

**FICHE SUJET DE THESE**

**PROCEDURE SPECIFIQUE - Concours doctoral de l'IGDR**

**DATE LIMITE 28 avril 2023**

<https://igdr.univ-rennes.fr/concours-doctoral-de-ligdr>

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé (ARED) <input checked="" type="checkbox"/> Acquis (ANR)	Origine du financement : ANR/ARED
Titre de la thèse : <b>Signatures transcriptionnelles et amélioration du diagnostic des troubles du neuro-développement</b>		3 mots-clés : Troubles du Neurodéveloppement Bioinformatique Transcriptome
Unité/équipe encadrante : <b>IGDR UMR6290, Université de Rennes, ERL Inserm 1305 / GeDiNe</b>		
Directrice de thèse : <b>Marie de Tayrac</b>		N° de tél : 02 99 28 99 70 Mail : <a href="mailto:marie.detayrac@univ-rennes.fr">marie.detayrac@univ-rennes.fr</a> Année de l'HDR ou dérogation HDR : <b>2019</b>
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les facteurs génétiques jouent un rôle clé dans l'émergence des troubles du neurodéveloppement (NDD). Le séquençage du génome/exome entier et le RNA-seq sont désormais utilisés pour identifier et interpréter les variants génétiques. La mise en œuvre récente dans le cadre du médical du RNA-seq pour mieux définir les altérations d'épissage, ouvre la voie à des développements plus ambitieux pour faciliter le diagnostic moléculaire des maladies rares. En effet, le profilage du transcriptome fournit une caractérisation complète des spécificités moléculaires intrinsèques aux conditions biologiques, ce qui en fait un outil prometteur pour améliorer le diagnostic moléculaire. À titre d'exemple, le RNA-seq est utilisé pour définir des sous-types de tumeurs et classer les patients dans des groupes cliniquement pertinents. Ces sous-types, étant associés à des voies de signalisation spécifiques et à des mutations dans les gènes clés de ces voies, sont utilisés pour guider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patients. Le but de ce projet est d'utiliser une telle approche pour améliorer la caractérisation moléculaire des NDD et d'évaluer le potentiel des signatures transcriptionnelles pour guider le diagnostic moléculaire des patients.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>L'hypothèse majeur de ce projet est que les signatures transcriptionnelles obtenues à partir de modèles cellulaires peuvent être prédictives d'une altération particulière dans les génomes des patients. Le but de ce projet est de développer des stratégies bioinformatiques pour tester cette hypothèse, en analysant les données RNA-seq pour identifier des sous-types au transcriptomes similaires, et pour évaluer leur association avec la sévérité du phénotype dans un trouble neurodéveloppemental particulier : l'holoprosencéphalie (HPE).</p> <p>À l'aide de cellules iPS humaines, l'équipe d'accueil a récemment établi une méthode de culture cellulaire permettant de produire le tissu principalement affecté au cours du développement embryonnaire (c'est-à-dire le cerveau antérieur) dans le contexte de l'HPE. L'équipe produira des données de RNA-seq à partir de ces cellules avec et sans altération des gènes/voies de signalisation spécifiques à la maladie, y compris la voie Sonic Hedgehog (SHH).</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyses bioinformatiques des données de RNA-seq des modèles cellulaires en utilisant les pipelines existants.</li> <li>- Utilisation des données du transcriptome pour caractériser des signatures (WGCNA, PCA...).</li> <li>- Exploration des modèles d'expression génique. Une attention particulière sera accordée aux marqueurs dorsaux et ventraux.</li> <li>- Évaluation de l'association entre les signatures d'expression génique et l'altération de voies de signalisation spécifiques.</li> <li>- Comparaison des méthodes d'évaluation des signatures (Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA), package R singscore...).</li> <li>- Identification de biomarqueurs des voies de signalisation particulières et de l'activité de SHH.</li> <li>- Validation de stratégies basées sur les signatures transcriptionnelles.</li> <li>- Interrogation des données de RNA-seq individuelles pour évaluer les identités cellulaires et les conditions pathologiques associées en utilisant des méthodes d'évaluation des signatures.</li> <li>- Rédaction d'articles et de la thèse et soutenance.</li> </ul>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par la ou le candidat.e (2 lignes) :</u></p> <p>La ou le candidat.e doit avoir une expérience en bioinformatique et en ; une maîtrise des langages de programmation (R et Python). Une connaissance des méthodes statistiques telles que WGCNA, GSEA et PCA est également requise.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Kim A, Le Douce J, Diab F, Dubourg C, Odent S, Dupé V, David V, Diambra L, Watrin E, de Tayrac M.</b> (2020). Synonymous variants in holoprosencephaly alter codon usage and impact the Sonic Hedgehog protein. <i>Brain</i>. 143(7):2027-2038</li> <li>- <b>Hamdi-Rozé H, Ware M, Guyodo H, Rizzo A, Ratié L, Rupin M, Carré W, Kim A, Odent S, Dubourg C, David V, de Tayrac M, Dupé V</b> (2020). Disrupted brain development in association with reduced sonic hedgehog signalling underlies the pathogenesis of NOTCH-deficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i>. 105(9):dgaa249.</li> <li>- <b>Kim A, Savary C, Dubourg C, Carré W, Mouden C, Hamdi-Rozé H, Guyodo H, Le Douce J, REX Consortium; GoNL Consortium, Pasquier L, Flori E, Gonzales M, Bénêteau C, Boute O, Attié-Bitach T, Roume J, Goujon L, Akloul L, Odent S, Watrin E, Dupé V, de Tayrac M, David V</b> (2019). Integrated Clinical and Omics Approach to Rare Diseases: Novel Genes and Oligogenic Inheritance in Holoprosencephaly. <i>Brain</i>. 142(1): 35-49.</li> </ul>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans le cadre du projet ANR-22-CE17-0064 : Anne Camus (RMeS, Nantes Université), Vanessa Ribes (IJM, Paris).</li> </ul>		