

Projets M2 2022

Recherche (éq. MAL): **Rôle du métabolisme dans les échanges entre le stroma et les cellules hématopoïétiques normales ou pathologiques.**

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est une pathologie du sujet âgé dont l'organe d'origine et de persistance est la moelle osseuse. Il est admis que le stroma médullaire composé de nombreux types cellulaires différents est un support extrêmement important pour assurer l'hématopoïèse précoce, un support qui profite également aux cellules leucémiques souches ou différenciées. Il est également admis que l'envahissement de la moelle par la leucémie, mais aussi les traitements anti-leucémiques, altèrent ce stroma. Nous soupçonnons que ces altérations incluent de nombreuses voies métaboliques qui seront à l'origine *i)* de diminutions des fonctions de support pour l'hématopoïèse normale, *ii)* d'une altération de la fréquence et de la distribution des différents composants cellulaires de ce stroma, ce qui à terme pourrait participer à une mauvaise reconstitution immunitaire responsable *in fine* à une augmentation des infections ou des rechutes. Dans le cadre de ce projet nous étudierons les fonctions du stroma avec un focus sur le métabolisme cellulaire dans un contexte de myélodysplasie ou LAM. Pour cela, nous utiliserons une nouvelle technique par cytométrie en flux d'analyse des principales voies du métabolisme.

L'arrivée de nouvelles drogues ciblant notamment les voies de survie des cellules dans l'arsenal thérapeutique pose la question de l'impact de ces drogues sur les fonctions du stroma médullaire notamment dans la reconstitution immunitaire post-thérapie.

Biotechno (ICEP): **Caractérisation histologique d'organoïdes de moelle osseuse pour l'étude des interactions cellulaires dans la leucémie aiguë myéloïde**

La moelle osseuse (MO) des mammifères adultes est le site où se produit l'hématopoïèse normale ou pathologique et où s'effectue l'immunosurveillance anti-leucémique. Cependant, notre connaissance des communications intercellulaires qui se produisent entre les cellules mésenchymateuses, endothéliales, hématopoïétiques et immunocompétentes reste limitée en raison de la difficulté d'accéder, d'imager ou de manipuler les cellules du microenvironnement de la moelle osseuse. Pour contourner ces limitations dans ce projet, nous mettrons en place une nouvelle stratégie de moelle osseuse ectopique *i)* tester les cellules mésenchymateuses ou endothéliales modifiées par des gènes pour leur capacité à maintenir une hématopoïèse normale ou pathologique et pour *ii)* analyser le recrutement de cellules immunitaires sur les sites d'initiation de la leucémie.

La formation de la moelle osseuse ectopique sera obtenue par greffe sous-cutanée de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) mélangées à une matrice extracellulaire chez des souris NSG afin de former des structures microanatomiques appelées Ossicules comme décrit dans la littérature. Nous étudierons comment l'architecture de la moelle osseuse ainsi générée affecte la progression leucémique mais aussi le recrutement des cellules immunitaires dans un contexte de cellules leucémiques pré-implantées. Nous identifierons plus précisément les mécanismes moléculaires par lesquels CD146, Nidogen-1 et JAM-C contrôlent l'hématopoïèse normale, pathologique et l'immunosurveillance qui y est associée.