



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 novembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **GROCKOWIAK Elodie**

Titre de la thèse : « Rôle de la voie des Bone Morphogenetic Proteins dans la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique »



### Résumé

La leucémie Myéloïde Chronique est un néoplasme myéloprolifératif causé par l'expression de la kinase oncogène BCR-ABL. Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) spécifiques de BCR-ABL ont révolutionné la prise en charge de la maladie. Les ITK ne sont cependant pas curatifs ; en effet, certaines cellules souches leucémiques (CSL) sont résistantes aux ITK, et persistent dans la moelle osseuse des patients même en rémission prolongée. Ces CSL sont probablement responsables de la rechute chez 60% de ces patients après arrêt des ITK. 30% des patients développent une résistance aux ITK via des mécanismes inconnus. Dans un contexte sain, les Bone Morphogenetic Proteins (BMP) régulent différentes propriétés des cellules souches hématopoïétiques. Nous avons mis en évidence que les patients atteints de LMC présentent une altération de la voie BMP avant leurs mises sous traitement, avec une hausse de l'expression du récepteur dans les cellules leucémiques immatures, amplifiée par de forts taux de BMP2/4 produits par le microenvironnement des CSL, la niche. Ici, nous démontrons que ces altérations sont maintenues chez les patients sous traitement, et sont activement impliquées dans la résistance aux ITK. Les patients résistants présentent une surexpression de BMPR1b dans les CSL et un maintien de forts taux de BMP produits à la fois par les cellules leucémiques mais aussi par les cellules stromales. Les BMP permettent la survie des CSL via l'expression du récepteur BMPR1b et induisent l'expression de TWIST-1, un facteur de transcription précédemment identifié par l'équipe comme induisant la résistance. La modulation de l'expression du récepteur BMPR1b montre que ce récepteur induit la résistance en favorisant une production autocrine de BMP-4 et l'expression de TWIST-1.

**Mots-clés** : cellule souche cancéreuse, niche, résistance, thérapie ciblée, leucémie myéloïde chronique, BMP.

### Abstract :

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm caused by the expression of the oncogenic protein kinase, BCR-ABL. The Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) specifics of BCR-ABL kinase dramatically changed the outcome of CML, turning a

life-threatening disease into a chronic illness. However, TKI are not yet curative since most CML patients still retain progenitors and leukemic stem cells (LSC) in bone marrow permanently. Thus, approximately 60% of patients that achieve Complete Molecular Remission  $\geq 2$  years relapse following TKI withdraw. Moreover, some patients develop true resistance to TKI, with  $\sim 30\%$  due to unknown mechanisms. In chronic phase CML (CP-CML), LSC survive, sustain interactions with their niche where resistance mechanisms can occur, responsible for disease persistence and relapse following treatment cessation. In normal bone marrow, Bone Morphogenetic Proteins (BMP) pathway regulate the fate and proliferation of normal hematopoietic stem cells, as well as interactions with their niche. The deregulations of this pathway drive early steps of CML development. In newly diagnosed CP-CML patients, high concentration of BMP2/4 in the leukemic niche allows LSC maintenance and sustains a permanent pool of leukemic progenitors expressing elevated levels of BMPR1b receptor. Here, we report that alterations of the BMP pathway persist in TKI-CML resistant patients. As compared to patients in Complete Cytogenetic Remission (CCyR), cells isolated from TKI-resistant patients display a high level of BMPR1b expression in immature cells and high levels of BMP2/4 in bone marrow, provided by the niche and by the leukemic immature cells themselves. BMP allow leukemic stem cells resistance to treatments through binding to BMPR1b. Interestingly, BMP2/4-treated cells overexpressed TWIST-1, a transcription factor that we previously identified as a predictive factor of CML resistance. Modulation of BMPR1b showed that this receptor triggers resistance by inducing a BMP4 autocrine loop, and TWIST-1 expression.

*Key words* : cancer stem cells, niche, resistance, targeted therapies, chronic myeloid leukemia, BMP.