



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 février 2020**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Caroline SCHLUTH-BOLARD**

Titre de la thèse : « **Disséquer les remaniements chromosomiques : de la structure à la fonction** »



Résumé

La survenue de remaniements de structure chromosomiques est connue de longue date, de même que leur implication en pathologie. Cependant, il demeure encore de nombreux points à élucider concernant leurs mécanismes et leurs conséquences.

Mes travaux de recherche se sont attachés à comprendre la fonction des chromosomes, les mécanismes de survenue des remaniements de structure chromosomiques et leurs conséquences sur la régulation du génome et le phénotype. J'ai été amenée à les étudier dans des contextes très variés, de la dystrophie musculaire aux déficiences intellectuelles et malformations congénitales, en passant par les hémopathies malignes et les troubles de la fertilité.

Durant ma thèse, j'ai participé à la caractérisation des propriétés d'une séquence macrosatellite subtélomérique, *D4Z4*, impliquée dans la dystrophie facio-scapulo-humérale (FSHD). Nous avons montré le rôle de *D4Z4* dans la localisation des télomères à la périphérie nucléaire, leur cinétique de réplication et la régulation de l'effet de position télomérique. Ce travail précise les fonctions des subtélomères, jusqu'alors méconnues, et montre leur importance dans la physiologie des télomères. Il a également permis de proposer un modèle physiopathologique pour la FSHD.

Par la suite, mes travaux ont porté sur la caractérisation des remaniements de structure chromosomiques et leurs conséquences phénotypiques. Je me suis plus particulièrement intéressée aux remaniements chromosomiques apparemment équilibrés à phénotype anormal. Nous avons pu montrer que dans 40% des cas, ces remaniements étaient associés à un déséquilibre cryptique visible en ACPA. Pour les cas sans déséquilibres, nous avons mis en place une stratégie de séquençage génome entier pair-end pour caractériser les points de cassure de ces remaniements. Une pathologie du point de cassure, interruption de gène ou effet de position, permet d'expliquer le phénotype de 40% des cas. Cette étude a également permis d'identifier des nouveaux gènes candidats dans les anomalies du développement et d'évaluer les mécanismes mis en jeu dans la survenue des points de cassure. Nous avons appliqué cette même stratégie à la caractérisation de la plus grande cohorte de chromoanagenesis constitutionnels. Nous avons ainsi pu décrire la diversité de ces remaniements, et l'implication des régions de réplication tardive dans la survenue de ces remaniements extrêmement complexes et séparer d'un point de vue mécanistique les chromoanagenesis des remaniements de structure simple à deux points de cassure.

Les recherches actuelles ont principalement pour but d'évaluer les conséquences des remaniements de structure chromosomiques sur l'architecture nucléaire, notamment en terme de localisation nucléaire, modifications d'histone, interactions chromatiniennes et expression des gènes. Elles visent à la création de

modèles cellulaires, afin de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques et les conséquences phénotypiques.

Ainsi, au-delà de la description génomique des remaniements chromosomiques, ces travaux, passés et futurs, visent à montrer leurs conséquences fonctionnelles sur la dynamique du génome. Ils ont également permis de mettre en place de nouvelles approches diagnostiques.