

Avis de Soutenance

Madame Céline TESTUT

Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Rôle de l'adhérence médié par JAM-C dans le maintien du caractère souche des cellules de leucémie aigüe myéloïde

dirigés par Monsieur Michel AURRAND-LIONS

Soutenance prévue le **vendredi 29 novembre 2024** à 15h00

Lieu : Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) 27 Bd Leï Roure, CS 30059 13273

Marseille Cedex 09

Salle : Bibliothèque du CRCM

Composition du jury proposé

M. Michel AURRAND-LIONS	Aix Marseille Université	Directeur de thèse
M. Cyril BROCCARDO	Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse CRCT	Examinateur
Mme Catherine SAWAI	INSERM Unit 1312 Bordeaux Institute of Oncology, University of Bordeaux	Examinatrice
Mme Diana PASSARO	Institut Cochin, Leukemia and Niche Dynamics Laboratory, Université Paris Cité, INSERM, CNRS	Rapporteuse
M. Thomas MATTHES	Hematology Service and Service of Clinical Pathology, Geneva University Hospitals,	Rapporteur

Mots-clés : leucémie, cellules souches, JAM-C, adhésion,

Résumé :

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est une maladie hétérogène causée par une accumulation d'altérations génétiques au niveau des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) localisées dans la moelle osseuse. Ces altérations entraînent une prolifération incontrôlée des blastes leucémiques qui sont bloqués à un stade précoce de différenciation causant l'invasion de la moelle osseuse. Bien que la plupart des patients éligibles à la chimiothérapie intensive répondent au traitement la survie globale à 2 ans est estimée à 29% à cause des rechutes. Ces dernières sont causées par une population de cellules souches leucémiques (CSL) issues d'une sélection clonale ou d'une adaptation au traitement. Il a été montré dans l'équipe que la molécule d'adhérence JAM-C identifie une fraction des CSL et que la fréquence de cellules exprimant JAM-C au diagnostic est corrélée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de LAM de novo. De plus, la délétion de JAM-C dans les CSH de souris leucémiques modifie le compartiment des CSL en altérant l'expression de gènes appartenant aux voies de signalisation AP-1/TNF- α /NF κ B. L'objectif de ma thèse consistait donc à définir les mécanismes directs ou indirects par lesquels JAM-C contrôle l'expression génique dans les CSL. Un premier aspect de mon travail a consisté à valider les

résultats observés chez la souris en les "transférant" chez les patients atteints de LAM. J'ai ainsi pu montrer que le compartiment CSL, mesurable par le score de référence LSC17 pouvait être subdivisé en deux bras de pronostic différent par le score ATIC calculé sur la base de l'expression de gènes des voies AP-1/TNF- α /NF κ B. Ces résultats ouvrent de nouvelles possibilités de stratification des patients selon la nature des sous-compartiments de CSL présents au diagnostic et ont fait l'objet d'un article publié dans Blood Advances sur lequel je suis deuxième auteure. Le deuxième volet de ma thèse visait à comprendre le rôle fonctionnel de JAM-C dans la maintenance de la quiescence et du nichage des cellules souches leucémiques. Des expériences de coculture entre les cellules leucémiques et des cellules stromales nous ont permis de montrer que l'expression de JAM-C favorise le nichage des cellules leucémiques. En revanche, la voie de signalisation AP-1 est activée indépendamment de l'expression de JAM-C et semble dépendre de la nature des cellules stromales. Ces résultats nous ont permis de conclure que JAM-C sert de molécule d'ancrage à la niche hématopoïétique alors que la nature des cellules stromales contrôle l'activation d'AP-1. Enfin, nous nous sommes intéressés à la relation structure/fonction entre l'activité adhésive de JAM-C et la régulation de son expression. Pour cela, nous avons établi des modèles cellulaires dans lequel le clivage constitutif de la protéine pouvait être étudié, indépendamment de sa régulation transcriptionnelle. Ce travail a permis d'identifier une séquence cytosolique de JAM-C (NYIRT) qui régule sa fonction adhésive et le clivage de son domaine intracellulaire. La mutation de cette séquence chargée en cinq alanines augmente le nichage des cellules leucémiques en coculture suggérant que cette séquence puisse être impliquée dans la régulation du nichage des CSL. Pour conclure, ce travail de thèse a permis de mieux comprendre la fonction de JAM-C dans le maintien du caractère souche et du nichage des CSL dans la LAM.

LE DOYEN
Georges LEONETTI