



# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE  
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 637  
*Sciences de la Vie et de la Santé*  
Spécialité : *Génétique, Génomique, Bioinformatique*

Par

**Clara BLOTAS**

**Etude de la régulation à distance du gène *CFTR***

**Thèse présentée et soutenue à Brest, le 17 janvier 2025**  
**Unité de recherche : Inserm UMR 1078 – Génétique, Génomique et Biotechnologies**

## Rapporteurs avant soutenance :

Albertina DE SARIO

Directrice de recherche, PhyMedExp, Université de Montpellier

Frédéric BANTIGNIES

Directeur de recherche, Institut de Génétique Humaine, Université de Montpellier

## Composition du Jury :

Président :

Laurent MEIJER

Président et Directeur Scientifique, Perha Pharmaceuticals

Examineur :

Alexandre HINZPETER

Chargé de recherche, Institut Necker Enfants Malades

Dir. de thèse :

Stéphanie MOISAN

PhD, Ingénieur hospitalier, CHU Brest, Inserm UMR 1078, UBO

Co-dir. de thèse :

Claude FEREC

Professeur émérite de Génétique Médicale, UBO

**Titre :** Etude de la régulation à distance du gène *CFTR*

**Mots clés :** *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*, Epignétique, Chromatine, Cis-régulation, Tissue-spécificité, Variants

**Résumé :**

Le gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)* code pour un transporteur ionique essentiel dans le maintien de l'homéostasie des cellules épithéliales. Un défaut de son expression conduit à des pathologies comme la mucoviscidose et les *CFTR-related disorders (CFTR-RD)*. Les mécanismes moléculaires contrôlant l'expression tissulaire du gène ne sont pas entièrement compris, de même que les causes de l'hétérogénéité clinique.

L'organisation spatiale du génome, qui dépend de l'état de la chromatine et des interactions entre promoteurs et éléments *cis*-régulateurs (CREs), est cruciale pour garantir une expression précise du gène dans le temps et l'espace. Ces éléments représentent 8 % du génome humain, et plus

de 90 % des variants associés à des maladies se trouvent dans les régions non codantes. Les travaux menés ont étudié la *cis*-régulation du gène *CFTR* dans le pancréas, l'intestin et l'épididyme. Ces travaux montrent que l'état de la chromatine diffère d'un type cellulaire à un autre. Des tests fonctionnels ont confirmé l'implication tissu-spécifique de CREs. L'étude des variants régulateurs en lien avec des phénotypes particuliers est en cours. Bien qu'aucune dérégulation majeure n'ait été identifiée, certaines pistes ont été suggérées. Les données chromatiniques spécifiques aux tissus sont essentielles pour interpréter l'expression des gènes et les variations associées aux maladies, notamment dans les régions non codantes.

**Title :** Study of the long-range regulation of the *CFTR* gene

**Keywords :** *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*, Epigenetic, Chromatin, Enhancer, Tissue-specificity, Mutations

**Abstract :** The *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)* gene encodes an ion transporter essential for maintaining the homeostasis of epithelial cells. Defects in its expression lead to diseases such as cystic fibrosis and *CFTR-related disorders (CFTR-RD)*, which are characterised by significant genetic and clinical heterogeneity. The molecular mechanisms controlling the tissue-specific expression of the gene are not fully understood, nor are the causes of clinical heterogeneity. The spatial organisation of the genome, which depends on chromatin state and interactions between promoters and *cis*-regulatory elements (CREs), is crucial to ensure precise gene expression in both time and space. These elements represent 8% of the human genome, and more than 90% of

of disease-associated variants are located in non-coding regions, potentially affecting CREs. We have investigated the *cis*-regulation of the *CFTR* gene in the pancreas, intestine, and epididymis. This work shows that the chromatin state varies between cell types. Functional assays have confirmed the tissue-specific involvement of CREs. Ongoing research is focusing on the association between regulatory variants and specific phenotypes. Although no major deregulation has been identified so far, some potential leads have been suggested. Tissue-specific chromatin data are crucial for interpreting gene expression and variations associated with diseases, particularly in non-coding regions.