



## IMPACT DES ADIPOCYTES MÉDULLAIRES SUR LA PROGRESSION ET LA CHIMIORÉSISTANCE DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES.

## IMPACT OF BONE MARROW ADIPOCYTES ON MYELOID LEUKEMIA AGGRESSIVENESS AND DRUG RESISTANCE.

**Etablissement** Aix Marseille Université

**École doctorale** Sciences de la Vie et de la Santé

**Spécialité** Biologie-Santé - Spécialité Oncologie

**Unité de recherche** CRCM - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

**Encadrement de la thèse** Fabienne BRENET (detailResp.pl?resp=66880)

**Co-Encadrant** Patrice DUBREUIL (detailResp.pl?resp=1946)

**Financement** Concours pour un contrat doctoral

**Début de la thèse le** 1 octobre 2021

**Date limite de candidature** 17 mai 2021

### Mots clés - Keywords

leucémie myéloïdes, adipocyte médullaire, oncométabolisme, hématopoïèse, mastocytes, récepteur KIT  
myeloid leukemia, bone marrow adipocytes, oncometabolism, hematopoiesis, mast cells, KIT receptor

### Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Nous sommes à la recherche d'un(e) étudiant(e) dynamique et motivé(e), qui a l'envie de créer et de mettre au point de nouveaux modèles d'étude du cancer. L'étudiant(e) recherché(e) aura de préférence une excellente formation en biologie cellulaire/biochimie, une bonne aptitude pour la manipulation d'animaux, et une connaissance des concepts métaboliques. Excellente communication orale et écrite sont également requises.

We are looking for a dynamic and motivated student who wants to create and develop new models for the study of cancer. The student will preferably have an excellent background in cell biology/biochemistry, an aptitude for animal handling, and knowledge of metabolic concepts. Excellent oral and written communication skills are also required.

### Description de la problématique de recherche - Project description

Le cancer se développe et se propage en fonction de la nature de la tumeur elle-même et du microenvironnement dans lequel elle est implantée. La leucémie à mastocytes (LM) est un cancer du sang extrêmement agressif caractérisé par la prolifération excessive de cellules immunitaires appelées mastocytes (MC) (promastocytes et blastes) dans la moelle osseuse. Le pronostic des patients atteints de LM est extrêmement mauvais (moins de 6 mois), la résistance aux traitements cytoréducteurs et aux inhibiteurs de la tyrosine kinase étant fréquente. Le risque de développer une LM est plus élevé chez les sujets âgés qui ont généralement plus de tissu adipeux dans la moelle osseuse que les sujets plus jeunes. En raison de la nature potentiellement inflammatoire du tissu adipeux de la moelle osseuse, et de sa capacité à agir comme source d'acides gras et d'adipokines, nous voulons étudier comment le tissu adipeux de la moelle osseuse affecte les mastocytes leucémiques et module la progression de la maladie ainsi que résistance aux traitements de référence.

L'étudiant(e), sous la co-supervision des Dr F. Brenet et P. Dubreuil, aura pour premier objectif d'analyser comment les adipocytes de la moelle osseuse contribuent à la LM et de développer de nouveaux modèles de cancer en trois dimensions (3D), obtenus par ingénierie tissulaire. Par rapport aux cultures bidimensionnelles (2D), les cultures 3D se rapprochent plus des conditions physiologiques. Les modèles tissulaires sont fabriqués à partir d'échafaudages de soie, d'adipocytes de moelle osseuse et de cellules cancéreuses. En cultivant des cellules leucémiques dans ces mini-cultures osseuses en 3D, nous pourrions déterminer comment les mastocytes sont altérés en réponse aux adipocytes et découvrir de nouvelles façons de cibler cette interaction (utilisation de lignée cellulaire et de biopsies médullaires de patients). Son deuxième objectif sera d'utiliser des modèles de souris pour étudier la communication entre les adipocytes et les mastocytes de la moelle osseuse. Nos modèles de souris récapitulent la manière dont les tumeurs se développent chez les patients. Nous testerons comment l'augmentation ou l'élimination des adipocytes de la moelle osseuse chez les souris affecte la croissance des tumeurs et la résistance aux médicaments. Ces modèles in vitro et in vivo nous permettront de comprendre comment le cancer détourne les niches de la moelle osseuse à ses propres fins. En résumé, nous cherchons à identifier de nouvelles voies thérapeutiques pour stopper la progression de la leucémie mastocytaire en ciblant les interactions entre les mastocytes leucémiques et les adipocytes de la

