



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BILLARD Pauline**

Titre de la thèse : « *Maintenance télomérique, intérêt dans le diagnostic des gliomes en lien avec le métabolisme mitochondrial* »

## Résumé



Le complexe Shelterin, composé de 6 protéines (POT1 / TRF1 / TRF2 / TIN2 / RAP1 et ACD) joue un rôle majeur au niveau des télomères. Ainsi, il permet la protection de l'extrémité simple brin par la formation de la D-loop, la régulation de la signalisation des voies de dommages à l'ADN ; il participe à la réplication des télomères et contrôle l'accessibilité et la processivité de la télomérase, unique enzyme permettant l'allongement des télomères.

Au cours de cette thèse, mon travail s'est organisé autour de 2 principaux axes, le premier, fondamental s'est intéressé aux effets extra-télomériques de la protéine ACD (anciennement appelée TPP1). Le deuxième, plus transversal s'est attardé sur les processus de maintenance des télomères dans le cas des gliomes.

Concernant le premier aspect, il est maintenant connu que la protéine ACD fait le lien entre TIN2 et TERT (sous unité catalytique de la télomérase) aux télomères. Ces deux protéines peuvent aussi partiellement se localiser à la mitochondrie et y possèdent alors divers effets sur le métabolisme, la régulation du stress oxydant ou encore la mitophagie. Ainsi, et suite à des prédictions *in silico* de potentiel MTS pour ACD, nous avons émis l'hypothèse qu'ACD pourrait être le partenaire manquant de TIN2 et TERT à la mitochondrie. Dans ce cas il restait alors à identifier ses fonctions mitochondriales. Après avoir démontré la localisation partielle d'ACD à la mitochondrie par différentes méthodes, nous avons pu mettre en évidence son influence dans la protection contre le stress oxydatif. Ainsi la surexpression d'ACD réduit la production secondaire de radicaux oxygénés mitochondriaux et la perte d'ADN mitochondrial. Le stress oxydatif causant la réduction des foci mitochondriaux d'ACD. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux mécanismes de maintenance des télomères (TMM) que les cellules cancéreuses acquièrent afin d'outrepasser la sénescence répliquative. Dans ce sens, les tumeurs peuvent réactiver la télomérase (95% des cas) ou utiliser un processus alternatif (ALT) basé sur la recombinaison homologue (5% des cas). Pour les gliomes, jusqu'à 25% des tumeurs utilisent le processus ALT, associé à la perte d'ATRAX, les autres gliomes utilisent la télomérase et présentent classiquement une mutation du promoteur de TERT (TERTmt). Ces deux marqueurs moléculaires ont par ailleurs une valeur diagnostique et pronostique et font parties des critères de classification histo-moléculaire de l'OMS. Or, de 4 à 28% des gliomes (selon les sous-types) ne possèdent ni altération d'ATRAX ni mutation de TERT suggérant une activation de l'un des TMM par d'autres altérations voire d'autres voies. Dans ce sens, nous avons développé un test mesurant le TMM vrai en nous basant sur la recherche des c-circle (un marqueur du ALT) et proposé un algorithme breveté (TeloDiag) prenant en compte ce TMM, les mutations

d'IDH et le grading histologique. Le TeloDiag permet de re-classer 38% des gliomes atypiques (au niveau moléculaire). Il a généré une nouvelle catégorie de tumeurs de haut grade IDHwt et ALT+, n'existant pas dans la classification OMS et montrant une tendance à un meilleur pronostic que les glioblastomes IDHwt (TERTmt). Enfin, nous avons apporté la preuve de concept de la faisabilité de ce test en circulant, pour les astrocytomes IDHmt.