

Avis de Soutenance

Madame Stephanie IBRAHIM

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Interaction gène-environnement et malformations: mécanismes et implications

dirigés par Madame Sonia STEFANOVIC

Soutenance prévue le **vendredi 28 novembre 2025** à 14h00

Lieu : Aix-Marseille Université – Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales – Site Campus Timone, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille
Salle : de conférence du CERIMED

Composition du jury proposé


Mme Sonia STEFANOVIC	INSERM, Aix-Marseille Université - C2VN	Directrice de thèse
Mme Jennifer RIEUSSET	INSERM, Université Claude Bernard Lyon 1	Rapporteuse
M. Albano MELI	INSERM, Université de Montpellier	Rapporteur
Mme Lucile HOUYEL	Faculté de Médecine Paris-Descartes, Hôpital Universitaire Necker	Examinatrice
M. Robert KELLY	CNRS, Aix-Marseille Université- IBDM	Examineur
M. Jean-François LANDRIER	INSERM, AMU - C2VN	Président

Mots-clés : Maladies cardiaques congénitales, diabète maternel, interaction gène-environnement, haploinsuffisance *Nkx2.5*, cardiogenèse, single cell multiome

Résumé :

L'environnement maternel joue un rôle crucial dans la survenue des malformations cardiaques congénitales (MCC), en influençant à la fois le destin cellulaire et les voies de signalisation embryonnaires essentielles au développement cardiaque. Bien que les facteurs génétiques contribuent à une minorité de cas, les preuves d'interactions gène-environnement (GxE) restent limitées. Le diabète maternel est associé à une augmentation par cinq du risque d'atteinte de MCC mais les mécanismes moléculaires sous-jacents demeurent incertains. Nous émettons l'hypothèse qu'une susceptibilité génétique, combinée à l'hyperglycémie maternelle, altère le profil transcriptomique et épigénétique, conduisant aux MCC. Pour étudier cela, nous avons croisé des souris femelles transgénique inductible par le tamoxifène (Kir6.2-V59M ; RIP-CreERT), permettant de reproduire un diabète maternel avec des mâles *Nkx2-5GFP/+*. Ces croisements génèrent des embryons prédisposés aux MCC et exposés in utero au diabète maternel. Les phénotypes cardiaques ont été évalués par microscopie épiscopique à haute résolution et par séquençage de l'ARN en bulk.

Au jour embryonnaire 9.5 (E9.5), nous avons profilé les progéniteurs cardiaques à l'aide du séquençage multiomique à l'échelle unicellulaire (scMultiome) pour évaluer simultanément le transcriptome et l'accessibilité de la chromatine. Nos résultats démontrent que la co-occurrence GxE augmente significativement l'incidence des MCC, notamment des défauts septaux ventriculaires (VSD), ainsi que des cœurs présentant un seul ventricule ou une connexion ventriculaire anormale, un amincissement de la paroi myocardique et une distension atriale. Les analyses transcriptomiques ont révélé une activation aberrante de programmes géniques propres au muscle squelettique rapide dans la condition GxE, soulignant leur action synergique sur l'identité contractile cardiaque. L'analyse de données de scMultiome a révélé une altération de la signalisation de l'acide rétinoïque dans les progéniteurs cardiaques, conduisant à une perturbation du patterning antéro-postérieur du second champ cardiaque. L'expression des gènes codant pour les protéines de remodelage de la chromatine sont significativement dérégulées dans la condition la plus extrême. Les données combinées de scATAC-seq et de ChIP-seq montrent que ces complexes sont recrutés vers des régions régulatrices de gènes cardiaques spécifiques, et co-localise avec des sites de liaison de Nkx2-5. Cela suggère une interaction fonctionnelle qui orchestre l'expression génique cardiaque et met en lumière le rôle des interactions GxE dans la pathogenèse des MCC. Afin d'explorer la dimension translationnelle, nous avons également réalisé un profilage à l'échelle du génome de la méthylation de l'ADN sur des échantillons cardiaques et sanguins de souris nouveau-nées. Cela permet d'identifier des biomarqueurs précoces et stables de MCC. Les jeux de données transcriptomiques et épigénomiques générés chez la souris (bulk RNA-seq à E15.5, scRNA-seq et scATAC-seq à E9.5, méthylome à la période néonatale) seront ultérieurement intégrés à des données multi-omiques issues de patients humains atteints de MCC exposés à des grossesses diabétiques. Cette approche intégrative et inter-espèces relie les mécanismes fondamentaux à la pertinence clinique, ouvrant la voie à une détection plus précoce et à une prise en charge plus efficace des MCC.

LE DOYEN

Georges LEONETTI