

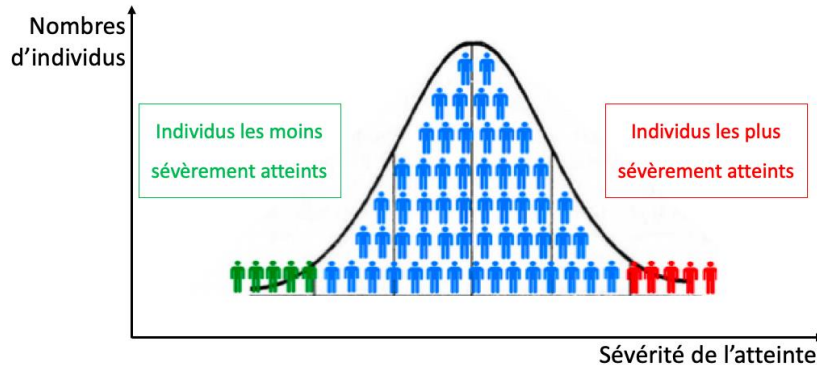
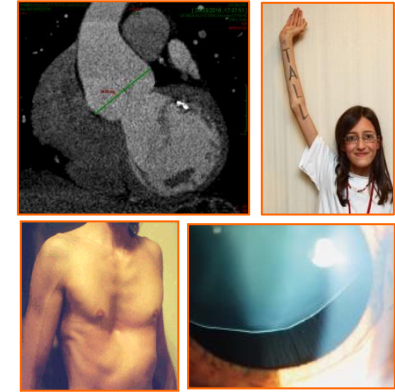
Profils transcriptomiques de patients présentant un syndrome de Marfan pour une étude de la variabilité

Pauline ARNAUD

7^{ème} journée annuelle de la filière FAVA-Multi – 4 juin 2021

Contexte

- Grande variabilité dans le syndrome de Marfan
 - Variabilité dans les différents signes cliniques
 - Sévérité variable
 - Inter- et intra-familiale

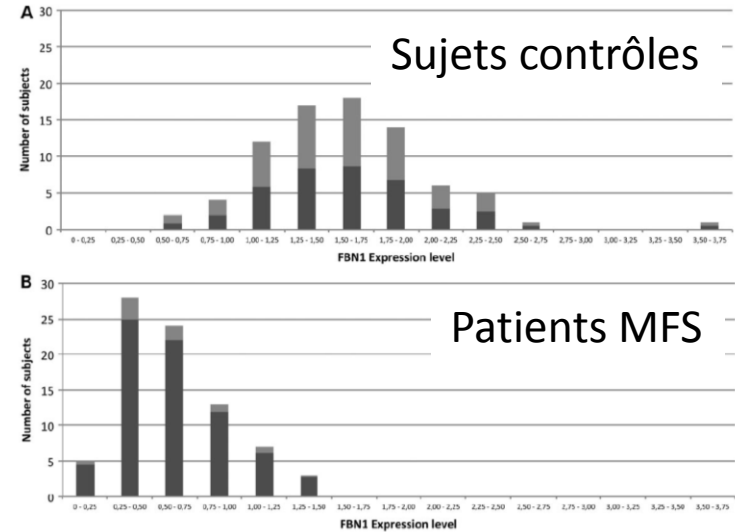
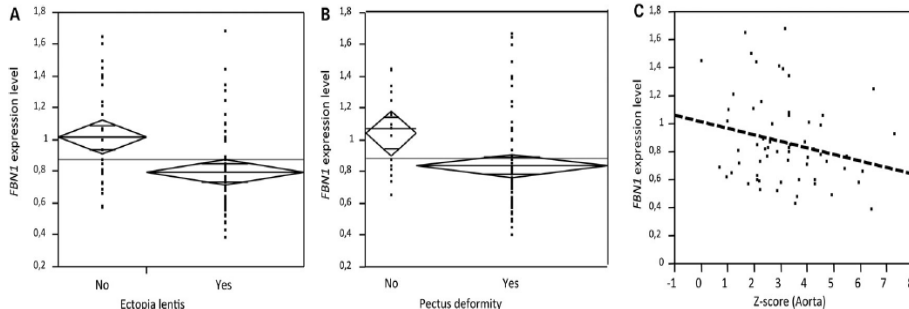


- Patients porteurs de mutations du gène *FBN1*
 - Différentes corrélations génotype-phénotype identifiées
 - Insuffisantes pour expliquer toute la variabilité

