

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 avril 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GUGUIN Justine**

Titre de la thèse : « *Physiopathologie du syndrome de Taybi-Linder : caractérisation des altérations cellulaires responsables de la microcéphalie* »



### Résumé

Le syndrome de Taybi-Linder (TALS) est une pathologie génétique rare caractérisée notamment par une microcéphalie sévère. Ce syndrome est causé par des mutations du gène *RNU4ATAC* transcrit en un composant du spliceosome mineur impliqué dans l'épissage des introns U12 représentant <1% des introns de notre génome. Depuis l'identification du gène en 2011, les mécanismes pathophysiologiques menant à la microcéphalie restent méconnus. Durant ma thèse, j'ai réalisé trois études différentes pour les élucider. La première étude portant sur des cas cliniques Joubert-like mutés dans *RNU4ATAC* a permis d'établir pour la première fois l'implication du cil primaire dans la pathologie du TALS. La deuxième étude porte sur l'analyse transcriptomique de progéniteurs neuronaux (NSC) et neurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites mutées pour *RNU4ATAC*. Les résultats obtenus mettent en évidence des rétentions d'introns U12 ainsi qu'une perte de la rétention physiologique d'introns U2. L'analyse des introns différenciellement épissés montre une nouvelle fois l'implication du cil primaire dans la pathologie du TALS. La troisième étude focalise sur le cas d'une patiente TALS-like portant une mutation dans le gène *RTTN*, suggérant des mécanismes pathophysiologiques communs entre les deux gènes. A l'aide de modèles cellulaires innovants, j'ai démontré que la microcéphalie est probablement due à des défauts de mitoses et de polarisation des NSC, associés à une augmentation de l'apoptose. Ainsi, l'ensemble de mes travaux met en lumière une implication du complexe centrosome/cil primaire dans la physiopathologie du TALS et ouvre de nouvelles pistes d'exploration pour l'équipe.