



Université Claude Bernard



Lyon 1

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **11 mai 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LEFORT Sylvain**

Titre de la thèse : « *Dynamique du microenvironnement médullaire et de cellules souches leucémiques dans le contexte des leucémies myéloïdes* »

Dans le contexte des leucémies myéloïdes, la rapide expansion clonale des cellules leucémiques dans la moelle osseuse engendre des modifications des propriétés de leur microenvironnement (la niche médullaire), ainsi que de la disponibilité de l'espace dédié à chaque population cellulaire. Par ailleurs, la fibrose accompagnant fréquemment les leucémies myéloïdes affecte les propriétés physiques du microenvironnement médullaire. Réciproquement la rigidité intrinsèque des cellules souches leucémiques (CSL) peut être affectée par leur microenvironnement *via* une réponse mécanique symétrique. L'objectif de mes projets est d'étudier d'une part les aspects d'initiation tumorale dans le contexte des leucémies aiguës myéloïdes et la progression de syndromes myéloprolifératifs ou myéloplasies vers les leucémies aiguës myéloïdes. Grâce à de multiples sources d'échantillons primaires et au développement de modèles de cellules souches hématopoïétiques, j'étudie en particulier la contribution des cellules souches mésenchymateuses dans l'origine et le rôle des dérégulations des voies de signalisations des BMP et les conséquences sur l'évolution clonale du compartiment leucémique. D'autre part, je développe plusieurs approches pour comprendre les phénomènes de résistance aux thérapies dans le contexte des leucémies myéloïdes chroniques et leucémies aiguës myéloïdes. Dans ce cadre, je cherche à déterminer l'implication des propriétés mécaniques intrinsèques et extrinsèques dans la persistance des CSL et la résistance aux traitements. Je m'attache à identifier les caractéristiques biomécaniques intrinsèques des CSL et déterminer ce qui les différencie des CS hématopoïétiques. Par ailleurs, j'étudie l'effet de la modulation des propriétés du microenvironnement tumoral sur les propriétés des CSL en utilisant un système de confinement original et des matrices extracellulaires à composition/rigidité contrôlables. Enfin, en utilisant plusieurs approches de suivi de l'hétérogénéité clonale, je cherche à comprendre le rôle des forces mécaniques en association avec les BMP dans la résistance aux traitements. L'ensemble de ce projet permettra de déchiffrer quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires associés à la biomécanique et conduisant à la résistance des chimiothérapies des CSL de leucémies myéloïdes. La manipulation des cellules du microenvironnement permettra d'établir les modalités du dialogue entre les CSL et leur niche. Enfin, une avancée supplémentaire significative est l'utilisation de plusieurs outils innovants qui rendent possible l'évaluation de la contribution de l'hétérogénéité clonale dans la réponse à la compression et au traitement, *via* l'activation des voies BMP-YAP. L'originalité majeure de ce projet est l'approche combinatoire de la biologie avec la physique, *via* la mécano-transduction. Le fait de travailler avec des cellules souches primaires permettra de découvrir des processus pertinents vis à vis de la résistance aux traitements actuels dans le contexte des leucémies myéloïdes.