

Avis de Soutenance

Madame Camille LAISNEY

RECHERCHES BIOMEDICALES Oncologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Contribution de la voie des kynurénines à l'adaptation métabolique et à la résistance aux traitements des leucémies myéloïdes agressives

Travaux dirigés par Monsieur Laurent GORVEL et Madame Fabienne BRENET

Soutenance prévue le **vendredi 18 septembre 2026** à 14h00

Lieu : 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille

Salle : 007

Composition du jury proposé

M. Laurent GORVEL	Chargé de recherche	INSERM, CRCM, AMU	Directeur de thèse
Mme Fabienne BRENET	Chargé de recherche	INSERM, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse	Directrice de thèse
M. Arnaud JACQUEL	Directeur de recherche	INSERM, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M) de Nice	Rapporteur
M. Guillaume BOSSIS	Directeur de recherche	CNRS, IGMM - Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier	Rapporteur
Mme Johanna CHICHE	Chargé de recherche	INSERM, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M) de Nice	Examinatrice
Mme Estelle DUPREZ	Directrice de recherche	INSERM, CRCM, AMU	Président
M. Jean- Emmanuel SARRY	CRCT	Invité	

Mots-clés : Cancérologie, Métabolisme, Résistance

Résumé :

Les hémopathies myéloïdes agressives, notamment les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les mastocytoses systémiques, sont de mauvais pronostic en raison de leur hétérogénéité biologique et de la fréquence de leurs rechutes. Malgré les progrès thérapeutiques, la persistance de cellules tumorales résiduelles demeure un obstacle à la guérison. Cette persistance repose sur la plasticité des cellules tumorales et leur capacité à adapter leur métabolisme sous pression thérapeutique. Cette thèse s'est attachée à déterminer la contribution du métabolisme du tryptophane, et plus

particulièrement de la voie des kynurénines, à la survie, à l'agressivité et à la résistance thérapeutique de ces hémopathies. Dans un premier volet consacré aux mastocytoses, une approche métabolomique a permis d'identifier une signature plasmatique associée aux formes agressives, caractérisée par une élévation de la L-kynurénine (KYN). Au-delà de son intérêt comme biomarqueur, cette signature révèle un programme métabolique associé à l'agressivité de la maladie. Nos travaux montrent que la KYN favorise la survie des mastocytes néoplasiques en induisant, via le récepteur AHR, un switch vers le métabolisme lipidique. Cette adaptation repose sur FATP2, un transporteur d'acides gras impliqué dans le maintien de l'activité mitochondriale. La KYN induit ainsi une dépendance accrue au catabolisme des acides gras et des remaniements lipidiques associés à un phénotype plus agressif. L'inhibition de FATP2 potentialise l'effet des traitements standards, révélant une vulnérabilité métabolique exploitable thérapeutiquement. Dans un second volet, nous avons étudié le rôle de la voie des kynurénines dans la résistance des LAM. Le catabolisme du tryptophane est activé chez les patients atteints de LAM, où il est associé à un état inflammatoire chronique, à une forte charge tumorale, ainsi qu'à une moindre sensibilité à la chimiothérapie et à un pronostic défavorable. Parmi les métabolites analysés, la 3-hydroxykynurénine (3-HK), produite par la kynurénine-3-monooxygénase (KMO), apparaît comme un effecteur majeur de l'adaptation leucémique. Nous montrons que ce métabolite est produit non seulement par les cellules leucémiques mais également par le foie via TDO, révélant un axe métabolique foie-moelle osseuse contribuant au maintien d'une maladie résiduelle chimiorésistante. Dans ce cadre, la 3-HK agit comme un signal d'origine hépatique capable d'induire une adaptation mitochondriale et d'activer des voies de réponse au stress, notamment NRF2, limitant les dommages oxydatifs induits par la chimiothérapie. Sur le plan fonctionnel, la 3-HK favorise ainsi un état persistant tolérant à la cytarabine et aux associations vénétoclax/azacitidine, associé à une augmentation de la phosphorylation oxydative et du glutathion intracellulaire. Enfin, l'inhibition pharmacologique de KMO restaure la sensibilité aux traitements et réduit fortement la prise de greffe, tandis que le ciblage de KMO ou de TDO agit en synergie avec la cytarabine dans des modèles dérivés de patients (PDX). Dans son ensemble, ce travail démontre que la voie de la kynurénine n'est pas seulement un marqueur métabolique d'agressivité, mais un acteur actif de la résistance thérapeutique. En modulant le métabolisme lipidique, la bioénergétique mitochondriale et l'homéostasie redox, elle favorise la persistance tumorale sous traitement. Au-delà de l'identification de nouveaux mécanismes, ce travail démontre que la résistance peut être gouvernée de façon systémique par un axe métabolique foie-moelle osseuse jusqu'alors peu exploré dans les LAM. Elle fournit également une preuve de concept préclinique en faveur de nouvelles stratégies ciblant la voie des kynurénines. En plaçant l'axe KYN/AHR/FATP2 dans les mastocytoses et l'axe KMO/3-HK dans les LAM au cœur de la plasticité tumorale, ce travail positionne cette voie comme une cible prometteuse pour prévenir la persistance résiduelle et surmonter la résistance thérapeutique.