Etudes préliminaires

3/7

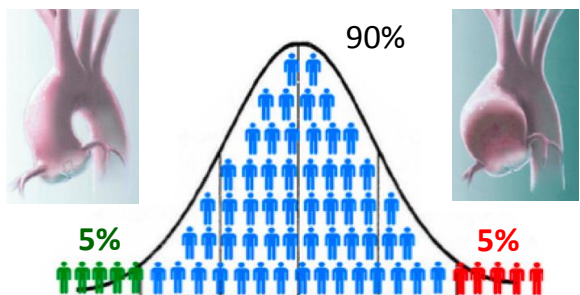
- Grande variabilité d'expression du gène *FBN1*
- Faible niveau d'ARNm *FBN1* « sauvage »
 - Risque élevé d'ectopie du cristallin
 - Plus d'anomalie du pectus
 - Tendance à l'augmentation de la dilatation aortique



Aubart M. *et al.* 2015 Hum Mol Genet

Etudes préliminaires

4/7

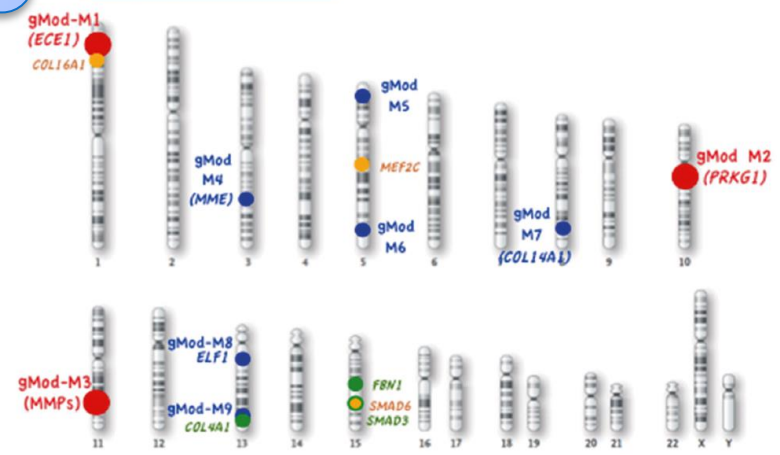
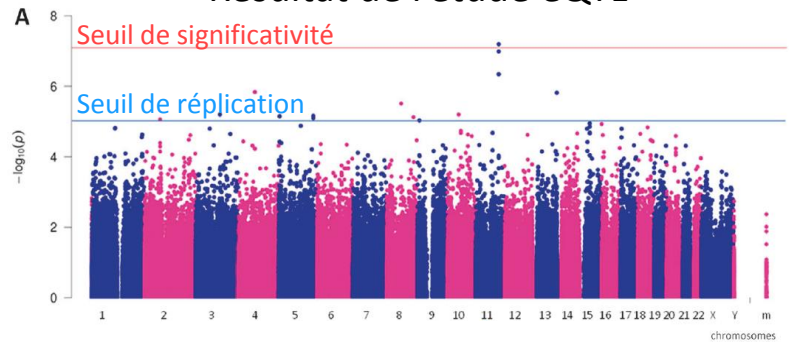


WES
GWAS
eQTL
Analyse de liaison
(fratries)

- Major modifier locus
- Replicated modifier locus
- Non-replicated modifier locus, candidate gene
- Rare coding variants

Echantillonnage de phénotypes extrêmes
Groupe « bénin » n=48 Groupe « sévère » n=54

Résultat de l'étude eQTL



4

Objectifs

- Identification de gènes régulateurs de l'expression du gène *FBN1*
- Cartographie des gènes différentiellement exprimés chez des patients présentant un syndrome de Marfan vs sujets « contrôles »

Méthodes

- Matériel : 30 fibroblastes cutanés de patients présentant un syndrome de Marfan et de 20 individus contrôles déjà collectés dans les études précédentes
- Analyse RNA-Seq
 - MFS vs contrôles → **Profils transcriptomiques**
 - Analyse croisée en fonction :
 - Du degré de sévérité des patients
 - De l'expression du gène *FBN1*
- Validation des résultats par PCR quantitative
- Analyse fonctionnelle ultérieure
 - Western blot
 - Immunohistochimie...



Perspectives

- Nouveaux gènes ou *loci* modificateurs
- Amélioration de la connaissance des mécanismes physiopathologiques en jeu dans le syndrome de Marfan
- Nouvelles pistes de recherche diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques ?