

Ecole Doctorale

*Biologie - Santé*

*Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies*

**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Le vendredi 25 juin 2021 à 14h**

à l'IBRBS, 12 avenue Foch, Brest.

**Madame COLLOBERT MEGANE**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Etude des éléments cis-régulateurs dans les pathologies associées au gène CFTR ".

**Le jury sera ainsi composé :**

- **M. BLONDEL MARC, Professeur des univ - Praticien hosp**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

- **M. FEREC CLAUDE, Professeur des univ - Praticien hosp**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

- **MME GIRODON EMMANUELLE, Praticienne hospitalière**

GH Cochin - Broca - Hôtel Dieu - PARIS 14EME

- **MME MOISAN STEPHANIE, Ingénieure de recherche**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

- **M. SPICUGLIA SALVATORE, Directeur de recherche**

Université d'Aix-Marseille - MARSEILLE 09EME

- **MME TAULAN MAGALI, Maître de conférences**

Université de Montpellier - MONTPELLIER

**invité(e) :**

- **M. BIETH ERIC, Maître de conf univ - Praticien hosp**

Hôpital Purpan - TOULOUSE

A BREST, le 11 juin 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Gallo', is written over a light grey rectangular background.

**M. GALLOU**

**Titre :** Étude des éléments *cis*-régulateurs dans les pathologies associées au gène *CFTR*

**Mots clés :** Eléments *cis*-régulateurs ; Chromatine ; Locus *CFTR*

**Résumé :** 8% du génome humain est recouvert d'éléments *cis*-régulateurs (CREs) candidats. Des anomalies au sein de ces CREs ont été identifiées comme étant impliquées dans de nombreuses pathologies. Bien que plus de 2100 variants aient été identifiés dans le gène *Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator (CFTR)*, il reste néanmoins des patients atteints de mucoviscidose ou de pathologies associées dont la corrélation entre le génotype et le phénotype reste inexplicée. Les éléments de régulation identifiés au sein du promoteur *CFTR* ne suffisent pas à expliquer la fine régulation tissu-spécifique et spatio-temporelle de ce gène. Plusieurs éléments CREs ont été identifiés au sein du locus *CFTR*, soulevant l'hypothèse qu'une dérégulation d'un ou plusieurs de ces éléments pourrait expliquer certaines incompréhensions dans la mucoviscidose et/ou ses pathologies associées.

Ce projet de thèse a eu pour but de mieux comprendre de manière fonctionnelle la régulation du gène *CFTR*, et ainsi d'étudier l'implication de potentielles '*cis-ruption*'. Ce manuscrit est composé de trois grands chapitres présentant des analyses fonctionnelles de CREs tissu-spécifiques avec l'identification de deux nouveaux enhanceurs clés ; des recherches de variants régulateurs du gène *CFTR* chez des cas inexplicés de mucoviscidose et d'agénésie bilatérale de canaux déférents (ABCD) ; et la mise en place d'un modèle cellulaire primaire épидидymaire, afin de mieux comprendre les mécanismes de régulation du gène *CFTR* dans l'ABCD.

**Title :** *Cis*-regulatory elements in *CFTR* gene associated diseases

**Keywords :** *Cis*-regulatory elements ; Chromatin ; *CFTR* locus

**Abstract :** 8% of the human genome is covered by candidate *cis*-regulatory elements (CREs). Disruption of CREs have widely been associated with numerous diseases. Although more than 2100 variants have been identified in the *Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator (CFTR)* gene, genotype-phenotype correlation remains unexplained in some cystic fibrosis and related diseases. Regulatory elements identified within the *CFTR* promoter are not sufficient to explain its tight tissue-specific and spatio-temporal regulation. Several CREs have been described within the *CFTR* locus, disruption of one or more of them could explain some misunderstandings in cystic fibrosis and/or associated pathologies.

Aim of this thesis was to functionally better understand the *CFTR* gene regulation, and thus to study involvement of potential '*cis-ruptions*'. This manuscript is composed with three chapters presenting functional analyses of tissue-specific CREs with identification of two new key *enhancers* ; screening of *CFTR* regulatory variants in unexplained cases of cystic fibrosis and bilateral agenesis of vas deferens (CBAVD) ; and establishment of a primary epididymal cell model, to better understand *CFTR* gene regulation mechanisms in CBAVD.