

Ecole Doctorale  
Biologie Santé

**HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

**Avis de soutenance**

**Madame BERNARD DELPHINE**

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches, sur le sujet suivant :

**" Impact fonctionnel des mutations du gène SF3B1, codant un facteur d'épissage, dans les syndromes myélodysplasiques et autres pathologies "**

**Le lundi 6 décembre 2021 à 14h30**

en visioconférence.

**Le jury sera ainsi composé :**

- **M. BLONDEL MARC, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. DUTERTRE MARTIN, Chargé de recherche**  
INSERM CNRS Institut CURIE - ORSAY
- **MME EYMIN BEATRICE, Directrice de recherche**  
Institut Albert Bonniot - LA TRONCHE
- **MME GENIN EMMANUELLE, Directrice de recherche**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. GILOT DAVID, Professeur associé**  
Université de Rennes 1 - RENNES
- **M. HERAULT OLIVIER, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Hôpital Bretonneau - TOURS
- **MME VERNIS LAURENCE, Chargée de recherche**  
Université Paris-Saclay - GIF-SUR-YVETTE

A BREST, le 25 novembre 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'JALLOU', is written over a horizontal line.

**M. GALLOU**

# Résumé de soutenance d'habilitation à diriger des recherches

de Delphine Bernard, MCF

Titre - « Vers l'étude de l'impact fonctionnel des mutations du gène *SF3B1*, codant un facteur d'épissage, dans le cancer »

Mes premiers travaux de recherche ont porté sur l'étude de la biogenèse de protéines utilisatrices du fer (cytochromes de type c et protéines à centre Fe-S) dans la mitochondrie et autres organites, en utilisant différents organismes modèles eucaryotes (la levure *Saccharomyces cerevisiae* et la plante *Arabidopsis thaliana*) et des approches couplées de génétique classique, de génétique inverse et de biochimie. Suite à mon recrutement en tant que maître de conférences au sein de l'UMR1078, j'ai réalisé un changement thématique, en développant un nouvel axe de recherche sur les anomalies d'épissage dans le contexte de néoplasies hématologiques.

La grande majorité des gènes codants chez l'humain sont soumis à un épissage alternatif, un mécanisme complexe hautement régulé qui permet de diversifier le protéome en créant de multiples protéines à partir d'un même gène. L'épissage alternatif des ARN pré-messagers est fréquemment dérégulé dans le cancer, selon différents mécanismes, notamment du fait de mutations somatiques dans des gènes codant des facteurs d'épissage. Ces dernières ont été identifiées il y a dix ans, suite au développement du séquençage d'exomes d'échantillons tumoraux, notamment au niveau des gènes *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1* et *ZRSR2* qui codent des protéines ubiquitaires impliquées dans les étapes initiales de l'épissage. Des mutations de ces gènes sont fréquentes dans les hémopathies malignes, en particulier dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), qui sont des néoplasies de la moelle osseuse caractérisées par une hématopoïèse myéloïde inefficace et un risque de transformation en leucémie aiguë. De façon remarquable, plus de la moitié des patients SMD présentent des mutations acquises qui affectent la machinerie d'épissage. *SF3B1* est le gène le plus fréquemment muté, en particulier dans le groupe des SMD avec sidéroblastes en couronne (SMD-SC), dont 80-90% présentent une mutation somatique de ce gène. La présence de SC, qui sont des érythroblastes présentant une accumulation anormale de fer dans leurs mitochondries, traduit une anomalie majeure de régulation de l'homéostasie du fer dans la lignée érythroïde. La forte corrélation entre la présence d'une mutation de *SF3B1* et la présence de SC soulève de nouvelles questions sur les mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénotype. Les mutations de *SF3B1* modifient sa fonction d'épissage, entraînant le remodelage d'environ 1% du transcriptome. Suite à la reconnaissance et à l'utilisation de sites d'épissage alternatifs cryptiques, des centaines de transcrits « aberrants » sont ainsi produits, dont certains sont impliqués dans la biosynthèse de l'hème, le métabolisme du fer, l'épissage ou encore les voies de réparation de l'ADN. Le projet de recherche qui sera présenté vise à mieux comprendre l'impact fonctionnel des mutations du gène *SF3B1* sur l'épissage, le métabolisme du fer et l'instabilité génomique dans le contexte des SMD-SC, avec des implications pour d'autres pathologies.

Mots clés : organismes modèles eucaryotes, assemblage des cytochromes de type c et des protéines à centre fer-soufre, mitochondries, métabolisme intracellulaire du fer, épissage alternatif, modulation ciblée de l'épissage, *SF3B1*, syndromes myélodysplasiques avec sidéroblastes en couronne, cancer, splicesomopathies.