

Ecole Doctorale

*Biologie - Santé**Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies***AVIS DE SOUTENANCE DE THESE****Le vendredi 28 février 2020 à 14h**

à l' IBRBS, salle de conférence (salle E306), 12 avenue Foch, Brest

**Monsieur RAUD LOANN**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" De la variabilité génétique à l'expression phénotypique des groupes sanguins : exemple du système Rh ".

**Le jury sera ainsi composé :**

- **M. COLIN-ARONVICZ YVES, Directeur de Recherche**  
INTS - PARIS 15EME
- **M. FEREC CLAUDE, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. FICHOU YANN, Directeur de Recherche**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. LE MARECHAL CEDRIC, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **MME MARTINS ALEXANDRA, Chargée de Recherche**  
Université de Rouen - ROUEN
- **MME PIRENNE FRANCE, Professeure des univ-Praticienne hosp**  
Hôpital Henri-Mondor - CRETEIL
- **M. TOURNAMILLE CHRISTOPHE, Responsable**  
EFS Ile-de-France - CRETEIL

A BREST, le 17 février 2020

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Gallo".

**M. GALLOU****Présidence**3, rue des Archives  
CS 93837  
29238 Brest cedex 3

**Titre :** De la variabilité génétique à l'expression phénotypique des groupes sanguins : Exemple du système Rh

**Mots clés :** Système Rh, génotype, phénotype, analyses fonctionnelles, variants d'épissage et faux-sens

**Résumé :** Le système Rh est le système sanguin érythrocytaire le plus complexe et le plus polymorphe. Il est sous le contrôle de deux gènes homologues *RHD* et *RHCE* et comporte 55 antigènes, parmi lesquels l'antigène D, porté par la protéine RhD, est le plus immunogène et présente un intérêt majeur en terme de Santé Publique. Actuellement, plusieurs centaines d'allèles variants sont répertoriés dans le gène *RHD*, qui se traduisent par une grande variabilité phénotypique de l'expression de l'antigène D. La plupart du temps, le typage sanguin des individus porteurs d'un variant de l'antigène D n'est souvent pas réalisable par des approches sérologiques, il faut alors avoir recours à des analyses moléculaires pour identifier les anomalies potentielles et déduire le phénotype correspondant. Néanmoins, l'interprétation de ces variants rares et de leurs conséquences sur l'expression de l'antigène demeurent souvent difficiles. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés, plus spécifiquement à trois catégories de

variants : les variants d'épissage, les variants synonymes et les variants faux-sens. Nous avons étudié l'impact moléculaire et cellulaire de ces variants en développant des approches de génétiques fonctionnelles et observé leurs effets respectifs sur l'altération de l'épissage et/ou sur l'expression de l'antigène D. Ces travaux ont permis d'avoir une vision globale des différents mécanismes moléculaires impliqués dans la variabilité génétique du système Rh, en particulier sur l'interprétation des variants rares affectant les sites canoniques et les éléments régulateurs de l'épissage, par une approche minigène développée dans notre laboratoire. Puis, au-delà de l'intérêt fondamental de la caractérisation fonctionnelle de ces variants, en association avec les analyses sérologiques, elle présente un intérêt diagnostique dans l'interprétation fonctionnelle de certains phénotypes ambigus et ainsi guider le biologiste dans la prise en charge de la transfusion et de la grossesse.

**Title :** From genetic variability to phenotypic expression of blood groups systems: Example of the Rh blood group system

**Keywords :** Rh system, genotype, phenotype, functional analysis, splicing and missense variants

**Abstract:** Rh system is the most complex and polymorphic blood group system. It's driven by two homologous genes *RHD* and *RHCE* and contains 55 antigens, including the D antigen, carried by the RhD protein, is the most immunogenic and has a major interest in terms of public health. Currently, several hundred variants alleles are listed in the *RHD* gene, resulting in high phenotypic variability of the D antigen expression. In most cases, blood typing of individuals with a D variant is often not available by serological approaches, so molecular analyses should be used to identify potential defects and deduce the corresponding phenotype. Nevertheless, the interpretation of these rare variants and their consequences on the antigen expression often remain difficult. In this work, we are more specifically interested in three categories of variants: splicing variants, synonymous variants and missense variants. We studied the molecular and cellular impact of these variants by developing functional genetic approaches and observed their

respective effects on the splicing alteration and/or on the D antigen expression. This work has provided an overview of the different molecular mechanisms involved in the genetic variability of the Rh system, in particular the interpretation of rare variants affecting the canonical splice sites and the splicing regulatory elements, using a minigene splicing assay developed in our laboratory. Then, beyond the fundamental interest of the functional characterization of these variants, in association with serological analyses, it presents a diagnostic interest in the functional interpretation of certain ambiguous phenotypes. Then, beyond the fundamental interest of the functional characterization of these variants, in association with serological analyses, it presents a diagnostic interest in the functional interpretation of certain ambiguous phenotypes and thus guide the biologist in the management of transfusion and pregnancy.