

Publications

- **Simard, O.**, Niavarani, S.R., Gaudreault V., Boissonneault G. Torsional stress promotes trinucleotide expansion in spermatids. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2017 (en révision).
- Cavé, T., **Simard, O.**, Grégoire, M-C., Boissonneault, G., Defective DNA Repair in Spermiogenesis. Chapitre de livre pour: A clinician's guide to sperm DNA and chromatin damage. 2016.
- **Simard, O.**, Leduc, F., Acteau, G., Arguin, M., Grégoire, M-C., Brazeau, M-A., Marois, I., Richter, M-V., and Boissonneault, G. Step-specific sorting of mouse spermatids by flow cytometry. Journal of Visualized Experiments. 2015.
- **Simard, O.**, Grégoire, M.-C., Arguin, M., Brazeau, M.-A., Leduc, F., Marois, I., Richter, M.-V., and Boissonneault, G. Instability of trinucleotide repeats during chromatin remodeling in spermatids. Human Mutation, 2014.
- Gouraud, A., Brazeau, M.-A., Grégoire, M.-C., **Simard, O.**, Massonneau, J., Arguin, M. and Boissonneault, G. "Breaking news" from spermatids. Basic Clin. Androl., 2013.
- Grégoire, M.-C., Massonneau, J., **Simard, O.**, Gouraud, A., Brazeau, M.-A., Arguin, M., Leduc, F. and Boissonneault, G. Male-driven de novo mutations in haploid germ cells. Mol. Hum. Reprod. 19, 495-9., 2013.
- Leduc F, Acteau G, Grégoire M-C, **Simard O**, Leroux J, Carrier-Leclerc A, Arguin M, Boissonneault G. Post-meiotic DNA damages and response in male germ cells. In Storici F (ed), DNA repair/Book1. InTech Open access publisher, 2011.

Présentations internationales

- **Simard O**, Grégoire M-C, Brazeau M-A, Leduc F, Boissonneault G, 2013. Chromatin remodeling in spermatids and paternal anticipation of trinucleotide diseases. Présentation orale, The 59th CFAS Annual Meeting, Victoria, BC, Canada, 26-29 septembre 2013.
- **Simard O**, Grégoire M-C, Arguin M, Brazeau M-A, Leduc F, Marois I, Richter M.V, Boissonneault G. Trinucleotide instability during spermiogenesis. Présentation par affiche, Chromothripsis, Clustered Mutation and Complex Chromosome Rearrangements. Cambridge, MA, 21-23 septembre 2014.

Bourses, Prix & Distinctions

- **Mention d'honneur du doyen**, 2015.
- **Bourse de formation au doctorat du FRQS**, valeur de 60 000\$/3ans, 2014-2017.
- **Bourse de formation au doctorat de la FMSS**, valeur de 57 000\$/3ans, 2014-2017 (déclinée).
- **Bourse de formation au doctorat de la fondation GO**, valeur de 10 000\$/1an, 2013.
- **Bourse RQR Foncer**, valeur de 10 000\$/1an, 2013.
- **Renouvellement Bourse RQR Foncer**, valeur de 10 000\$/1an, 2012.
- **Bourse de formation à la maîtrise de la fondation GO**, valeur de 7500\$/1an, 2012.
- **Bourse RQR Foncer**, valeur de 8650\$/1an, 2011.
- **Bourse de formation à la maîtrise de la fondation GO**, valeur de 7500\$/1an, 2011.
- **Bourse de voyage du RQR**, valeur de 500\$, 2013.
- **Prix 3e position, 42^e journée scientifique de la FMSS**, valeur de 550\$, 2013.
- **Prix 4e position, 20^e Symposium de biochimie**, valeur de 200\$, 2014.



UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE

Études supérieures

Faculté de médecine et des sciences de la santé

SOUTENANCE DE THÈSE

DOCTORAT EN BIOCHIMIE

OLIVIER SIMARD

Jeudi, le 23 février 2017

13H00

Z8-1049 (Amphithéâtre-PRAC)

Étude de l'instabilité trinucleotidique lors de la spermiogenèse.



Résumé

Les maladies trinuécléotidiques, telles que la maladie de Huntington, sont des désordres où les gènes impliqués possèdent un nombre de répétitions trinuécléotidiques anormalement élevé et inversement corrélé avec l'âge d'apparition des symptômes, lorsque celles-ci sont dans les exons. Plusieurs de ces maladies démontrent une anticipation paternelle, où un ajout de répétitions trinuécléotidiques a lieu pendant la spermatogenèse sans plus de détails sur les étapes et les mécanismes impliqués. Or, la spermiogenèse est caractérisée par un remodelage de la chromatine drastique, où les histones sont ultimement remplacées par les protamines afin de compacter et protéger davantage le matériel génétique. Cette transition implique aussi un changement topologique majeur précédé par une accumulation de surenroulement négatif qui est éliminé par la topoisomérase 2 β .

Pour identifier les étapes précises où l'extension trinuécléotidique a lieu, j'ai développé une stratégie de séparation des spermatozoïdes en utilisant la cytométrie en flux, ce qui m'a permis d'obtenir quatre populations de spermatozoïdes représentant des étapes importantes de différenciation. J'ai appliqué cette stratégie à partir d'un modèle de souris transgéniques de la maladie de Huntington. Cette démarche a permis de démontrer que l'extension trinuécléotidique des répétitions CAG a précisément lieu à la fin du remodelage de la chromatine, soit à l'étape 14 de la spermiogenèse. Afin d'élucider le mécanisme d'extension trinuécléotidique, j'ai utilisé un système acellulaire où un plasmide contenant des répétitions CAG est incubé dans un extrait nucléaire actifs de spermatozoïdes. Cette stratégie a démontré que le surenroulement négatif libre, tel que retrouvé pendant le remodelage de la chromatine, est capable d'induire des structures secondaires dans les répétitions CAG, ce qui entraîne une cascade d'événements menant à l'extension trinuécléotidique. L'inhibition des topoisomérases de type 2 prévient l'extension ce qui est compatible avec le rôle important du stress torsionnel dans ce mécanisme. De plus, la protamination de l'ADN, telle qu'observée dans les spermatozoïdes, accentue l'accumulation de stress torsionnel aux répétitions CAG, ce qui favorise leur extension.

Ma démarche expérimentale suggère que l'accumulation de surenroulement libre dans l'ADN des spermatozoïdes est à la base de l'instabilité trinuécléotidique observée et explique l'anticipation paternelle. Finalement, la détection d'instabilité trinuécléotidique pendant le remodelage de la chromatine représente la toute première démonstration du potentiel mutagène de la spermiogenèse.

SOUTENANCE DE THÈSE OLIVIER SIMARD

Membres du jury

Pr Guylain Boissonneault, directeur des travaux
Département de biochimie, PRAC

Pr François Corbin, président de jury
Département de biochimie, FMSS

Pr François-Michel Boisvert, évaluateur externe au programme
Département d'anatomie et de biologie cellulaire, PRAC

Pre Géraldine Delbès, évaluatrice externe à l'Université
Institut Armand-Frappier - INRS

Pr Robert Dumaine, représentant du Doyen
Département de pharmacologie-physiologie, FMSS