



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **16 SEPTEMBRE 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur FLORES VIOLANTE Mario.**

Titre de la thèse : « *Rôle de la voie des Bone Morphogenetic Proteins dans la regulation des cellules souches leucémiques dans la leucémie aiguë myéloïde.* »



Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des maladies hématologiques hétérogènes caractérisées par une prolifération clonale des blastes myéloïdes qui s'infiltrent dans la moelle osseuse (MO), le sang et d'autres organes. Identifiée comme le type le plus courant de leucémie aiguë chez l'adulte avec 80% des cas, la LAM est synonyme de rechute et de mauvais pronostic, avec 70% des patients étant confrontés à une mortalité dans l'année suivant le diagnostic. La présence des cellules souches leucémiques (CSL) a été associée à une résistance à la chimiothérapie et à une rechute dans la LAM. Le microenvironnement tumoral a été décrit pour son rôle clé dans la régulation des CSL par l'interaction des voies de signalisation. La voie des Bone Morphogenetic Proteins (BMP) est fortement impliquée dans la régulation des cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais elle a également été reconnue pour réguler les CSL. Ici, nous avons identifié des concentrations élevées de BMP2 et BMP4 dans la MO des patients atteints de LAM au moment du diagnostic. De plus, nous avons identifié pour la première fois une nouvelle cascade de signalisation impliquant la liaison de BMP4 au récepteur BMPR1A, qui induit l'expression de $\Delta Np73$ et NANOG. L'activation de cette signalisation favorise un phénotype proche des cellules souches dans les cellules leucémiques. Par conséquent, nous avons émis l'hypothèse que cette voie est responsable de la capacité de résistance des cellules leucémiques à la chimiothérapie. En outre, nous avons identifié BMPR1A/ $\Delta Np73$ /NANOG comme marqueurs potentiels du pronostic dans la LAM, en raison de leurs surexpressions au moment du diagnostic associé à une rechute dans les trois ans. Lorsque nous avons analysé des échantillons de LAM lors d'une rechute, nous avons constaté des taux plus élevés de l'isoforme $\Delta Np73$ par rapport à ceux de patients au moment du diagnostic. D'autre part, nous avons identifié une forte expression du récepteur BMPR1A, $\Delta Np73$, NANOG, SOX2 et ID1 dans les cellules leucémiques primaires résistantes à court terme. Ces résultats sont en corrélation avec ce que nous avons observé dans les cellules résistantes de LAM, où BMPR1A, $\Delta Np73$, NANOG et ID1 semblent être impliqués dans la capacité de résistance des cellules de LAM face à la chimiothérapie. La modulation et le ciblage des éléments de la voie BMP et des gènes associés identifiés au travers de notre étude représentent donc une approche prometteuse pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes et plus efficaces contre les LAM.

Mots clé : LAM, microenvironnement tumoral, cellule souche leucémique, voie BMP, résistance