

# Candidature Post-Doc

Vous êtes Docteur et vous souhaitez déposer votre proposition de candidature dans le cadre du dispositif MOBIDOC Post-Doc, merci de remplir les champs suivants :

## Nouvelle édition MOBIDOC : Vers l'Excellence



### Informations sur le Docteur :

Nom : \*

kallabi

Prénom : \*

fakhri

Adresse : \*

Route El Ain Km 8 Merkez Aloulou

Ville : \*

Sfax

---

Code postal :

3042

---

Gouvernorat : \*

Sfax



Tél. mobile : \*

21851970

---

Email : \*

fakhrikallabi@yahoo.fr

---

Expérience professionnelle (s'il y en a) :

Informations à propos du diplôme de doctorat et des travaux de recherche et innovation (R&I) envisagées

Etablissement universitaire d'obtention du doctorat : \*

Faculté des Sciences de Sfax

---

Structure de recherche du doctorat : \*

Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine; Faculté de Médecine de Sfax

---

Discipline à laquelle appartient le diplôme de doctorat : \*

Sciences Biologiques

---

Année d'obtention : \*

2016

---

Intitulé de la thèse : \*

Etude moléculaire de la maladie d'Addison d'origine génétique

---

## Bref descriptif de la thèse : \*

L'Adrénoleucodystrophie (X-ALD) et le syndrome d'Allgrove sont deux formes syndromiques de l'insuffisance surrénalienne d'origine génétique. Dans un premier volet, nous nous sommes intéressés à l'étude moléculaire de l'X-ALD chez des 5 patients appartenant à 4 familles Tunisiennes. L'étude du gène ABCD1, nous a permis d'identifier trois nouvelles mutations et une mutation déjà décrite : Pour la famille I, nous avons identifié une nouvelle mutation ponctuelle (c.284C>A) située dans le domaine transmembranaire de la protéine ALDP. Chez la famille II, nous avons identifié une mutation de novo déjà décrite (c.1780+2T>G). L'étude fonctionnelle de cette mutation a montré la production de deux transcrits anormaux : un transcrit avec saut d'exon 7 et un autre avec rétention de l'intron 7. Chez la famille III, nous avons détecté une grande délétion de novo de 2.8 Kb l'exon 2. En analysant les séquences répétées entourant la délétion, nous avons suggéré que cette large délétion est dite à une séquence AluJb. Pour la famille IV, nous avons identifié une nouvelle mutation ponctuelle (c.947A>C) chez deux frères présentant deux tableaux cliniques différents ce qui montre l'absence de corrélation génotype-phénotype dans l'X-ALD. L'analyse moléculaire de cette mutation par western blot a montré la production et la présence de protéine ALDP de taille normale dans les fibroblastes du patient X-ALD. L'analyse par RT-qPCR des gènes ABCD1, ABCD2 et ABCD3 du patient a confirmé la compensation de la perte de fonction du gène ABCD1 muté par la surexpression du gène ABCD2. Par ailleurs, l'étude de l'effet des AGTLC : C24 :0 et C26 :0 à 20 µM a montré leurs rôles cytotoxiques sur les fibroblastes du patient.

Dans un deuxième volet de la thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude du syndrome d'Allgrove dans des pays du Maghreb (Libye, Tunisie et Algérie). L'étude moléculaire et la recherche des mutations du gène AAAS ont montré l'existence d'une mutation majoritaire c.1331+1G>A à 87.87% dans les trois pays. L'étude génotypique de 3 STR D12S96, D12S1604 et D12S359 a montré la présence d'un haplotype commun (217/261/206) qui ségrège avec la mutation chez 60.7% des patients Maghrébins et avec un p-value très significative de  $4.7 \times 10^{-15}$ . En effet, l'allèle 206 pb du marqueur D12S359 est l'allèle commun chez tous les patients Maghrébins portant la mutation majoritaire. Ces résultats montrent la présence d'une mutation ancestrale à l'origine d'un effet fondateur dans les pays du Maghreb. Nous avons estimé l'âge de la mutation majoritaire via le programma DMLE+. Approximativement, cette mutation daterait 450 années en Tunisie et 275 années en Algérie, cette période se coïncide avec les mouvements d'expulsion des musulmans de l'Andalousie vers les pays du Nord Afrique. Nous avons suggéré que cette mutation est apparue au début en Andalousie (sud d'Espagne) puis transférée par les mouvements d'émigration en Tunisie puis propagée vers les pays du Maghreb. En se basant sur la présence d'une mutation majoritaire dans le syndrome d'Allgrove dans les pays du Maghreb, nous avons optimisé une stratégie basée sur la technique PCR-RFLP qui permet un dépistage simple et rapide, un diagnostic facile et un conseil génétique éclairé.

---

Thème(s) de R&I envisagés dans le cadre du projet MOBIDOC : \*

Biologie, Génétique humaine, Diagnostic génétique, Maladies héréditaires

---

A quel(s) secteur(s) d'activité(s) pourrait éventuellement appartenir l'organisme bénéficiaire d'accueil visé ? \*

Service de génétique des hopitaux

---

Informations complémentaires (s'il y a lieu) :

---

This content is neither created nor endorsed by Google.

Google Forms