

Sujet de thèse : Résolution des impasses diagnostiques dans les troubles du neurodéveloppement par une approche intégrée combinant réanalyse de données génomiques, analyses transcriptomiques et validation fonctionnelle de variants

Unité de recherche : UMR 1253 iBrain, Université de Tours, INSERM, équipe 3 IDeALS « génomique et physiopathologie des TND et des maladies du motoneurone », directeur : Dr Frédéric Laumonnier

Directrice de la thèse : Dr Marie-Laure Vuillaume Winter, MCU-PH, email : m.winter@chu-tours.fr

Contexte du projet : Les troubles du neurodéveloppement (TND) affectent le fonctionnement cérébral pendant la période développementale et constituent un groupe très hétérogène de maladies tant sur le plan clinique qu'étiologique. Ils touchent environ 10 % de la population et représentent un enjeu important en termes de santé publique. Ces dernières années, le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis des progrès majeurs dans l'identification des bases génétiques des TND notamment des troubles du développement intellectuel (TDI). A ce jour, plus de 1500 gènes ont été associés aux TND quel que soit le mode de transmission considéré. Malgré ces avancées, 40 à 60 % des patients atteints de TND demeurent sans diagnostic moléculaire après la mise en œuvre des moyens diagnostiques utilisés actuellement en routine (séquençage d'exomes ou de génomes) soit en raison de résultats négatifs soit du fait de l'identification de variants de signification incertaine (VSI) dans des gènes connus ou inconnus en pathologie humaine. Plusieurs pistes peuvent être envisagées pour améliorer ce rendement diagnostique et identifier de nouveaux gènes candidats dans les TND. Ainsi, il a été montré que la réanalyse systématique des données génomiques à distance de l'analyse initiale pouvait augmenter le rendement diagnostique de 4 à 31 % dans différentes maladies et mener à la découverte de nouveaux gènes candidats. Par ailleurs, l'implémentation de nouvelles techniques dites « omiques » telles que le RNA-Seq chez des patients ayant déjà bénéficié d'un séquençage de génome négatif a déjà fait ses preuves. Il peut ainsi augmenter le rendement diagnostique de 8 à 36 % suivant les pathologies ciblées avec l'identification de nouveaux gènes candidats dans environ 4 % des cas. Enfin, la validation fonctionnelle de nouveaux gènes candidats potentiellement impliqués dans les TND permet également de résoudre certaines impasses diagnostiques et d'améliorer la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les TND.

Projet de thèse : L'objectif de cette thèse vise à résoudre des impasses diagnostiques dans les TND par une stratégie combinant réanalyse de données génomiques, analyses transcriptomiques et validation fonctionnelle de nouveaux gènes candidats dans les TND.

Dans un premier temps, il s'agira de conduire une réanalyse systématique des données de séquençage d'exomes négatifs disponibles dans le laboratoire de génétique du CHRU de Tours (> 300 patients) et d'interpréter les données de RNA-Seq par capture d'exome sur culture lymphocytaire (~40 patients) chez des patients ayant déjà bénéficié d'un séquençage de génome négatif afin d'identifier de nouveaux gènes candidats dans les TND.

Dans un deuxième temps, il s'agira de valider au niveau fonctionnel ces nouveaux gènes candidats avec un focus particulier sur le gène *SEMA6D* un gène préalablement identifié au laboratoire comme un nouveau gène candidat dans les TND. Ce gène code une protéine appartenant à la famille des

sémaphorines qui jouent un rôle central dans le guidage axonal et l'organisation des circuits neuronaux du système nerveux central.

Les études fonctionnelles pourront être menées dans les cellules des patients pour l'étude de l'expression génique et protéique, dans des lignées cellulaires classiques (HEK293T, HeLa) pour l'étude de la localisation subcellulaire des protéines et dans des modèles cellulaires neuronaux (culture primaire de neurones hippocampiques d'embryons de souris) afin d'étudier l'impact de ces variants sur le développement neuronal.

Ce projet s'appuiera sur l'expertise du service de génétique du CHU de Tours (cliniciens, biologistes) pour le recrutement des patients et l'interprétation des données omiques. Ce service a une expertise reconnue dans le domaine des troubles du développement intellectuel (Centre de Référence et de Compétences pour les Anomalies du développement et pour la Déficience intellectuelle au sein des filières Maladies Rares AnDDi-Rares et DéfiScience). Il collabore avec les autres CHU de la région HUGO via la Fédération Hospitalo-Universitaire GenOMedS, et avec le réseau national DI des laboratoires de Génétique Moléculaire. Ce projet de recherche translationnelle s'inscrit également dans les travaux menés depuis plusieurs années par l'équipe IDeALS de l'unité iBrain U1253 dans le domaine des TND et des neurosciences.

Début de la thèse : Octobre 2026

Durée : 3 ans

Profil du candidat :

- Titulaire d'un Master 2
- Avoir des connaissances théoriques en biologie cellulaire et moléculaire, en génétique humaine (mode de transmission des maladies génétiques, bases moléculaires des maladies génétiques, techniques d'exploration du génome)
- Des connaissances en bio informatiques (interprétation des données de séquençage haut débit d'exomes, de RNA-seq, connaissances des bases de données en génétique humaine, des logiciels de prédiction et des techniques OMIQUES) seraient un atout
- Avoir une première expérience des techniques de base en biologie moléculaire et cellulaire (extraction d'ADN, ARN, PCR, séquençage, RT-PCR, qPCR, culture cellulaire, transfection, western-blot, IF, clonage...)

Le candidat devra avoir une forte motivation pour faire une thèse, de bonnes capacités d'analyse, rédactionnelles (anglais, français) et de communication et montrer une grande rigueur scientifique et technique.

Prérequis pour postuler à cette offre : envoyer par mail au Dr Marie-Laure Vuillaume Winter (m.winter@chu-tours.fr) :

- une lettre de motivation
- un CV
- un relevé de notes de Master
- si possible deux contacts pour des lettres de recommandation

Il est également nécessaire de déposer votre candidature sur ADUM : https://collegedoctoral-cvl.fr/as/ed/proposition_Setab.pl?site=CDCVL

Date limite de candidature : 30 avril 2026