

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Génétique, Génomique, Bioinformatique*

Par

Vincent MAUDUIT

Intégration de données génomiques et de compatibilités donneur-receveur pour améliorer la compréhension des mécanismes de perte de l'allogreffe rénale

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 18/10/2024

Unité de recherche : UMR 1064

Rapporteurs avant soutenance :

Laurent Mesnard PUPH à Sorbonne Université
Emmanuelle Bouzigon CR à Université Paris Cité

Composition du Jury :

Président :	Laurent Mesnard	PUPH à Sorbonne Université
Examineurs :	Chloé Azencott	PU à Mines Paris Tech
	Sigrid Leclerc	IR au CNAM
	Baptiste Lamarthee	CR à Université de Franche-Comté
Dir. de thèse :	Sophie Limou	PU à Ecole Centrale de Nantes
Co-enc. de thèse :	Géraldine Jean	MCU à Nantes Université
Co-enc. de thèse :	Mathieu Ribatet	PU à Ecole Centrale de Nantes

Titre : Intégration de données génomiques et de compatibilités donneur-receveur pour améliorer la compréhension des mécanismes de perte de l'allogreffe rénale

Mots clés : Etude d'association, compatibilité génétique, variant à risque, survie

Résumé : La maladie rénale chronique est une pathologie complexe aux nombreuses étiologies et susceptible de conduire à une insuffisance chronique terminale (IRCT), c'est-à-dire une incapacité des reins à filtrer le sang, une fonction essentielle au fonctionnement de l'organisme humain. La transplantation rénale constitue le meilleur traitement de l'IRCT. Si les taux de survie du greffon rénal à court terme sont désormais satisfaisants (plus de 90% à 1 an en France), la survie à moyen et long terme n'est pas encore optimale (autour de 60% à 5 ans en France). Bien que la compatibilité HLA ait été associée à une moins survie du greffon, les mécanismes impliqués dans la perte du greffon rénal ne sont pas encore totalement connus. Ces travaux ont pour but d'identifier des variants génétiques en dehors du HLA associés au rejet et à la survie du greffon rénal.

Ils s'appuient sur l'analyse de données génétiques de patients transplantés exclusivement à Nantes. La combinaison des génomes du donneur et du receveur a permis la découverte d'une nouvelle incompatibilité génétique associée avec la perte du greffon rénal. Elle se situe en amont du gène *TOM1L1* et le signal a été validé dans trois cohortes indépendantes. Grâce à une granularité phénotypique inédite dans la littérature de la génétique de la transplantation rénale, un premier profil génétique de l'inflammation microvasculaire isolée (IMVi) a été établi. En plus de montrer l'influence de la survenue de l'IMVi sur la survie du greffon rénal, nous avons identifié de nombreux gènes associés à ce phénotype encore peu décrit. Nous avons montré que son fond génétique se distinguait de celui du rejet humoral et d'autres sous-types de d'IMV.

Title : Integration of genomic data and donor-recipient mismatches for improving our understanding of kidney allograft loss underlying mechanisms

Keywords: Association study, genetic compatibility, risk variants, survival

Abstract: Chronic kidney disease is a complex multifactorial pathology leading to end-stage renal disease (ESRD) which is characterized by an inability of the kidneys to filter blood. Kidney transplant is currently the best treatment of ESRD both in terms of quality of life and patient survival. Despite satisfying short term survival rates (above 90% in France), mid and long-term survival are not optimal (around 60% at 5 year in France). Even if donor-recipient HLA compatibility was shown to have adverse effect on survival, kidney graft loss underlying mechanisms are not fully understood. This work aims at identifying variants outside of the HLA region associated with kidney graft loss and rejection. It relies on the analysis of genetic data of patients exclusively transplanted in Nantes.

Combination of donor and recipient genomes enabled the discovery a new donor-recipient genetic mismatch associated with kidney graft loss. This signal is located upstream the gene *TOM1L1* and was replicated in three independent cohorts. Thanks to an unprecedented phenotypic granularity in kidney transplant genetics litterature, a first genetic profile of microvascular inflammation (iMVI) was found. Isolated MVI was found to be confer a higher risk of kidney graft loss. We identified several genes associated with iMVI and showed that it has genetic backgound different from antibody mediated rejection.