



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **1^{er} décembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PEUBEZ Chloé**

Titre de la thèse : « *Exploration du rôle oncogénique de la délétion de AHCYL2 dans le lymphome de la zone marginale splénique* »

Résumé



Les lymphomes constituent un groupe hétérogène de cancers provenant de la transformation maligne des lymphocytes. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique nécessite une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la lymphomagenèse. Le lymphome de la zone marginale splénique (LZMS) est un lymphome B rare et incurable, dont les mécanismes de développement restent mal connus. Parmi les différentes anomalies cytogénétiques recensées chez les patients, la délétion hétérozygote d'une partie du bras long du chromosome 7 (7q32) est la plus fréquente. Quoique son rôle dans la lymphomagenèse soit mal établi, sa spécificité à ce type de cancer suggère que cette région pourrait contenir un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeur, dont la délétion favoriserait le développement du LZMS.

A partir d'une cohorte de patients atteints de LZMS, nous avons cherché à cartographier la région minimale de délétion par des études de CGH-array. Nous avons défini une portion délétée de 10,6Mb, comprenant la région minimale de délétion identifiée par la littérature (2,7Mb) qui contient 38 gènes codants. Chez un patient ne présentant pas de del7q en cytogénétique conventionnelle, nous avons identifié une micro-délétion somatique n'altérant qu'un seul gène de la région minimale de délétion : le gène *AHCYL2* (S-adénosyl homocystéine hydrolase like 2). Ce gène est un homologue d'*AHCY*, une enzyme qui intervient dans le cycle

de la méthionine et produit de l'homocystéine, un précurseur de la voie de la transsulfuration. Ces processus métaboliques interviennent directement dans le contrôle du stress oxydatif et les régulations épigénétiques.

Nous avons étudié une cohorte de 36 patients atteints de LZMS (dont 10 avec une délétion en 7q). Des analyses transcriptomique (RNA-seq), épigénétique (ATAC-seq) et métabolomique ont été réalisées de manière à identifier des profils transcriptomiques, des modifications de la chromatine ou des altérations métaboliques qui permettraient de différencier les patients possédant une délétion 7q. Ces analyses ont confirmé qu'AHCYL2 est sous-exprimé dans les cellules B avec une del7q. Cependant, les données obtenues n'ont pas permis de ségréger deux groupes distincts par analyses en composantes principale non supervisée, bien que celui des patients del7q semble avoir une répartition plus homogène. De plus, l'architecture chromatinienne est très similaire entre les deux groupes de patients. En revanche, le niveau de deux métabolites du cycle de la méthionine et de la voie de la transsulfuration (l'homocystéine et le glutathion) est significativement diminué chez les patients avec une del7q. En inhibant l'expression d'AHCYL2 dans un modèle fibroblastique, nous avons confirmé ces résultats par une analyse en métabolomes ciblé.

Nous avons aussi pu établir l'existence d'une corrélation entre le niveau d'expression d'AHCYL2 et le processus de sénescence. En effet, l'expression d'AHCYL2 augmente au niveau transcriptionnel et protéique lorsque les cellules entrent en sénescence répllicative, ou sont traitées avec un agent inducteur de la sénescence tel que la bléomycine. Cependant, nous n'avons pas pu définir un lien causal entre ces deux processus. L'hypothèse que l'expression d'AHCYL2 serait contrôlée par le facteur de transcription p53 a été explorée, sans que nous réussissions à la confirmer. En conclusion, le gène AHCYL2 est un suppresseur de tumeur potentiel dont l'inactivation modifie le métabolisme en agissant sur le niveau d'homocystéine et de glutathion. Son rôle dans le contrôle du stress oxydatif et les mécanismes épigénétiques reste à établir.