



## Pauline Andrieux

**Doctorante 4e année (laboratoire TAGC)**

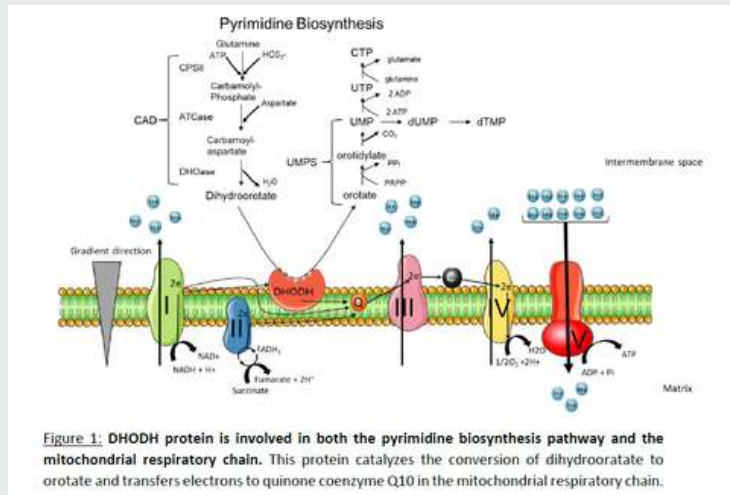
**Appel d'offre:** fin de thèse (avril à sept. 2023)

**Titre de la thèse :** Étude de variants rares situés dans des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et le fonctionnement des mitochondries dans les cardiomyopathies dilatées associées à la maladie de Chagas.

Les insuffisances cardiaques sont des pathologies qui affectent entre 1 et 2% de la population mondiale. Ce nombre augmentant chaque année, elles deviennent un important problème de santé publique. Elles sont principalement causées par des cardiomyopathies, des maladies qui affectent le muscle cardiaque, entraînant une perte de fonction et de la contractilité des cellules cardiaques. Les coeurs présentent alors des dysfonctionnements.

La maladie de Chagas est une maladie parasitaire due au parasite *Trypanosoma cruzi*, endémique d'Amérique du sud et transmis à l'homme par un insecte vecteur, le réduve. Elle affecte à l'heure actuelle environ 8 millions de personnes, et se divise en deux phases : une phase aiguë, la plupart du temps sans symptôme ; et une phase chronique, qui, dans 30% des cas, évolue en cardiomyopathie. Ces cardiomyopathies chagasiennes chroniques sont des cardiomyopathies dilatées, caractérisées par une forte réaction inflammatoire. Cette forte réaction inflammatoire au niveau du coeur va entraîner des dysfonctionnements au niveau du centre énergétique des cellules : les mitochondries.

Afin de mieux comprendre la maladie, nous avons décidé de recruter 6 familles nucléaires, multi-cas, dans la région endémique de São Paulo, au Brésil afin de mettre en évidence des variants génétiques, présents chez les personnes malades, qui pourraient amplifier la maladie. Nous avons mis en évidence 7 gènes impliqués dans deux processus biologiques, l'inflammation et la mitochondrie. Les gènes sont DHODH, UMPS, MAP4K4, LEPR, RPUDS3, SLC11A1 et MAML1. Pour comprendre l'impact de ces gènes sur la cellule, nous les avons insérés par la technique CRISPR/CAS9 dans des cellules cardiaques. Afin de tester l'effet de ces mutations sur la mitochondrie centre énergétique de la cellule, processus primordial pour la contraction cardiaque.



**Figure 1:** DHODH protein is involved in both the pyrimidine biosynthesis pathway and the mitochondrial respiratory chain. This protein catalyzes the conversion of dihydroorotate to orotate and transfers electrons to quinone coenzyme Q10 in the mitochondrial respiratory chain.



pauline.andrieux@outlook.com

