpital Pitié-Salpêtrière) ont identifié 3 nouveaux variants du gène *TMPO/LAP2* parmi une cohorte de 2100 patients atteints de cardiomyopathies (2021-article soumis).

Nos projets visent à évaluer le rôle causal ou modificateur des trois **variants TMPO** nouvellement identifiés, en analysant les histoires familiales, les prédictions in silico de l'effet de ces variants et l'impact de leur expression dans différents modèles cellulaires. Notre observation selon laquelle un des variants conduirait à de l'haploinsuffisance, suggère que le niveau d'expression de LAP2 α aurait un impact sur la fonction du coeur, en accord avec un modèle de souris knock-out (Gotic et al. 2010).

L'étudiant(e) que nous allons recruter contribuera au projet visant à modifier le gène TMPO dans une lignée de **cardiomyocytes de souris** avec la méthode de **CRISPR-CAS9**. Prenant en compte nos résultats préalables, les lignées seront modifiées soit pour éteindre l'expression de LAP2 α soit pour induire l'expression d'un variant. Les clones sélectionnés seront analysés selon divers critères (expression de LAP2et partenaires vs caractéristiques des cellules pour leur morphologie, capacité à proliférer et à se contracter). Au final, ce travail permettra d'évaluer l'impact de l'expression des variants *TMPO* sur des fonctions spécifiques des cardiomyocytes.

Financement par la Fédération Française de Cardiologie

Ce projet s'inscrit-il dans la perspective d'une thèse :

oui
non

si oui type de financement prévu : Bourse du ministère

Ecole Doctorale de rattachement : BioSPC

*Fiche à retourner par e-mail au secrétariat du Master (UFR des Sciences du Vivant, Université de Paris),
M. Aristide HENAULT (aristide.henault@univ-paris-diderot.fr)*