

RESUME DE THESE

Domaine : Sciences de la Vie
Spécialité : Génétique Humaine

UFR : Biologie Appliquée et Valorisation des Ressources Naturelles

Responsable de l'UFR : Professeur Fouad SAYAH

Co-Directeurs de thèse : Pr. Mohcine BENNANI & Pr. Catherine BADENS

Prénom & Nom : Imane AGOUTI

Titre de la thèse :

**Etude des bases moléculaires de la β -Thalassémie dans la population marocaine :
Caractérisation des mutations et des polymorphismes du locus β -Globine**

Prénom & Nom : Imane AGOUTI

Résumé :

Les β -thalassémies constituent un groupe hétérogène de maladies autosomiques récessives. Elles sont caractérisées par une réduction (β^+ -thalassémie) ou une absence (β^0 -thalassémie) de production de la chaîne β -globine. La β -thalassémie est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes dans le bassin méditerranéen et au Maghreb où elle constitue un problème majeur de santé publique.

Dans ce travail, nous proposons une analyse moléculaire de la β -thalassémie dans la population marocaine par le biais de l'identification des défauts moléculaires responsables de cette maladie et l'étude des marqueurs génétiques atténuateurs de sa sévérité clinique. Nous montrons que la population marocaine est très hétérogène d'un point de vue génétique; dix huit mutations différentes ont été identifiées dans les 160 chromosomes β -thalassémiques étudiés. L'analyse de l'haplotype de restriction du locus β -globine a fourni de nombreuses informations sur l'histoire et l'origine de ces mutations dans la population marocaine.

L'une des particularités de ce travail a été la caractérisation de deux nouvelles mutations β -thalassémiques, spécifiques du Maroc et jamais rapportées auparavant, il s'agit de la substitution A \rightarrow G dans la position 726 du second intron du gène β -globine, et de la substitution G \rightarrow A dans la position 190 du promoteur du gène β -globine. Ces mutations sont localisées dans des régions dont la fonction est peu ou pas connue et dont nous discutons le rôle potentiel dans la régulation de l'expression du gène β -globine.

L'analyse des mécanismes génétiques d'atténuation de la sévérité clinique des β -thalassémies a pour but de caractériser des marqueurs pronostic de la sévérité clinique ainsi que l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans ce travail, nous participons à cet effort global par l'étude de trois marqueurs génétiques impliqués dans la modulation de la présentation clinique de la β -thalassémie : les α -thalassémies, le site polymorphe -158 C \rightarrow T du gène γ -globine et le silencer (AT) x (T) y en 5' du gène β -globine. Nous montrons une corrélation entre la présence de la mutation FSC-8 et celle du polymorphisme Xmn-I, lui même corrélé à un taux élevé d'expression des gènes fœtaux.