UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Pasquelena DE NITTIS

Titulaire d'un Master en biotechnologie médicale
de l'Université de Bologne, Italie

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Genetics of IDDCA syndrome

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Alexandre REYMOND

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 28 février 2020 à 15h00

Auditoire B, Génopode, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'École Doctorale

14.02.2020

Résumé (grand public, en français)

La génétique du syndrome IDDCA

Pasquelena De Nittis, doctorante dans le laboratoire du Professeur Alexandre Reymond,
Centre Intégratif de Génomique de l'Université de Lausanne

La déficience intellectuelle (DI) est caractérisée par des déficits du développement, des anomalies dans le comportement adaptatif et par un dysfonctionnement cognitif. Les causes de DI peuvent être trouvées dans des facteurs environnementaux (exposition à certains tératogènes, virus ou radiations) ou génétiques. Dans l'ensemble, environ 800 gènes ont déjà été associés à la DI. La DI peut être *syndromique* si les déficits intellectuels sont associés à d'autres symptômes médicaux et comportementaux, ou *non syndromique*, s'il n'y a pas d'autre anomalie que la DI.

Pendant mon travail de thèse, j'ai utilisé une technique de nouvelle génération qui se concentre sur le séquençage de la partie codante (i.e. l'exome, ou la partie qui porte l'information nécessaire à produire les protéines). Elle m'a permis d'identifier des variantes génétiques dans le gène *GNB5*, responsables d'un nouveau syndrome génétique rare, caractérisé par une déficience intellectuelle, des troubles du rythme cardiaque, une hypotonie musculaire et des perturbations de la vision. Brièvement, nous avons étudié l'exome et les données cliniques d'une famille italienne avec deux sœurs présentant le même tableau clinique; par la suite, l'étude a été étendue à d'autres cas similaires identifiés ailleurs dans le monde. Nous avons aussi développé des modèles animaux (poisson zèbres et souris) qui nous ont permis de mesurer les effets de la perte du gène *GNB5*. Ce gène contrôle le processus nerveux qui fait baisser la fréquence cardiaque pendant le repos; lorsque *GNB5* est défectueux, il n'y a pas de frein à ce processus et la fréquence cardiaque devient extrêmement basse. D'autres essais ont montré que le poisson zèbre et la souris ont des symptômes similaires à ceux des patients: ils présentent un déficit d'apprentissage et des anomalies neurologiques générales, des problèmes de mouvement des yeux et musculaires. À l'avenir, ces modèles pourraient également être utilisé pour tester des composés actifs (médicaments) à grande échelle.

Mon étude fournit la base pour comprendre les mécanismes moléculaires du syndrome dit de IDDCA permettant un diagnostic moléculaire rapide et précis de cas similaires. Cela devrait rendre plus efficace la prise en charge des patients atteints.