

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 : *

ZAABER

Prénom : *

INES

Adresse : *

19 Rue el ekwathor; cité essourour 2 gafsa 2124

Ville : *

GAFSA

Code postal :

2124

Gouvernorat : *

Gafsa



Tél. mobile : *

22934345

Email : *

ineszaaber@hotmail.com

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 : *

Institut supérieur de Biotechnologie de Monastir

Structure de recherche du doctorat : *

laboratoire de genetique, biodiversite et valorisation des bioressources

Discipline à laquelle appartient le diplôme de doctorat : *

sciences biologiques et biotechnologie

Année d'obtention : *

2017

Intitulé de la thèse : *

Etude génétique, transcriptomique et protéomique des maladies auto-immunes
thyroïdiennes dans la population tunisienne : implication de facteurs cytokinique,
angiogénique et endocrine

Bref descriptif de la thèse : *

Les maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT) sont principalement la maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto. Ce sont des maladies qui provoquent respectivement une augmentation et une diminution du taux des hormones thyroïdiennes : la T3 triiodothyroxine, la T4 ou thyroxine et la calcitonine. Ces troubles endocrines sont classés parmi les maladies multifactorielles dont la prédominance de l'influence génétique est estimée à 79%.

Plusieurs gènes de l'immunité ou de la fonction thyroïdienne peuvent contribuer dans la pathogénie de ces maladies tels que le gène TSHR (le gène du récepteur de l'hormone TSH), l'interleukine RA, l'interleukine-1B, l'interleukine-4, et le VEGF.

Par ailleurs, l'identification des gènes candidats impliqués dans ces physiopathologies peut être réalisée par des études cas-témoins. Les résultats de ces études permettent d'améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la genèse et de l'évolution des MAIT.

Ainsi, l'objectif de notre travail consiste à déterminer les profils génétiques dans le développement des formes sporadiques des MAIT en étudiant les gènes candidats de susceptibilité aux MAIT (TSHR, l'IL RA, l'IL1B, l'IL4, le VEGF), à chercher des associations entre les polymorphismes fonctionnels des gènes candidats et les paramètres anatomocliniques et à caractériser des mécanismes moléculaires d'induction de l'expression des gènes impliqués dans l'autoimmunité thyroïdienne.

Cette étude a examiné la prévalence des génotypes des polymorphismes TSHR D727E et IL1RN et leur association avec HT, GD et avec des paramètres cliniques. Ces résultats préliminaires suggèrent que seul le polymorphisme IL1RVNTR peut être associé à la susceptibilité à HT et que les polymorphismes TSHR D727E et IL1RVNTR peut représenter des facteurs pronostiques pour prédire la gravité de HT. Nos résultats suggèrent aussi que le polymorphisme TSHR D727E peut être un facteur de risque pour l'apparition tardive de la GD. Néanmoins, le polymorphisme IL1RVNTR peut être associé au développement de GD. Nous avons trouvé pour la première fois une association du polymorphisme IL1RVNTR avec la production d'anticorps anti-thyroglobuline et l'anticorps anti-TPO à l'apparition de la maladie. L'allèle A2 de IL1RVNTR représente une variable pronostique pour prédire la gravité de GD. Notre étude d'expression du gène IL1RN a montré que l'IL1RN est significativement moins exprimé en présence du génotype hétérozygote A1A2 par rapport au génotype homozygote sauvage A1A1, chez les témoins et chez la population générale. Ce polymorphisme est donc un polymorphisme fonctionnel.

Cette partie a fait l'objet de deux publications :

- Ines Zaaber, Souhir Mestiri, Hela Marmouch, Silvia Mahjoub, Nabil Abid, Mohsen Hassine, Bisma Bel Hadj Jrad-Tensaout, and Khaled Said. 2014. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*. 47(2): 113–118.
- Ines Zaaber, Souhir Mestiri, Hela Marmouch, Silvia Mahjoub, Bisma Bel Hadj Jrad, Khaled Said. 2015. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Graves' disease in Tunisian population. *Biomedical Research and Therapy*. 2(12): 418-425.

Nos résultats indiquent la contribution possible des polymorphismes des gènes IL-1B et IL-4 de susceptibilité au GD et HT. En outre, les polymorphismes IL1B + 3953 C/T et IL-4VNTR peuvent être un facteur pronostique pour prédire la gravité de HT dans la population tunisienne. Cependant, l'influence protectrice des polymorphismes de l'IL-1B + 3953 C/T et l'IL-4VNTR sur la gravité de HT démontré dans cette étude, nécessite une confirmation supplémentaire dans d'autres populations.

Cette partie a fait l'objet d'une publication : Ines Zaaber[‡], Souhir Mestiri[‡], Hounayda Hammedi, Hela Marmouch, Silvia Mahjoub, Besma Bel Hadj Jrad Tensaout, and Khaled Said. 2016. Association of Interleukin-1B and Interleukin-4 Gene Variants with Autoimmune Thyroid Diseases in Tunisian Population. Immunological Investigations. 1: 1-14.

