



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **25 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur CERAULO Antony**

Titre de la thèse : « *Chimiorésistance et implications pronostiques de l'expression et de l'épissage alternatif du transporteur ABCA3 dans les leucémies aiguës myéloïdes* »

## Résumé



Malgré les progrès récents, le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes reste sombre quel que soit l'âge. L'une des pistes d'amélioration est la rationalisation de l'intensité thérapeutique délivrée selon des facteurs pronostiques de la maladie. L'épissage alternatif est décrit comme spécifiquement altéré dans les cellules cancéreuses. C'est donc une potentielle source de nouveaux biomarqueurs. En comparant les patrons d'épissage alternatif d'adultes atteints de LAM avec différentes réponses aux traitements, notre équipe a identifié *ABCA3* et son exon 19 comme étant associés au pronostic. Or, *ABCA3* est suspecté d'être en partie responsable de la chimiorésistance des cellules souches leucémiques, à l'origine des rechutes.

Chez l'adulte traité par chimiothérapie intensive, l'expression d'*ABCA3* n'était pas associée au pronostic tandis qu'un taux élevé d'exclusion de l'exon 19 impactait négativement la survie. Cependant, l'expression d'*ABCA3* s'est avérée être un facteur prédictif de la réponse au gemtuzumab-ozogamicine chez l'adulte. Chez l'enfant, nous avons démontré qu'une forte expression du gène *ABCA3* avait un impact pronostique péjoratif. Un taux élevé d'exclusion de son exon 19 était également associée à un pronostic défavorable. L'impact combiné de l'expression d'*ABCA3* et de l'exclusion de l'exon 19 a permis la mise au point d'un score pronostique. *In silico*, l'exclusion de l'exon 19 est prédite comme augmentant les capacités d'efflux d'*ABCA3*. *In vitro*, nous avons démontré dans des lignées cellulaires qu'une expression élevée d'*ABCA3* et un taux d'exclusion élevé de l'exon 19 favorise la résistance aux anthracyclines, drogue centrale dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes.

Ces résultats ouvrent la voie à une optimisation de la stratification pronostique dans les leucémies aiguës myéloïdes, à une rationalisation du traitement par gemtuzumab-ozogamicine et possiblement à un traitement ciblé de la résistance des cellules souches leucémiques.

**Mots-clés :** Leucémie aiguë myéloïde, ABCA3, épissage, pronostic, survie, gemtuzumab-ozogamicine