



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MASSON Julie**

Titre de la thèse : *« Caractérisation fonctionnelle des remaniements de structure chromosomique chez des patients atteints de troubles du neurodéveloppement »*

Résumé



Les remaniements de structure chromosomique apparemment équilibrés (RCAE), qui comprennent les translocations, les insertions, les inversions et les remaniements complexes sont des événements rares. Sans conséquence sur le phénotype dans la majorité des cas, ils peuvent entraîner des anomalies d'appariement au moment de la méiose et résulter à la formation de gamètes déséquilibrés pouvant mener à des interruptions de grossesse. De plus, 6% des patients avec translocations, 9% des patients avec inversions et 23% des patients avec un remaniement complexe présente un phénotype pouvant résulter d'un déséquilibre cryptique ou d'une pathologie du point de cassure comme une interruption de gène ou une dysrégulation par un effet de position. En effet, outre la séquence génomique, l'expression des gènes est également déterminée par des facteurs épigénétiques. L'ADN est enroulé autour d'histones, formant ainsi la chromatine. Ces histones peuvent subir des modifications post-traductionnelles modulant la compaction de la chromatine. La chromatine est également structurée au sein du noyau, formant une architecture tridimensionnelle hiérarchisée. Ainsi, la chromatine est organisée en territoires chromosomiques, puis en compartiments chromosomiques, en domaines associés topologiquement et en boucles chromatiniennes. L'organisation du génome peut être perturbée par les RCAE, ce qui peut induire une modification de l'expression génique et entraîner l'apparition de troubles du neurodéveloppement. Nous avons étudié l'effet de ces RCAE sur le noyau. Pour cela, nous avons réalisé une étude d'expression du gène *TCF4* afin d'étudier des anomalies d'expression par interruption de différents sites d'initiation de la transcription. Puis nous avons déterminé par hybridation in situ en fluorescence en trois dimensions le ratio de position radiale de loci impliqués dans des RCAE. Enfin nous avons caractérisé par caryotype, hybridation in situ en fluorescence, analyse chromosomique sur puce à ADN et séquençage du génome entier les chromoanagenesis de six familles dans lesquelles un parent asymptomatique a transmis, de manière déséquilibrée, un remaniement chromosomique à sa descendance afin d'appréhender l'appariement des chromosomes anormaux pendant la méiose.

Nous avons montré que les remaniements chromosomiques perturbent les cellules, tant au moment de l'interphase que lors de la méiose. Ils entraînent des répercussions au niveau de la séquence génomique, en interrompant des gènes ou leurs éléments régulateurs. De plus, le phénotype d'un patient peut être différent en fonction du site d'initiation de la transcription qui est impacté par un remaniement chromosomique. En effet les patients présentant un remaniement chromosomique proximal du gène *TCF4*, impliquant les premiers sites d'initiation de la transcription, présentent un phénotype modéré. Les remaniements chromosomiques ont également des répercussions au niveau de l'organisation spatiale de la chromatine. Les ratios de position radiale des loci impliqués dans des translocations ou des inversions, peuvent être modifiés. La relocalisation des dérivés peut alors avoir un effet sur le phénotype des patients en modifiant leur environnement. Lors de la méiose, les chromoanagenesis perturbent l'appariement des chromosomes

homologues qui forment alors des figures complexes avec des régions d'asynapsis. Cela peut mener à la formation de gamètes déséquilibrés. Cette recombinaison étant aléatoire et imprévisible, le dépistage prénatal est recommandé pour ces familles.

