



Audric COLOGNE

Equipe GENDEV du CRNL

Exploration du rôle de l'épissage mineur dans le développement embryonnaire : modèle du syndrome de Taybi-Linder (TALS)

La soutenance se déroulera le **Judi 10 Octobre 2019**, à partir de **13h30**, dans l'**amphithéâtre du Neurocampus** (site Le Vinatier, 95 boulevard Pinel, Bron).
La thèse sera défendue en français.

Le jury sera composé de :

- Patrick EDERY, Directeur de Thèse, Directeur de Recherche, Génétique des Anomalies du Neurodéveloppement, Bron
- Alexandra MARTINS (rapporteuse), CR1, Université de Rouen
- William RITCHIE (rapporteur), CR1, Institut de Génétique Humaine, Montpellier
- Tania ATTIE-BITACH, PUPH, Hôpital Necker-Enfants Malades/Université Paris Descartes
- Sarah DJEBALI-QUELEN, Post-Doctorante, Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage, Toulouse
- Sylvie MAZOYER, Directeur de Recherche, Génétique des Anomalies du Neurodéveloppement, Bron
- Vincent LACROIX, Maître de Conférences, Université Claude Bernard Lyon 1

Résumé :

Le Syndrome de Taybi-Linder (TALS) est une maladie génétique rare affectant le développement embryonnaire, caractérisée par un nanisme microcéphalique sévère et un décès précoce des patients. Le gène muté dans ce syndrome est RNU4ATAC, qui produit un petit ARN nucléaire (snRNA) non-codant : U4atac. Ce snRNA est l'une des briques composant le spliceosome mineur, une machinerie nucléaire dédiée à l'épissage des introns U12, un groupe d'introns peu étudié car présent dans ~1 % des gènes seulement. Dans le TALS, ces introns sont fréquemment retenus dans les transcrits matures, l'épissage correct des introns U12 semble donc capital pour le développement embryonnaire.

L'étude du profil transcriptomique des patients TALS permet ainsi d'établir les conséquences moléculaires d'un dysfonctionnement du spliceosome mineur, nous en apprenant davantage sur les mécanismes d'épissage des introns U12 en condition physiologique ou pathologique, et sur le rôle de l'épissage mineur dans le développement embryonnaire. Cette thèse présente la première analyse approfondie du transcriptome de cellules provenant de patients TALS.

Pour mener cette analyse, nous avons développé un pipeline bioinformatique qui, à partir de données RNA-seq de seconde génération, utilise différentes méthodes dédiées à l'étude différentielle de l'expression des gènes ou de la qualité d'épissage entre patients et contrôles.

L'épissage étant particulièrement complexe à analyser à partir de reads courts, deux approches complémentaires ont été utilisées : l'une classique, basée sur l'alignement des reads, et l'autre plus originale, basée sur l'assemblage des reads et permettant de détecter plus d'événements d'épissage non-annotés (KisSplice). Une des conséquences attendues d'un dysfonctionnement du spliceosome mineur est une rétention massive des introns U12 dans les ARN matures.

Cependant, la détection et la quantification de rétentions d'intron chez les mammifères constituent encore aujourd'hui un challenge bioinformatique. Nous avons donc utilisé une méthode récente dédiée à l'analyse des rétentions d'introns pour caractériser le plus précisément possible le profil transcriptomique des patients TALS. J'ai ainsi participé au développement de KisSplice et de notre outil d'analyse statistique des différentielles d'épissage, kissDE, et mis en évidence certaines caractéristiques de l'épissage mineur, que ce soit en condition physiologique ou pathologique.