

## AVIS DE SOUTENANCE

Mme FANNY BOULET présente ses travaux en soutenance le :

**Mercredi 08 juillet 2020 de 14h00 à 16h30**

**Salle Henri Gastaut  
INT- VIOSIOCONFERENCE  
Faculté des Sciences Médicales et paramédicales  
Campus Santé - Timone**

\*\*\*\*\*

27 Boulevard Jean Moulin  
**13385 MARSEILLE Cedex 05**

en vue de l'obtention du diplôme : **Doctorat en Biologie santé-Biologie du Développement**

La soutenance est publique.

Titre des travaux : ROLE DE NIPBL DANS LE DEVELOPPEMENT CARDIAQUE  
Ecole doctorale : Sciences de la vie et de la santé (62)  
Unité de recherche : Centre de Génétique Médicale de Marseille (Marseille Medical Genetics)  
Directeur : M. STEPHANE ZAFFRAN, DIRECTEUR DE RECHERCHE  
Codirecteur : M. THOMAS MOORE-MORRIS, CHARGE DE RECHERCHE

### Membres du jury

Nom	Qualité	Etablissement	Rôle
Mme LUISA DI STEFANO	CHARGE DE RECHERCHE	UNIVERSITE TOULOUSE 3	Rapporteur du jury
M. FRANK LEZOUALC'H	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE TOULOUSE 3	Rapporteur du jury
M. JEAN CHRISTOPHE ANDRAU	DIRECTEUR DE RECHERCHE	UNIVERSITE MONTPELLIER 1	Membre du jury
Mme ADELE FAUCHERRE	CHARGE DE RECHERCHE	UNIVERSITE MONTPELLIER 1	Membre du jury
M. JEAN-LOUIS MEGE	PROFESSEUR DES UNIVERSITES	UNIVERSITE D'AIX-MARSEILLE	Membre du jury
M. THOMAS MOORE-MORRIS	CHARGE DE RECHERCHE	UNIVERSITE MONTPELLIER 1	Co-Directeur

**Le Doyen**



**Georges LEONETTI**

## Résumé :

Le complexe cohésine, un large anneau pouvant encercler les brins d'ADN, est requis dans l'organisation 3D du génome qui contribue à réguler l'expression des gènes en modulant l'interaction entre les éléments de régulation tels que les promoteurs et les enhancers. Cette dynamique est notamment essentielle pour la régulation de l'expression des gènes clés de l'identité cellulaire. Le Syndrome de Cornelia de Lange (SCdL) est une maladie congénitale rare affectant jusqu'à 1/45 000 naissances. Cette pathologie est le plus souvent associée à une mutation de NIPBL, qui a pour fonction principale de charger le complexe cohésine sur l'ADN. Le phénotype des patients atteints du SCdL est très hétérogène et cette pathologie affecte de multiples organes dont le cœur. La première partie de ma thèse porte sur les défauts valvulaires des patients. Aucune étude rapportant les caractéristiques des valves cardiaques des souris *Nipbl*<sup>+/-</sup> a été publiée, alors même que les défauts liés aux valves sont courants chez les patients SCdL. Nous avons montré que les souris *Nipbl*<sup>+/-</sup> présentent un épaissement des cuspidés de la valve aortique ainsi qu'un retard de septation de la voie d'éjection. Dans une deuxième partie nous nous sommes interrogés sur le rôle de NIPBL durant la cardiogenèse. Nous avons réalisé des expériences d'immunoprecipitation de chromatine (ChIP) pour comprendre le lien entre NIPBL et les gènes dérégulés en l'absence de *Nipbl* que nous avons identifié dans les progéniteurs cardiaques par une analyse de type transcriptome en cellule unique. Enfin la dernière partie de ma thèse porte sur la génération de lignées de poissons zèbre déficientes en *nipbl*, permettant d'élargir le panel de modèles SCdL disponibles pour l'étude de cette pathologie.

## Abstract:

The cohesin complex, a large ring able to encircle DNA, is required for establishing 3D genome structure. By forming DNA loops, this complex is directly involved in the cis-regulation of gene expression by enabling interactions between the regulatory elements such as enhancers and promoters. These dynamics are essential for the regulation of key cell identity genes. Cornelia de Lange Syndrome (CdLS) is a congenital disease affecting up to 1/45 000 live births. This disease is mostly associated with mutations in NIPBL, which loads the cohesin complex onto the DNA. CdLS is a multi-systemic disorder, affecting the heart in various ways. The first part of my thesis is on valve defects, that are often observed in CdLS patients but had not been studied in the mice models of CdLS. We reported that *Nipbl*<sup>+/-</sup> mice present a thickening of the aortic cuspid valve and a delayed septation of the outflow tract. In the second part, we study the function of NIPBL in cardiogenesis. We perform chromatin immunoprecipitation (ChIP) experiments to understand the link between NIPBL and genes deregulated by the absence of *Nipbl* identified by single cell transcriptomic analysis in cardiac progenitors. Finally, we used CRISPR-cas9 technology to generate a *nipbl*<sup>+/-</sup> zebrafish to increase the panel of CdLS models available.