COLLEGE DOCTORAL BRETAGNE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Université de Bretagne Occidentale

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 637
Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Cancérologie

Par

Eloïse LE HIR-REYNAUD

Haploinsuffisance de *RBM22* dans les néoplasies myélodysplasiques avec délétion partielle du chromosome 5.

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 24 septembre 2026
Unité de recherche : UMR1078 – Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies
Thèse N° :

Rapporteurs avant soutenance :

Sophie PARK	Professeure d'université – Praticien Hospitalier, CHU de Grenoble Alpes
François DELHOMMEAU	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Sorbonne Université

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom *soutenance)*	Fonction et établissement d'exercice (9)*(à préciser après la*
Examinateurs :	Jean-Christophe IANOTTO	Praticien hospitalier, CHRU de Brest
	Nathalie DOUET-GUILBERT	Maître de conférences des universités – Praticien hospitalier, UMR1078, Université de Bretagne Occidentale
	Philippe BRUNET DE LA GRANGE	Directeur de recherche, Etablissement Français du Sang
Dir. de thèse :	Marie-Bérengère TROADEC	Professeure d'université – Praticien Hospitalier, UMR1078, Université de Bretagne Occidentale

COLLEGE DOCTORAL BRETAGNE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Université de Bretagne Occidentale

Titre : Haploinsuffisance de *RBM22* dans les néoplasies myélodysplasiques avec délétion partielle du chromosome 5

Mots clés : SMD, del(5q), haploinsuffisance de *RBM22*, lénalidomide

Résumé : Les néoplasies myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales de la moelle osseuse, caractérisées par une hématopoïèse inefficace avec des cytopénies et des dysplasies. Les SMD présentent un risque accru d'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM). La délétion partielle du chromosome 5q [del(5q)] est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les SMD.
Le gène *RBM22* (RNA-Binding Motif 22) est situé sur la région fréquemment délétée du 5q. Notre hypothèse est que l'haploinsuffisance de *RBM22*, due à la perte du 5q, joue un rôle dans la pathogenèse des SMD del(5q) et dans la réponse au lénalidomide (LEN), un traitement standard. Nous étudions le rôle de *RBM22* dans la progression du cycle cellulaire, la différenciation myéloïde, l'expression et l'épissage des gènes et la sensibilité au LEN.
Nous avons démontré que la déplétion de *RBM22* réduit la prolifération en retardant la progression de toutes les phases du cycle cellulaire et en altérant la mitose, ce qui augmente la proportion de cellules polyploïdes. Ces altérations reproduisent le phénotype des blastes de SMD del(5q). Nous avons démontré que la déplétion de *RBM22* altère la différenciation mégacaryocytaire et érythroïde. Dans les cellules souches hématopoïétiques humaines, l'haploinsuffisance de *RBM22* altère l'expression des gènes et l'épissage des pré-ARNm, en particulier de gènes impliqués dans la réponse au LEN. Nous avons démontré, dans des lignées de SMD et de LAM et dans des cellules de patients, que les cellules déplétées pour *RBM22* sont plus sensibles au LEN.
En résumé, nous avons démontré que l'haploinsuffisance de *RBM22* participe à la pathogenèse des SMD del(5q) et est impliquée dans la sensibilité au LEN.

Title: *RBM22* haploinsufficiency in myelodysplastic neoplasms with partial deletion of chromosome 5

Keywords: MDS, del(5q), *RBM22* haploinsufficiency, lenalidomide

Abstract: Myelodysplastic Neoplasm (MDS) is a clonal disease of bone marrow cells, characterized inefficient hematopoiesis with cytopenia and dysplasia. MDS present an increased risk of progression to acute myeloid leukemia (AML). Partial deletion of chromosome 5q [del(5q)] is the most common chromosomal abnormality in MDS.
We investigate genes lost in del(5q) and clarify whether their haploinsufficiency could be implicated in MDS pathogenesis. The RNA-Binding Motif 22 (*RBM22*) gene is located on the commonly deleted region of 5q. We hypothesize that haploinsufficiency of *RBM22*, due to loss of 5q, plays a major role in the pathogenesis of del(5q) MDS and in the response to a standard treatment, lenalidomide (LEN). We investigated the role of *RBM22* in cell cycle progression, myeloid differentiation, gene expression/splicing and sensitivity to LEN. We demonstrated that *RBM22* depletion reduces proliferation by delaying the progression of all cell cycle phases and alters mitosis, increasing the proportion of polyploid cells. These alterations mimic the phenotype of del(5q) MDS blasts. We demonstrated that depletion for *RBM22* alters megakaryocytic and erythroid differentiation. We showed that, in human HSPC, *RBM22* haploinsufficiency alters gene expression and pre-mRNA splicing, particularly in genes involved in response to LEN. We demonstrated, in MDS and AML cell lines and patient's samples, that cells depleted for *RBM22* are more sensitive to LEN.
Altogether, we demonstrated that *RBM22* haploinsufficiency participates to the pathogenesis of del(5q) MDS and is involved in the sensitivity to lenalidomide.