

Projet de recherche : **CISCO - Etude des régions cis-régulatrices du gène suppresseur de tumeur *PTEN* et leur implication dans la maladie de Cowden**

Coordinateur du projet : **Nicolas SEVENET**

La maladie de Cowden est un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers caractérisé par l'apparition de tumeurs bénignes et/ou malignes touchant de multiples organes, associée à des signes cliniques hétérogènes. Cette affection est due à des mutations délétères dans le gène *PTEN*, l'un des gènes majeurs impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire, et dont le diagnostic est établi par séquençage moléculaire. Malgré l'essor du séquençage, 20 % des patients qui présentent des signes cliniques évocateurs de la maladie ne présentent pas de mutations dans le gène *PTEN*. D'un point de vue physiologique, l'activation des gènes est contrôlée à distance par des « amplificateurs », des régions génomiques qui, par repliement de l'ADN, permettent de recruter les acteurs spécifiques qui vont permettre au gène de s'exprimer. Il a été démontré dans certaines maladies génétiques que des altérations de ces amplificateurs ou d'un défaut de repliement de l'ADN, peuvent être à l'origine d'une inactivation du gène cible, et nous supposons que cela pourrait être le cas dans la maladie de Cowden. Ces amplificateurs sont porteurs de marques plus ou moins spécifiques sur le génome. Grâce à l'utilisation de bases de données nous avons pu mettre en évidence quatre régions porteuses de ces marques situées à une longue distance de *PTEN*. Notre premier objectif vise à mettre en application des techniques d'analyse de 3D génome sur des lignées cellulaires, ayant pour but de caractériser avec précision la conformation 3D entre ces amplificateurs et *PTEN*. Notre second objectif a pour but de retirer un à un ces amplificateurs dans des lignées cellulaires, grâce aux ciseaux moléculaires (CRISPR-Cas9), pour en évaluer le retentissement sur *PTEN*. Notre dernier objectif sera de rechercher des altérations de ces amplificateurs chez des patients atteints de la maladie de Cowden mais pour qui aucune mutation du gène *PTEN* n'a été mise en évidence.

