

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Caractérisation du risque génétique de rupture d'anévrisme intracrânien		3 mots-clés : génétique, bio-informatique, anévrisme intracrânien
Unité/équipe encadrante : Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291 Équipe I : Génétique cardiovasculaire - JJ Schott – R Redon		
Directeur de thèse : Richard Redon		N° de tél : 0228080141 Mail : richard.redon@univ-nantes.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'anévrisme intracrânien (AIC) est une hernie acquise de la paroi artérielle survenant préférentiellement à une bifurcation artérielle. Les conséquences gravissimes de la rupture d'un AIC chez une personne jusqu'ici valide et en bonne santé sont bien connues, d'où l'importance d'un dépistage précoce des AIC. La physiopathologie de la formation et de la rupture des AIC est méconnue : mieux la comprendre est donc un prérequis essentiel pour envisager de stratifier le risque de rupture chez le porteur d'AIC. Peu d'études cliniques et/ou moléculaires ont abordé la place de la susceptibilité génétique dans des formes familiales d'AIC. Notre équipe coordonne un programme national de recherche translationnelle – ICAN - pour mieux comprendre la pathophysiologie de l'anévrisme intracrânien. Dans ce contexte, nous disposons d'une bio-collection d'ADN et sérum rassemblant plus de 3000 patients porteurs d'AIC pour lesquels des données cliniques, biologiques et anatomiques (imagerie) ont systématiquement été collectées. Nous sommes également impliqués dans un PEPR Santé Numérique avec, entre autres, un WP de génétique des AIC. Cette ressource est à notre connaissance unique au monde.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> L'objectif du projet est d'exploiter les ressources disponibles via le programme ICAN, afin d'identifier les facteurs de risque d'évolution d'un AIC non rompu grâce à une approche multimodale. Nous planifions dans un premier temps d'étendre les analyses génétiques en cours, par une approche combinée de séquençage d'exomes complets et de génotypage pan-génomique de près de 1,000 patients issus d'ICAN sur des patients sévères et familiaux. Ces données sont disponibles et l'objectif sera d'enrichir les premières études d'association réalisées sur l'exome dans plusieurs directions. Il s'agira de combiner les résultats par gène avec les données d'expression et de protéome issus de panels de référence, d'étendre les tests d'association aux régions régulatrices (éventuellement tissu spécifiques) grâce au séquençage génome entier low-pass. Nous voulons également tester, dans ce projet de thèse, les enrichissements dans des voies biologiques spécifiques. Enfin, les données cliniques et d'imagerie disponibles sont de plus en plus développées et l'objectif sera de corrélérer les marqueurs génétiques avec les formes et localisation des anévrismes, à échelle fine, pour mieux caractériser le risque de rupture.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Étape I : extension des analyses d'association d'exome de 1000 patients par données WGS. Le doctorant sera en charge de l'analyse et de l'interprétation statistique des résultats des analyses génome entier. En complément de données d'exome pour 1000 patients, il s'agira d'utiliser des données 'low-pass' imputées afin de tester l'association au niveau des exons en combinaison avec les régions régulatrices. L'objectif sera d'augmenter notre capacité à identifier des gènes susceptibles aux AIC, et à la rupture. Par ailleurs, nous arriverons très probablement à augmenter la taille de l'échantillon, permettant d'augmenter la puissance pour ce projet. Étape II : combinaison des association WGS/WES avec les résultats GWAS/TWS/PWAS L'objectif est de combiner plusieurs sources de tests de l'effet des gènes sur les AIC et la rupture. Il faudra combiner les résultats des différents tests à l'échelle de chaque gène (burden) avec les données des résultats gène spécifiques de données d'association à partir de variants fréquents, Il faudra également tester l'enrichissement des associations modérées avec des bois biologiques spécifiques afin d'en déduire le mécanisme du déclenchement de l'AIC et de la rupture. Étape III : intégration des données génétiques et d'imagerie pour stratifier le risque d'AIC Pour cette étape ultérieure, le doctorant sera chargé de rechercher des liens d'association plus spécifiquement avec les caractéristiques de forme et de position des anévrismes et également tester leur effet conjoint dans la survenue des ruptures. Étape IV : amélioration d'un score de risque de prédiction pour la survenue d'AIC et de rupture. Le doctorant contribuera ensuite à l'intégration des données multimodales pour établir un score de risque global permettant d'identifier des sous-populations de patients à risque particulier d'AVC par rupture d'AIC. Il s'agira d'intégrer les résultats des Étapes I, II et III.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Bonnes connaissances en génétique et génomique humaine Connaissance des ressources et bases de données -omiques Compétences et expérience en bio-informatique et en statistiques		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Freneau M et al. Rare coding variants in CTSO, a potential new actor of arterial remodeling, are associated to familial intracranial aneurysm medRxiv 2023.01.31.23285168; doi: https://doi.org/10.1101/2023.01.31.23285168 Bakker MK, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysms identifies 17 risk loci and genetic overlap with clinical risk factors. Nat Genet 52:1303-1313, 2020 Rousseau O, et al. Location of intracranial aneurysms is the main factor associated with rupture in the ICAN population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 92:122-128, 2021		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> Réseau national ICAN (30 centres cliniques en France) Ynte Ruigrok, Division Neurosciences, UMC Utrecht (NL) Philippe Bijlenga, Geneva University Neurocenter (CH)		