

Avis de soutenance

Monsieur Thibaut MATIS

Génétique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

CISCO : Etude des régions CIS régulatrices de l'expression du gène PTEN et leur implication dans la maladie de Cowden

dirigés par Monsieur Nicolas SEVENET

Soutenance prévue le **vendredi 12 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Campus Carreire 146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux

Salle : Amphithéâtre 12

Composition du jury :

M. Nicolas SEVENET	Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. Sylvain FOISSAC	INRAE	Rapporteur
Mme Estelle COLIN	Université d'Angers	Rapporteuse
Mme Caroline ROORYCK-THAMBO	Université de Bordeaux	Examinatrice
M. Frederic CAUX	Université Sorbonne Paris Nord	Examineur
M. Martin TEICHMANN	Université de Bordeaux	Examineur

Mots-clés : Maladie de Cowden, PTEN, Enhanceur, Tiled-C, Omique, CRISPRi

Résumé :

La maladie de Cowden, qui appartient au spectre des PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS), est une affection héréditaire de transmission autosomique dominante liée aux variants pathogènes constitutionnels (VPC) du gène suppresseur de tumeur PTEN. Le gène PTEN code une phosphatase régulant la voie PI3K-AKT qui contrôle la prolifération, la survie et le métabolisme cellulaire. Environ 20 % des patients au phénotype typique ne présentent pas de VPC dans les séquences codantes de PTEN, suggérant une hétérogénéité génétique ou allélique, concernant notamment des altérations cis-régulatrices distales. Les résultats négatifs d'analyses des altérations du promoteur, de sa méthylation ou d'exomes, ainsi que la présence d'éléments Alu intragéniques, sont en faveur de cette dernière. Les gènes sont régulés à distance par des éléments cis-régulateurs tels que les enhanceurs. Si des anomalies d'interactions enhanceur-promoteur sont établies dans certaines maladies génétiques (β -thalassémie, anomalie du développement), leur implication dans les syndromes de prédisposition au cancer reste peu explorée. Par ailleurs, les éléments cis-régulateurs de PTEN et l'architecture de son domaine topologiquement associé (TAD) demeuraient jusqu'ici mal caractérisés. Les objectifs de ce travail de thèse et du projet CISCO (Etude des régions CIS régulatrices de l'expression du gène PTEN et leur implication dans la maladie de Cowden) étaient de cartographier les interactions chromatiniennes au locus PTEN, d'identifier et de caractériser ces enhanceurs dans deux lignées de référence (lymphocytaire et mammaire), et d'évaluer l'intégrité du TAD dans des lignées tumorales dépourvues d'expression de PTEN (par variant pathogène (VPC) ou remaniements chromosomiques). L'approche combinait des données multi-omiques issues d'ENCODE (accessibilité chromatinienne, marques d'histones, transcription d'eRNA) avec un volet fonctionnel (CRISPRi) et de cartographie 3D (Hi-C et Tiled-C). Au total, onze enhanceurs ont été identifiés, organisés autour de sept hubs de contact, dont certains interagissent directement avec le promoteur de PTEN, tandis que d'autres interagissent avec les enhanceurs voisins formant un réseau de régulation complexe. Alors que la majorité des enhanceurs et interaction enhanceurs-promoteurs sont spécifiques d'une lignée cellulaire, un enhanceur (PE_11) est particulièrement conservé à travers l'ensemble des lignées. Les protéines CTCF et les cohésines participent de façon complémentaire à la formation

de ces interactions, bien que la moitié des interactions observées s'établissent indépendamment de leur fixation, suggérant des mécanismes structuraux alternatifs. À haute résolution, les marques d'enhancers actifs se situent à proximité des hotspots de contacts sans s'y superposer, mettant en évidence des régions génomiques structurantes rapprochant les enhancers du promoteur et dépourvues de fonction transcriptionnelle. Par ailleurs, la transcription des eRNAs est orientée vers le promoteur de PTEN, suggérant une directionnalité fonctionnelle des interactions enhancer-promoteur. Enfin, l'architecture 3D au locus de PTEN reste globalement stable en présence de VPC dans un exon avec des hubs et des interactions enhancer-promoteur préservées. Seuls des réarrangements structuraux intra-TAD entraînent des altérations notables. Au total, ces travaux ont permis de mettre en évidence une architecture 3D conservée assurant à la fois stabilité et flexibilité du rôle des enhancers au locus de PTEN. La compréhension de la régulation de l'expression de PTEN ainsi que l'identification de régions clés ouvrent des perspectives pour des applications en génétique médicale, notamment chez les patients PHTS sans VPC identifiés.