

THÈSE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : BS-Génétique, Génomique, Bioinformatique

Par

Raphaël BLANCHET

A genetic approach to 'extreme' forms of intracranial aneurysm

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 22/04/2025

Unité de recherche : UMR1087

Rapporteurs avant soutenance :

Ynte Ruigrok Full Professor, UMC Utrecht
Gaël Nicolas Professeur Hospitalo-Universitaire, Cancer and Brain Genomics, Rouen

Composition du Jury :

Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Stéphanie Debette	Professeure Hospitalo-Universitaire, Institut du Cerveaux, Paris
	Sophie Limou	Professeure, CR2TI, Nantes

Dir. de thèse :	Romain Bourcier	Professeur Hospitalo-Universitaire, Institut du Thorax, Nantes
Co-dir. de thèse :	Richard Redon	Directeur de recherche, Institut du Thorax, Nantes

Invité(s)

Christian Dina Ingénieur de Recherche, Institut du Thorax, Nantes

Titre : Une étude de la génétique des formes "extrêmes" d'anévrismes intracrâniens

Mots clés : Génétique, Bioinformatique, Anévrismes Intracrâniens

Résumé : Les anévrismes intracrâniens (AIC) sont des déformations localisées des parois des artères cérébrales qui touchent 3,2 % de la population. Dans certains cas, l'affaiblissement induit de l'artère conduit à une hémorragie sous-arachnoïdienne, un type grave d'accident vasculaire cérébral. Cette pathologie présente une forte hérédité mais reste mal caractérisée à ce jour, 50 % de son héritabilité étant expliquée. Nous avons utilisé différentes approches pour élucider l'architecture génétique sous-jacente de formes spécifiques de la maladie.

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur les formes extrêmes d'AIC, plus susceptibles de présenter des causes génétiques. Grâce à l'analyse d'une grande famille comptant 6 porteurs d'AIC, nous avons identifié un variant codant rare dans le gène *CTSO*, et reproduit ce résultat dans un second pedigree fonctionnelle a montré que le *CTSO* avait un impact sur la composition de la matrice extracellulaire des artères cérébrales.

À partir d'une population de 731 porteurs de formes extrêmes d'AIC et de 1020 témoins, nous avons extrait des variations codantes rares en utilisant un ensemble étendu de filtres qualitatifs et fonctionnels. Par tests d'association de variants rares sur l'ensemble du transcriptome, Nous avons lié des transcrits de *SYNE2* à la présence de 3 AICs ou plus chez les cas et aux formes familiales de la pathologie. *C6orf136*, *SLC22A25* et *ENTREP2* ont été associés à des AIC multiples.

Enfin, nous avons mis en place des outils pour traiter les données de séquençage à faible couverture pour les études d'association de variants communs et la prédiction du risque de rupture d'AIC.

En plus des apports méthodologiques, ce travail a donc permis de mieux comprendre la génétique des formes extrêmes d'AIC, ouvrant la voie à l'étude mécanismes physiopathologiques sous jacents.

Title : A genetic approach to 'extreme' forms of intracranial aneurysm

Keywords : Genetics, Bioinformatics, Intracranial Aneurysms

Abstract : Intracranial aneurysms (IA) are localized deformations of the cerebral artery walls affecting 3.2% of the population and may lead to subarachnoidal hemorrhage, a severe type of stroke. This pathology shows a strong inheritance pattern but remains poorly characterized to this day with 50% of its heritability explained. We here used different approaches to elucidate the underlying genetic architecture of extreme forms of the disease.

In this work we focused on the specific forms of IA, more likely to present genetic causes. Through the analysis of a large family with 6 IA carriers, we identified a rare coding variant in the *CTSO* gene. We replicated this result with a second variant found in the same gene in a second large pedigree. *CTSO* was found through functional analysis to impact the composition of the extracellular matrix of cerebral arteries.

From a population of 731 carriers of extreme forms of IA and 1020 controls we extracted rare coding variations using an extensive set of quality and functional filters. We then performed rare variant association testing across the whole transcriptome. We associated transcripts of the *SYNE2* gene with the presence of 3 IA or more in cases and with familial forms of the pathology. *C6orf136*, *SLC22A25* and *ENTREP2* were associated with multiple IA.

Finally, we implemented tools to process low coverage sequencing data for common variants association studies and IA rupture risk prediction.

In addition to developed methods, this work shed some light on the genetics of extreme forms of IA, paving the way to the analysis of underlying physiopathologic mechanisms.