

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 mars 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ZALA Manon**

Titre de la thèse : « *Étude fonctionnelle du lymphome folliculaire dans un nouveau modèle de xéno greffe dans l'embryon aviaire* »



Résumé

Le lymphome folliculaire (LF) est une hémopathie incurable qui représente 25 pourcent des lymphomes. La majorité des patients présente une réponse complète durable après immuno-chimiothérapie (R-CHOP), mais la survenue de multiples rechutes est systématique et de nombreux patients décèdent des toxicités liées aux traitements ou de la progression de la maladie. L'une des principales limites pour l'amélioration des prises en charge est l'absence de modèle préclinique satisfaisant pour tester des hypothèses thérapeutiques.

Pour répondre à ce besoin, nous avons développé un nouveau modèle de xéno greffe de cellules primaires de lymphome folliculaire dans des embryons de poulet (FL-AVI-PDX). Sur la base de 20 prélèvements provenant de biopsies diagnostiques issues de 9 patients ayant mal répondu au R-CHOP (progression dans les deux premières années suivant l'initiation du traitement (POD24)) et 11 patients ayant particulièrement bien répondu, nous avons observé que la réduction du volume tumoral obtenue après traitement par immuno-chimiothérapie *in ovo* prédisait la survie sans progression en analyse multivariée. Pour approfondir ce modèle, par analyse du transcriptome à l'échelle de la cellule unique (single cell RNAseq), nous avons identifié un ensemble de 21 gènes régulés à la hausse après

exposition au R-CHOP constituant une signature exprimée de manière hétérogène par les cellules tumorales. Comme preuve de concept, nous avons validé l'implication du gène *BAX*, l'un des 21 gènes impliqué dans la signature, comme un effecteur critique de l'immuno-chimiothérapie qui peut être ciblé *in vitro* et *in ovo* par le vénétoclax.

Au total, FL-AVI-PDX est un premier modèle permettant l'étude d'échantillons primaires de LF qui capture l'hétérogénéité inter et intra-patient de la réponse clinique à un régime thérapeutique complexe. Il représente une plateforme pour l'oncologie fonctionnelle et ouvre la voie pour l'évaluation préclinique de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de cette maladie.

Mots clefs : Lymphome folliculaire, Modèle de xéno greffe, Embryons aviaires, Réponse cellulaire à des molécules thérapeutiques, R-CHOP, Oncologie fonctionnelle de précision