Summary:

Aggressive myeloid malignancies, including acute myeloid leukemia (AML) and systemic mastocytosis, are associated with poor prognosis due to their biological heterogeneity and high relapse rates. Despite therapeutic advances, the persistence of residual tumor cells remains a major obstacle to cure. This persistence relies on the plasticity of tumor cells and their ability to adapt their metabolism under therapeutic pressure. This thesis aimed to determine the contribution of tryptophan metabolism, and more specifically the kynurenine pathway, to the survival, aggressiveness, and therapeutic resistance of these malignancies. In a first part focused on mastocytosis, a metabolomic approach identified a plasma signature associated with aggressive disease forms, characterized by elevated levels of L-kynurenine (KYN). Beyond its value as a biomarker, this signature reveals a metabolic program associated with disease aggressiveness. Our findings show that KYN promotes the survival of neoplastic mast cells by inducing, through activation of the aryl hydrocarbon receptor (AHR), a metabolic switch toward lipid metabolism. This

adaptation relies on FATP2, a fatty acid transporter involved in maintaining mitochondrial activity. KYN therefore promotes dependence on fatty acid catabolism and lipid remodeling associated with a more aggressive phenotype. FATP2 inhibition potentiates the efficacy of standard therapies, revealing a metabolically targetable vulnerability. In a second part, we investigated the role of the kynurenine pathway in AML resistance. Tryptophan catabolism is activated in AML patients, where it is associated with chronic inflammation, high tumor burden, reduced sensitivity to chemotherapy, and poor clinical outcome. Among the metabolites analyzed, 3-hydroxykynurenine (3-HK), produced by kynurenine 3-monooxygenase (KMO), emerged as a major effector of leukemic adaptation. We demonstrate that this metabolite is produced not only by leukemic cells but also by the liver through TDO, revealing a liver–bone marrow metabolic axis that contributes to the maintenance of chemoresistant residual disease. In this context, 3-HK acts as a liver-derived signal capable of inducing mitochondrial adaptation and activating stress-response pathways, including NRF2, thereby limiting chemotherapy-induced oxidative damage. Functionally, 3-HK promotes a persistent drug-tolerant state toward cytarabine and venetoclax/azacitidine combinations, associated with increased oxidative phosphorylation and intracellular glutathione levels. Finally, pharmacological inhibition of KMO restores treatment sensitivity and markedly reduces leukemic engraftment, while inhibition of either KMO or TDO synergizes with cytarabine in patient-derived xenograft (PDX) models. Overall, this work demonstrates that the kynurenine pathway is not merely a metabolic marker of disease aggressiveness but an active driver of therapeutic resistance. By modulating lipid metabolism, mitochondrial bioenergetics, and redox homeostasis, it promotes tumor persistence under treatment. Beyond identifying novel mechanisms, this work demonstrates that therapeutic resistance can be systemically governed by a liver–bone marrow metabolic axis that has remained largely unexplored in AML. It also provides a preclinical proof of concept supporting new therapeutic strategies targeting the kynurenine pathway. By placing the KYN/AHR/FATP2 axis in mastocytosis and the KMO/3-HK axis in AML at the center of tumor plasticity mechanisms, this work identifies the kynurenine pathway as a promising therapeutic target to prevent residual disease persistence and overcome treatment resistance.

LE DOYEN

Georges LEONETTI