



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur DELAGE Loric**

Titre de la thèse : « *Rôle du gène suppresseur de tumeur BTG1 dans la lymphomagenèse B.* »

Résumé

Les lymphomes sont un  groupe de cancers développés aux dépens des lymphocytes B ou T. Parmi les lymphomes B, il existe une grande hétérogénéité de présentations cliniques et de réponses thérapeutiques, résultant de la mise en œuvre de mécanismes oncogéniques différents. Les lymphomes B diffus à grande cellules représentant la sous-entité majoritaire des lymphomes B non Hodgkiniens sont classés selon le stade de différenciation de leur cellule d'origine supposée et sur leur profil mutationnel. Le gène *BTG1* est particulièrement muté dans le sous-groupe MCD/C5 caractérisé par un pronostic défavorable et associé à des atteintes extra-ganglionnaires. L'objet de ce travail a été de comprendre les conséquences fonctionnelles de l'inactivation de *BTG1* dans la lymphomagenèse B.

Dans un premier temps nous avons montré que l'inactivation de *BTG1* entraîne une augmentation de la formation des centres germinatifs après immunisation par antigènes T dépendants. De plus, l'inactivation de *BTG1* accélère le développement de lymphomes induits par la surexpression de l'oncogène BCL2. Puis, nous avons mis au point un modèle murin de dissémination lymphomateuse, dans lequel nous avons observé que *BTG1* promeut la dissémination tumorale, rappelant le phénotype des lymphomes MCD/C5. Grâce à des approches protéomiques, nous avons identifié un nouveau partenaire protéique de *BTG1*, BCAR1, qui joue entre autres un rôle de mécano-senseur et participe à la transduction du signal des plaques d'adhésion focales à travers différentes phosphorylations médiées par les kinases Src. Nous avons montré que les cellules inactivées pour *BTG1* présentent une activation constitutive de la voie BCAR1-RAC1, qui se traduit par un remodelage du cytosquelette d'actine, la formation de filopodes, et des capacités d'adhésion augmentées. Ces modifications

sont abolies par la réexpression de BTG1 ou par l'utilisation du dasatinib, un inhibiteur des Src kinases. Enfin, nous avons mis en évidence une vulnérabilité thérapeutique des cellules *BTG1* KO par rapport aux inhibiteurs de MCL1 (peptides ou composé S63845) qui ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes pour ces lymphomes de mauvais pronostic.