



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **WU Yuenv**

Titre de la thèse : « *Interactions modifiées entre les cellules stromales mésenchymateuses et les cellules souches hématopoïétiques du SMD et de la LAM par l'expression du FAK* »



Résumé

De nos jours, de nouvelles données indiquent qu'en plus des anomalies intrinsèques des cellules souches hématopoïétiques (CSH), le microenvironnement de la moelle osseuse (MO) contribue à l'hématopoïèse inefficace et maligne des syndromes myélodysplasiques (SMD) et de la leucémie myéloïde aiguë (LAM). Le microenvironnement de la MO influence l'hématopoïèse maligne par des mécanismes indirects tels que la synthèse déséquilibrée de molécules solubles, l'incapacité de modulation des processus inflammatoires, le remodelage anormal des composants de niche de la MO. Cependant, la façon dont les cellules mésenchymateuses stromales (CSM) agissent directement sur les CSH qui favorisent le développement et la progression du SMD n'a pas été bien expliquée.

Les interactions directes entre les CSH et les CSM dans la niche de la MO sont médiées par les molécules d'adhésion. La signalisation par l'intégrine nécessite le recrutement de nombreuses protéines intracellulaires à l'adhésion focale, y compris une protéine critique appelée kinase d'adhésion focale (FAK). La FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique qui régule divers processus cellulaires, dont la survie, la prolifération, la différenciation et la motilité. Nous émettons l'hypothèse que la dysrégulation de la FAK dans les CSM contribue à l'inefficacité de l'hématopoïèse et éventuellement à la progression des tumeurs myéloïdes.

En examinant les CSM dérivées de patients atteints de SMD et de LAM, nous avons observé une augmentation continue de l'expression et de l'activation de la FAK pendant la progression du SMD vers la LAM. Dans le SMD à faible risque, on a constaté que les CSM se caractérisaient par une faible expression et une faible activation du FAK. Ils présentaient une morphologie modifiée, un immunophénotype, une différenciation et l'expression de facteurs favorables à l'hématopoïèse. Il est à noter que ces caractéristiques pourraient être largement reproduites dans les CSM normales par inhibition FAK. De plus, HS-5 (lignée de cellules stromales humaines) avec FAK knock-down pourrait induire une expansion massive et l'apoptose des CSH normaux et supprimer leur engagement de la lignée érythroïde. De plus, nos résultats ont révélé que l'expression normale du FAK est cruciale pour l'interaction des cellules stromales et

CSH par l'axe CXCL12-CXCR4, dans lequel une voie de signalisation Akt anormale au lieu de l'antigène embryonnaire oct-3/4 pourrait être impliquée.

Nos résultats mettent en évidence le rôle crucial du FAK dans le maintien des fonctions des CSM et fournissent la preuve que la dysrégulation du FAK dans les CSM contribue à la perturbation de l'hématopoïèse et éventuellement à la progression des tumeurs malignes myéloïdes. Une meilleure compréhension du rôle que joue le microenvironnement du SMD et de la LAM permettra de mieux reconnaître les patients à faible risque et de mettre au point des traitements ciblant les CSM défectueuses, améliorant ainsi le résultat clinique.