

Avis de Soutenance

Madame ELISA GABINAUD

RECHERCHES BIOMEDICALES Pathologies cardio-vasculaires, nutrition et inflammation

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

LES MALADIES PLAQUETTAIRES HEREDITAIRES LIEES A DES VARIANTS DE FLI1 ET ETV6

dirigés par Madame Marjorie POGGI et Madame Marie-christine ALESSI

Soutenance prévue le **mercredi 18 juin 2025** à 14h30

Lieu : Aix-Marseille Université – Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales – Site Campus Timone, Bât Principal Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille

Salle : de thèse n°2 du bât principal médecine

Composition du jury proposé

Mme Marie-christine ALESSI	C2VN - AMU - INSERM 1263 - INRAE 1260	Co-directrice de thèse
M. Alexandre KAUSKOT	INSERM U1176 Hémostase, inflammation, thrombose - CHU de Bicêtre	Rapporteur
Mme Christilla BACHELOT-LOZA	INSERM, UMR-S1140, Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes	Rapporteuse
Mme Marjorie POGGI	C2VN (AMU - INSERM 1263 - INRAE 1260) Aix-Marseille Université - Campus Santé Timone - Faculté SMP	Directrice de thèse
M. Pierre-Emmanuel MORANGE	C2VN (AMU - INSERM 1263 - INRAE 1260)	Examineur
M. Benoit HO-TIN-NOÉ	Inserm U1144 Faculté de Pharmacie	Président

Mots-clés : PLAQUETTES,ETV6,FLI1,,

Résumé :

Les pathologies plaquettaires constitutionnelles forment un groupe hétérogène de maladies rares, responsables de manifestations hémorragiques, parfois associées à des atteintes extra-hématologiques ou à une prédisposition à des hémopathies malignes. Cette thèse porte sur les formes liées aux mutations dans les facteurs de transcription ETV6 et FLI1, étudiées chez des patients suivis en France au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Les patients porteurs de variants ETV6 présentaient une thrombopénie isolée, tandis que ceux avec des variants FLI1 présentaient une thrombopénie, une déficience en granules δ et des anomalies d'agrégation. Six variants ont été étudiés (quatre pour FLI1, deux pour ETV6), dont trois inédits. Une caractérisation fine du phénotype a mis en évidence des anomalies cardiaques non rapportées jusqu'ici chez les patients FLI1. Des analyses in vitro et ex vivo ont révélé que les variants ETV6 induisent un défaut d'activité répressive et une surexpression de gènes impliqués dans la biogenèse

des ribosomes, notamment RPS6, connu pour être impliqué dans l'organisation du cytosquelette dans d'autres types cellulaires. Les mutations de FLI1 entraînent une réduction de l'activité transcriptionnelle, une instabilité protéique et une altération de l'interaction avec GATA1, affectant l'expression de TLN1, un acteur clé de l'agrégation plaquettaire. Enfin, l'étude des plaquettes et des mégacaryocytes de patients FLI1 a révélé un défaut de trafic intracellulaire associé à une sous-expression de RUFY1, cible de FLI1, impliquée dans la biogenèse des lysosome-related organelles. Ce travail éclaire les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à ces pathologies plaquettaires rares.

LE DOYEN
Georges LEONETTI