

# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE  
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 637  
*Sciences de la Vie et de la Santé*  
Spécialité : Biologie Moléculaire et Structurale, Biochimie

Par

**Solène CHAPALAIN**

## **Impact fonctionnel des mutations du facteur d'épissage *SF3B1* dans les néoplasies myélodysplasiques : du métabolisme du fer aux dommages à l'ADN**

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 25 février 2025  
Unité de recherche : UMR1078 Génétique, Génomique et Biotechnologies

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Laurence VERNIS Chargée de Recherche INSERM, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), Gif-sur-Yvette  
Loïc GARÇON Professeur d'Hématologie, CHU Amiens Picardie, Amiens

### **Composition du Jury :**

Président : Laurent CORCOS Directeur de Recherche, UMR 1078, Université de Bretagne Occidentale Brest

Rapporteurs : Laurence VERNIS Chargée de Recherche INSERM, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN), Gif-sur-Yvette  
Loïc GARÇON Professeur d'Hématologie, CHU Amiens Picardie, Amiens

Examineurs : Béatrice EYMIN Directrice de Recherche, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble  
Eric LIPPERT Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UMR 1078, Université de Bretagne Occidentale, Brest

Dir. de thèse : Delphine BERNARD Maître de Conférences des Universités, UMR 1078, Université de Bretagne Occidentale, Brest

**Titre : Impact fonctionnel des mutations du facteur d'épissage *SF3B1* dans les néoplasies myélodysplasiques : du métabolisme du fer aux dommages à l'ADN**

**Mots clés :** *SF3B1*, *ABCB7*, épissage, métabolisme du fer, instabilité génomique, néoplasies myélodysplasiques, troubles neurodéveloppementaux

**Résumé :** Les néoplasies myélodysplasiques avec mutation de *SF3B1* (SMD-*SF3B1*) sont caractérisées par une érythropoïèse inefficace et une dérégulation majeure du métabolisme du fer dans les érythroblastes. Les mutations somatiques de *SF3B1*, qui code un facteur d'épissage essentiel, entraînent un épissage aberrant de nombreux gènes, dont *ABCB7*, qui code un transporteur mitochondrial impliqué dans l'assemblage des protéines Fer-Soufre (Fe-S) extra-mitochondriales. Les mutations de *SF3B1* sont également associées à un phénotype d'instabilité génomique. L'objectif de ma thèse a été d'étudier le lien entre le défaut du métabolisme du fer, en particulier de la baisse d'expression de *ABCB7*, et le phénotype d'instabilité génomique dans des

modèles cellulaires exprimant différents variants de *SF3B1*. Nous avons confirmé la présence de cassures double brin (CDB) sous l'effet des mutations de *SF3B1* dans les K562 et nous avons montré que *ABCB7* est essentiel pour la stabilité du génome et l'assemblage de protéines Fe-S impliquées dans les voies de réparation de l'ADN, dont NTHL1. Cependant, la baisse d'expression de 50% de *ABCB7* ne semble pas être un déterminant majeur de l'augmentation des CDB dans les cellules K562 *SF3B1*<sup>K700E</sup>. J'ai également participé à la caractérisation de variants *de novo* de *SF3B1* associés à des troubles neurodéveloppementaux.

**Title : Functional impact of *SF3B1* splicing factor mutations in myelodysplastic neoplasias: from iron metabolism to DNA damage**

**Keywords :** *SF3B1*, *ABCB7*, Splicing, Iron metabolism, genomic instability, myelodysplastic neoplasias, neurodevelopmental disorders

**Abstract :** Myelodysplastic neoplasias with *SF3B1* mutations (SMD-*SF3B1*) are characterized by inefficient erythropoiesis and major deregulation of iron metabolism in erythroblasts. Somatic mutations in *SF3B1*, which encodes an essential splicing factor, result in aberrant splicing of numerous genes, including *ABCB7*, which encodes a mitochondrial transporter involved in the assembly of extra-mitochondrial iron-sulfur (Fe-S) proteins. Mutations in *SF3B1* are also associated with a phenotype of genomic instability. The aim of my thesis was to investigate the link between defective iron metabolism, in particular reduced *ABCB7* expression, and the genomic instability

phenotype in cell models expressing various *SF3B1* variants. We confirmed the presence of double-strand breaks (DSBs) under *SF3B1* mutations in K562 and showed that *ABCB7* is essential for genome stability and the assembly of Fe-S proteins involved in DNA repair pathways, including NTHL1. However, the 50% decrease in *ABCB7* expression does not appear to be a major determinant of the increase in DSBs in K562 *SF3B1*<sup>K700E</sup> cells. I also participated in the characterization of *de novo* *SF3B1* variants associated with neurodevelopmental disorders.