



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université de Paris - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage M2, Année 2021-2022

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Université de Paris-UMR8251-CNRS BFA	Responsable du Stage : Dr Brigitte Buendia, CR-CNRS
Intitulé Equipe : Myologie Fondamentale et translationnelle (http://www.bfa.univ-paris-diderot.fr)	Contacts Adresse : Université de Paris. Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative- UMR CNRS 8251. Bâtiment Lamarck. Case courrier 7006. 5 rue M-A Lagroua Weill-Hallé. 75205 Paris Cedex 13.
ED d'appartenance : BioSPC	Email : brigitte.buendia@u-paris.fr
Responsable de l'Equipe : Dr Ana Ferreiro	Tel : 01-57-27-79-

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

Résumé du Projet de Stage (en 300 mots maximum, mots clés en gras)

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 LAP2 α et 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

Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)

2018 - Samson C, Petitalot A, Celli F, Herrada I, Ropars V, Le Du MH, Nhiri N, Jacquet E, Arteni AA, Buendia B, Zinn-Justin S. Structural analysis of the ternary complex between lamin A/C, BAF and emerin identifies an interface disrupted in autosomal recessive progeroid diseases. *Nucleic Acids Research*. 46(19):10460-10473. doi: 10.1093/nar/gky736
2017a - Barateau, A., Vadrot, N., Vicart, P., Ferreiro, A., Mayer, M., Héron, D., Vigouroux, C. and B. Buendia. A novel lamin A mutant responsible for congenital muscular dystrophy causes distinct abnormalities of the cell nucleus. *PLoS One*. 12(1). doi: 10.1371/journal.pone.0169189
2017b- Barateau, A., Vadrot N., Agbulut, O., Vicart, P., Batonnet-Pichon, S. and B. Buendia. Distinct Fiber Type Signature in Mouse Muscles Expressing a Mutant Lamin A Responsible for Congenital Muscular Dystrophy in a Patient. *Cells*, 6, 10; doi:10.3390/cells6020010
2017c- Paulsen, J., . Sekelja, M., Oldenburg, A.R., Barateau, A., Briand, N., Delbarre, E., Shah, A., Sorensen, A.L., Vigouroux, C., Buendia, B. and P. Collas. Chrom3D : Three dimensional genome modeling from Hi-C and nuclear lamin-genome contacts. *Genome Biology*, 18:21. doi: 10.1186/s13059-016-1146-2.
2015 - Vadrot, N., Duband-Goulet, I, Cabet, E., Attanda, W., Barateau, A., Vicart, P., Gerbal, F., Briand, N., Vigouroux, C., Oldenburg, A.R., Lund, E.G., Collas, P. and B. Buendia. The p.R482W substitution in A-type lamins deregulates SREBP1 activity in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Human Molecular Genetics* Apr 1;24(7):2096-109. doi: 10.1093/hmg/ddu728. Epub 2014 Dec 18.