



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **13 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ARIZKANE Kawtar**

Titre de la thèse : « *Impact des Inhibiteurs à Tyrosine Kinase et BMPs sur la dormance des Cellules Souches Leucémiques persistantes chez les patients LMC en rémission* »

Résumé



Malgré le progrès thérapeutique que la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) a connu grâce aux Inhibiteurs à Tyrosine Kinase (ITKs) qui ciblent spécifiquement BCR-ABL, ce traitement n'est toujours pas curatif dans la mesure où les patients LMC gardent une fraction de Cellules Souches Leucémiques (CSL) ainsi que des progéniteurs indifférenciés dans leur Moelle Osseuse (MO) à l'arrêt de traitement. La MO humaine représente un microenvironnement aussi dynamique que complexe qui assure des signaux essentiels pour les cellules résidentes. Un séquençage d'ARN d'une cellule unique fait sur des cellules persistantes BCR-ABL+ a montré un enrichissement de la signalisation BMP, quiescence et de signatures du caractère « souche » de ces cellules. En plus, en ciblant l'ensemble de BMPR1B et JAK2/STAT3 on a démontré une stimulation de différenciation de ces CSL persistantes et dormantes au sein de la MO.

Comme on a souligné l'induction de la dormance des CSL après un traitement à l'imatinib, la compréhension des mécanismes moléculaires contribuant à la dormance des CSL au sein de l'écosystème de la MO est probablement susceptible de communiquer de nouvelles informations sur l'échappement au traitement qui a lieu lors de la rémission. Pour décoder ce mécanisme pathologique qui a lieu post traitement, nous avons développé un modèle de système 3D de coculture standardisé pour élucider les mécanismes physiopathologiques qui contrôlent la cellule souche et prennent place au cours des pathologies hématologiques et non hématologiques.

Pour ceci, nous avons construit un échafaudage de billes calcium triphosphate utilisant des lignées humaines et cellules souches mésenchymateuses en plus de cellules endothéliales afin de reproduire la niche médullaire. En suivant des étapes clés, nous obtenons une structure similaire à l'os, bien structurée avec des fibres de collagène et de l'os trabéculaire où les cellules humaines peuvent être observées *in situ* par imagerie. Par ailleurs, nous avons démontré que les cellules viables peuvent être récupérées du système après une culture 3D afin d'effectuer des analyses variables ou des tests

fonctionnels. En utilisant le système 3D on suit comment les traitements LMC contribuent au remodelage de la niche leucémique et comment contrôlent-ils la quiescence des CSL.

Pour cet objectif, on utilise un modèle de CSL, des lignées CD34+CD38- exprimant le système FUCCI permettant une analyse dynamique de toutes les fractions du cycle cellulaire (G0, G1, S précoce et G2/M) qui varie en fonction du traitement LMC administré.

EN utilisant cette stratégie, on décodera les éléments clé qui soutiennent la dormance de la CSL après traitement afin de définir de nouvelles pistes permettant de prévenir la rechute des patients LMC.

