



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie  
et de médecine

## Soutenance de thèse

### **Monsieur Valdemar PRIEBE**

Titulaire d'un Master de l'Université de « Karolinska Institutet », Suède

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de  
**Doctorat ès sciences de la vie (PhD)**  
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

### **Role of ETS1 in the transcriptional network of diffuse large B cell lymphoma of the activated B cell-like type**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Francesco BERTONI

Cette soutenance aura lieu le

**Lundi 1<sup>er</sup> octobre 2018 à 15h30**

Salle Est de la Cafétéria « La Ferme », 1<sup>er</sup> étage,  
Département de Biochimie, Chemin des Boveresses 155, 1066 Epalinges

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER  
Directeur de l'École Doctorale

**Valdemar Priebe**  
Institute of Oncology Research (IOR)  
Bellinzona, CH

## **“Rôle de *Ets1* dans le Réseau Transcriptionnel du Lymphoma B Diffus à Grandes Cellules de Type Lymphocytes B activés”**

### **Résumé de la thèse écrite pour le grand public**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) est le type le plus commun de lymphome, représentant 25-30% de tous les cas dans les pays occidentaux. La maladie est communément divisée en deux sous-ensembles moléculaires qui représentent différents stades du développement des cellules B dont ils sont issus: DLBCL à cellules germinales à centre germinatif (GCB) et DLBCL à cellules B activées (ABC). ABC-DLBCL est un sous-type agressif avec un mauvais pronostic vital pour le patient.

L'objectif principal de cette thèse était l'analyse génomique fonctionnelle de ETS1 afin d'identifier le réseau d'expression régulé dans ABC-DLBCL. ETS1 est un membre de la famille de facteurs de transcription ETS, connus pour réguler la métastase, la croissance et la différenciation dans le cancer. L'analyse de l'expression génique des lignées cellulaires ABC-DLBCL a montré que ETS1 régulait positivement des gènes associés à la signalisation des lymphocytes B, au blocage de la différenciation des lymphocytes B, à la réponse immunitaire et à la progression du cycle cellulaire. Nous avons identifié des gènes cibles de ETS1 en intégrant nos données de transcriptome provenant d'expériences de knock-out de ETS1, couplés aux profils de chromatine disponibles publiquement pour ETS1. Parmi les gènes cibles, nous avons observé une forte régulation de l'expression de *FAIM3*. *FAIM3* code pour le seul récepteur IgM Fc connu qui, entre autres, peut moduler la signalisation de la voie de signalisation du récepteur des cellules B. Nous avons observé que l'expression du gène *FAIM3* était plus élevée chez les patients ABC-DLBCL que chez les patients du sous-groupe GCB-DLBCL; ceci était en accord avec les données de lignées cellulaires. En outre, notre analyse fonctionnelle des gènes régulés par ETS1 a également montré que ETS1 régulait négativement les gènes impliqués dans la biogenèse et la maturation de l'ARN. Nous avons également identifié plusieurs protéines, nouveaux partenaires d'interaction directe de ETS1, qui jouent un rôle majeur dans la maintenance et l'épissage de l'ARN. Nous suggérons que ETS1 pourrait avoir une possible fonction inhibitrice sur la biogenèse de l'ARN, établissant une voie supplémentaire par laquelle ETS1 pourrait influencer le réseau d'expression dans ABC-DLBCL.

Cette étude montre que l'expression de ETS1 affecte les réseaux de gènes reconnus comme caractéristiques importantes définissant le sous-type ABC-DLBCL. Le gène *FAIM3* a été identifié comme une nouvelle cible du facteur de transcription ETS1. Alors qu'une étude plus approfondie de la fonction biologique exacte de *FAIM3* dans DLBCL est nécessaire, il a été démontré que ce dernier modifie la différenciation et l'activation des cellules B, deux caractéristiques définissant le sous-type ABC-DLBCL. *FAIM3* est de ce fait une cible thérapeutique potentielle des cellules cancéreuses ABC-DLBCL qui expriment cette protéine en association avec une expression élevée de ETS1.