Nos résultats suggèrent aussi que les polymorphismes -511 C/T et -31 C/T du gène IL1B ne pourraient pas jouer un rôle dans la susceptibilité aux MAIT dans la population de la région du centre tunisien. Cependant, ces polymorphismes pourraient être des facteurs pronostiques ou des marqueurs de sévérité pour les MAIT. En effet, l'allèle T du polymorphisme -511 C/T du gène IL1B pourrait augmenter 2,5 fois le risque d'apparition de la maladie de Hashimoto chez les femmes. D'autre part, le génotype -31 T/T du gène IL1B pourrait augmenter le taux de l'hormone thyroïdienne T4 chez les patients atteints de la maladie de Basedow, ce qui pourrait aggraver l'état des malades.

Nous avons aussi montré l'implication de l'allèle mineur des polymorphismes rs10738760, rs4416670 et rs6921438 associés à des taux circulants de VEGF, dans le risque de maladie de Graves et les niveaux des hormones thyroïdiennes après le traitement. Cela prend en charge l'évidence que le VEGF est directement impliqué dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes et oriente d'autres études. A partir de cette observation, la voie à suivre pour les études de pharmacogénomique est ouverte dans le domaine de la thyroïdite (en particulier dans GD), qui manque un marqueur pronostique fiable et par conséquent constitue un défi pour le médecin dans la pratique quotidienne.

Cette partie a fait l'objet d'une publication : Ines Zaaber[‡], Marc Rancier[‡], Maria G. Stathopoulou, Abdelsalam Saleh, Hela Marmouch, Christine Masson, Helena Murray, Mary Jo Kurth, John Lamont, Peter Fitzgerald, Selvia Mahjoub, Khaled Said, Besma Bel Hadj Jrad Tensaout, Souhir Mestiri & Sophie Visvikis-Siest. 2016. Plasma VEGF-related polymorphisms are implied in autoimmune thyroid diseases. Autoimmunity.

Notre étude d'expression a montré que le gène IL1B est significativement plus exprimé chez les témoins ayant le génotype hétérozygote TC du polymorphisme IL1B-511C/T par rapport aux témoins ayant le génotype homozygote sauvage CC. On peut donc dire que le polymorphisme IL1B-511C/T est un polymorphisme fonctionnel. Nous avons aussi montré que L'IL4 est exprimé de la même façon entre les génotypes de l'IL4VNTR chez les patients atteints de MAIT, HT et GD, chez les témoins et chez la population générale.

Notre étude a aussi révèle des caractéristiques spécifiques chez les patients atteints de MAIT après 6 mois de traitement, comme la diminution des niveaux de l'ARNm VEGF189, les rôles spécifiques de VEGF165 chez les patients GD traités et de la VEGF165b chez les patients HT traités et les niveaux accrus de VEGF165b chez les patients MAIT qui restent en hypothyroïdie après traitement. Il a été également démontré que les niveaux de l'isoforme VEGF145 sont déterminés par FT4 chez tous les patients traités, et par l'état de la thyroïde

après 6 mois de traitement seulement chez les patients HT, ainsi que l'association des niveaux de l'ARNm VEGF165 avec des anticorps anti-TPO chez tous les patients. Enfin, FT4 a été associé à des niveaux plasmatiques de VEGF, mais seulement chez les témoins sains. Ces résultats démontrent l'implication complexe de VEGF à travers ses isoformes d'épissage spécifiques dans la physiopathologie et le pronostic des patients MAIT traités et ils améliorent nos connaissances dans ce domaine dont les liens particulièrement cliniques-génétiques manquent. Nos résultats pourraient offrir l'occasion pour le développement de nouveaux essais cliniques visant à la personnalisation du traitement de MAIT après l'extension et la vérification dans des grandes études. Ces essais pourraient avoir une utilité clinique significative et être utilisés pour développer des solutions de théranostic pour les cliniciens, surtout nécessaires dans le domaine de la GD.

Nos résultats ont montrés que l'expression protéique de l'IL6, d'IFNG et de MCP1 est significativement plus élevée chez les patients atteints de HT et de MAIT que chez les témoins.

Nos résultats ont montré que le TNFA est significativement plus exprimé en protéine chez les patients atteints de GD, de HT et de MAIT que chez les témoins. Le taux plasmatique de TNFA est plus élevé en absence des anticorps anti-Tg et anti-TPO qu'en leurs présence.

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

Développer et tester des nouveaux traitements des maladies auto-immunes thyroïdiennes en se basant sur les résultats de notre étude génétique effectuer en cours de thèse en utilisant le modèle animal approprié.

Appliquer les techniques de génie génétique maîtrisé en cours de thèse pour améliorer la qualité et la rentabilité et protéger contre les phytopathologies.

Examiner les déchets des industries tel que Groupe Chimique Tunisien et trouver des solutions pour limités les dégâts du phosphogypse et bien étudier la possibilité de le mieux valoriser.

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

Industrie pharmaceutique, développement agricole, protection de l'environnement

Informations complémentaires (s'il y a lieu) :

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms