



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **7 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Marine DANCER**

Titre de la thèse : « Etude de la régulation de la triglycéridémie chez l'homme par des variants codants de *LMF1* et non codants d'*APOC3* et *LMF1* »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

L'hyperchylomicronémie est une maladie rare et complexe impliquant plusieurs gènes qui sont eux-mêmes fortement régulés par plusieurs mécanismes et dont les voies métaboliques sont étroitement dépendantes de facteurs environnementaux. La survenue de la pathologie due à la présence de variants ou d'une association de variants sur ces gènes n'est pas toujours clairement définie. Ce qui suggère l'intervention d'autres mécanismes mal élucidés dans le développement des hyperchylomicronémies et la régulation du métabolisme des triglycérides. Nous avons essayé d'appréhender certains mécanismes causals dans la survenue de l'hyperchylomicronémie en lien avec la présence de variants sur les gènes régulateurs *APOC3* et *LMF1* du métabolisme des triglycérides.

Le gène *APOC3* présente le variant SstI (rs5128) en région 3' non codante associée significativement à l'hypertriglycéridémie dans notre cohorte, nous avons cherché à caractériser sa régulation post-transcriptionnelle éventuelle par des microARN hépatiques ou intestinaux. Nos résultats ne confirment pas l'hypothèse d'une régulation du variant SstI du gène *APOC3* par un microARN hépatique ou intestinal ciblant directement l'extrémité 3'UTR du gène *APOC3*.

Le gène *LMF1*, nouveau gène candidat pour étudier les mécanismes des hyperchylomicronémies, est encore peu investigué. Nous avons mis en place son diagnostic génétique au sein du laboratoire ainsi qu'une technique in vitro permettant d'évaluer l'impact de la présence de certains variants codants de *LMF1* sur l'activité post héparinique de la lipoprotéine lipase (LPL) par mesure de la lipolyse des triglycérides des VLDL. Nous avons mis en évidence des activités LPL significativement diminuées suggérant une dysfonction de *LMF1*

en présence des variants p.Gly172Arg (rs201406396), p.Arg354Trp (rs143076454), p.Arg364Gln (rs35168378), et des deux variants non-sens déjà décrits p.Tyr439Ter (rs121909397) et p.Trp464Ter (rs587777626). Ces travaux permettent de confirmer l'effet fonctionnel des variants *LMF1* sur la régulation de la sécrétion de la LPL. Nous avons également retrouvé dans notre cohorte de 385 patients 18 variants sur la région 3' non codante du gène *LMF1*. Pour les trois variants : c*231C>A (rs75476513), c*512G>A (rs117039680), et c*530G>A (rs139657279), les résultats in vitro suggèrent une régulation post-transcriptionnelle par les microARN. Ce qui pourrait ainsi expliquer le mécanisme de l'association de ces variants non traduits à l'hypertriglycémie.

Ainsi, des interrelations des multiples gènes impliqués dans le métabolisme des triglycérides et leurs régulations à plusieurs niveaux simultanés modulent le phénotype d'hyperchylomicronémie. Il est nécessaire d'étudier tous les mécanismes complexes impliqués dans la régulation de la triglycémie afin de mieux appréhender la physiopathologie et de développer de nouvelles cibles thérapeutiques.