

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **24 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame SARZI Emmanuelle**

Titre des travaux : « *Physiopathologie, traitement et expressivité phénotypique différentielle des syndromes mitochondriaux* »



Résumé

Mes projets de recherche et mes activités d'enseignements sont centrés sur la génétique, la physiopathologie et le traitement des maladies mitochondriales syndromiques. Ces dernières sont des affections rares d'origine génétique caractérisées par une altération de la fonction des mitochondries. Ces pathologies présentent une grande hétérogénéité génétique et clinique qui se manifeste par une expression phénotypique variée, allant de l'organe isolé à des atteintes multi-systémiques. De la complexité des maladies mitochondriales syndromiques et de leur incurabilité, est né mon intérêt à comprendre leur physiopathologie afin de permettre le développement de solutions thérapeutiques.

Durant mon doctorat je me suis intéressée à définir les bases génétiques et phénotypiques des syndromes de déplétion de l'ADN mitochondrial. Nourrie et enrichie de cette expérience en recherche médicale, mes travaux post-doctoraux se sont concentrés dans l'étude d'une mitochondriopathie syndromique : l'Atrophie Optique Dominante liée au gène *OPA1*. Combinant l'analyse de données cliniques et de modèles *in vitro* et *in vivo* de la maladie, mes recherches ont débouché sur l'identification de nouveaux mécanismes pathologiques contribuant au développement de ce syndrome. Elles ont également abouti à la mise en évidence de facteurs intrinsèques régulant l'expressivité variable du phénotype, ainsi qu'à la validation d'une approche pré-clinique de thérapie génique visant prévenir la neurodégénérescence de la maladie. En parallèle, l'identification de mutations dans le gène *SSBP1* a permis d'accroître les connaissances dans la génétique des neuropathies optiques héréditaires mitochondriales et leur variabilité clinique.

Depuis mon recrutement en tant que Maître de Conférences Universitaire, mes recherches portent sur la compréhension de l'ataxie cérébelleuse autosomique récessive ou ARCA2, liée au gène *COQ8A*, maladie neurodégénérative mitochondriale associée à une atteinte musculaire. Mon projet vise à identifier les processus pathologiques en jeu dans la dysfonction musculaire à l'aide de modèles cellulaires et murins reproduisant la maladie. Il s'étend également à l'étude de la contribution de modifications de l'épigénome dans la variabilité d'expression du phénotype ARCA2.