

Ecole Doctorale

*Biologie - Santé*

*Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies*

**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Le jeudi 16 septembre 2021 à 14h**

à l'ENSTA Bretagne, salle TA, 2 rue François Verny, Brest.

**Madame BOCHER OZVAN**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Nouvelles stratégies d'analyse pour explorer le rôle des variants rares du génome codant et non-codant dans les maladies complexes ".

**Le jury sera ainsi composé :**

- **M. ASCHARD HUGUES, Chargé de recherche**  
Institut Pasteur - PARIS 15EME
- **MME BELLENGUEZ CELINE, Docteure**  
CRCN Institut Pasteur de Lille - LILLE
- **MME COBAT AURELIE, Chargée de recherche**  
Institut Imagine - INSERM - PARIS 15EME
- **M. DELEUZE JEAN-FRANCOIS, Directeur**  
CNRGH - EVRY-COURCOURONNES
- **MME GENIN EMMANUELLE, Directrice de recherche**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. GOURRAUD PIERRE-ANTOINE, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Université de Nantes - NANTES
- **M. LE GAC GERALD, Professeur des univ - Praticien hosp**  
Univ. de Bretagne Occidentale - BREST
- **M. PERDRY HERVE, Maître de conférences**  
Université Paris Saclay - VILLEJUIF

**invité(e) :**

- **MME LEUTENEGGER ANNE-LOUISE, Chargée de recherche**  
Université Paris Diderot -INSERM - PARIS 10EME

A BREST, le 07 septembre 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. Gallo".

**M. GALLOU**

**Titre :** Nouvelles stratégies d'analyse pour explorer le rôle des variants rares du génome codant et non-codant dans les maladies complexes

**Mots clés :** Variants rares, association, génome non-codant, sous-phénotypes, unités d'analyse

**Résumé :** Les nouvelles méthodes de séquençage du génome permettent d'explorer le rôle des variants génétiques rares dans les maladies complexes. Pour ce faire, on réalise des tests d'association avec variants rares (RVAT) qui comparent les distributions de variants rares dans les gènes chez des malades et des témoins. Ces tests se limitent donc très souvent aux régions codantes du génome. Le but de ce travail est de proposer de nouvelles stratégies pour analyser le rôle des variants rares dans tout le génome, codant et non-codant. Le travail est décliné autour de deux axes. Le premier axe est méthodologique avec l'extension de deux grands types de RVAT pour tenir compte des sous-phénotypes d'une maladie. Ces extensions sont particulièrement intéressantes pour étudier le rôle de variants régulateurs non-codants pouvant expliquer des différences phénotypiques.

Le deuxième axe porte sur les stratégies d'analyse des variants rares qui ne peuvent aujourd'hui pas être analysés sur tout le génome sans utiliser des méthodes lourdes en temps de calcul. Nous proposons de nouvelles unités prédéfinies sur tout le génome pour regrouper ces variants rares. A travers des applications sur trois pathologies, nous montrons que nos développements permettent de mieux détecter des signaux déjà connus et d'en identifier de nouveaux. Les stratégies d'analyse proposées dans ce travail pourront ainsi permettre de détecter de nouvelles associations, notamment grâce au package R Ravages disponible sur Github. La détection de nouvelles associations entre variabilité génétique et maladies permettra une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies complexes.

**Title :** New strategies of analysis to explore the role of coding and non-coding rare variants in complex diseases

**Keywords :** Rare variants, association, non-coding genome, sub-phenotypes, testing units

**Abstract :** New genome sequencing technologies enable to explore the role played by rare variants in complex diseases. To this end, rare variant association tests (RVAT) are performed that compare distributions of rare variants within genes in cases and controls. RVAT are therefore often limited to coding regions of the genome. The purpose of this work was to propose new strategies to analyse the role of rare variants in the whole genome, coding and non-coding. The work has been subdivided into two axes. The first axis is methodological with the extension of two types of RVAT to take into account sub-phenotypes of a disease. These extensions are particularly promising for the analysis of non-coding regulatory variants that could explain phenotypic differences.

The second axis focuses on strategies of analysis of rare variants that cannot be currently analysed genome-wide unless computationally-intensive methods are used. We propose new testing units to gather rare variants that are predefined on the whole-genome. Through the applications to three different diseases, we show that our developments enable a better detection of already known signals and an identification of new ones. The strategies proposed in this work will therefore enable the detection of new associations, especially by means of the R package Ravages available on Github. The detection of such associations between genetic variability and diseases will lead to a better understanding of the biological mechanisms involved in complex diseases.