moelle osseuse afin de développer de meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints de LM. Cancer develops and spreads because of the nature of the tumor and the microenvironment in which the tumor is embedded. Acute mast cell leukemia (MCL) is an extremely aggressive blood cancer characterized by the excessive proliferation of immune cells called mast cells (MCs) (promastocytes and blasts) in the bone marrow. The prognosis for patients with mast cell leukemia is extremely poor, with resistance to both cytoreductive therapies and tyrosine kinase inhibitors being common. The risk of developing MCL is greater in older individuals that typically have more bone marrow adipose tissue, than younger individuals. Due to the potentially inflammatory nature of bone marrow adipose tissue, and its ability to act as a source of fatty acids and adipokines, we want to explore how bone marrow adipose tissue affects leukemic mast cells and modulated disease progression.

The student, under the co-supervision of Drs F. Brenet and P. Dubreuil, will have, as a first goal, to analyze how bone marrow adipocytes contribute to MCL and to develop novel, three-dimensional (3D), tissue engineered cancer models. Compared to two-dimensional (2D) cultures, 3D cultures much more realistically recapitulate what happens in the human body. The tissue engineered models are made from silk scaffolds, bone marrow adipocytes, and cancer cells. By growing leukemic cells in these 3D mini-bone environments, we will be able to determine how mast cells change in response to adipocytes and discover new ways to target this interaction. Its second goal will be to use mouse models to study bone marrow adipocyte and mast cells crosstalk. Our mouse models recapitulate how tumors grow in patients. We will test how increasing or removing bone marrow adipocytes in mice affects tumor growth and drug resistance. These in vitro and in vivo models will give us insight into how cancer hijacks the bone marrow niche for its own purposes. To sum up, we aim to identify new therapeutic avenues to halt mast cell leukemia progression by targeting the interactions between leukemic mast cells and bone marrow adipocytes in order to develop better therapeutic options for MCL patients.

## Thématique / Contexte

---

La leucémie à mastocytes (LM) est un cancer du sang extrêmement agressif caractérisé par la prolifération excessive de cellules immunitaires appelées mastocytes (MC) dans la moelle osseuse. Le pronostic des patients atteints de LM est extrêmement mauvais (moins de 6 mois) et la résistance aux traitements cytoréducteurs et aux inhibiteurs de la tyrosine kinase est fréquente. Le risque de développer une LM est plus élevé chez les sujets âgés qui ont généralement plus de tissu adipeux dans la moelle osseuse que les sujets plus jeunes. En raison de la nature potentiellement inflammatoire du tissu adipeux de la moelle osseuse, et de sa capacité à agir comme source d'acides gras et d'adipokines, nous voulons étudier comment le tissu adipeux de la moelle osseuse affecte les mastocytes leucémiques et module la progression de la maladie ainsi que résistance aux traitements de référence afin de développer de meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints de LM.

## Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

---

- Réunion hebdomadaire avec le directeur de thèse et le co-directeur. - Présentation mensuelle et discussion en réunion de laboratoire afin d'avoir un retour des autres membres de l'équipe sur les expériences en cours. - Encadrement quotidien par une étudiante en 2ème année de thèse. - Organisation du comité de thèse et présentation des résultats en 1ère année et 2ème année devant deux experts dans le domaine du projet.

## Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

---

Financement Projet Fondation ARC (FB)  
Emergence (FB)

## Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

---

- publications (papier original et/ou revue)
- présentation congrès Cancer & Metabolism, Club Hemato-Oncologie (CHO), congrès ASH.
- présentation séminaire interne du CRCM

## Références bibliographiques

---

GlcNAc is a mast-cell chromatin-remodeling oncometabolite that promotes systemic mastocytosis aggressiveness.  
Agopian J.,+14 co-authors, Dubreuil P., Brenet F.  
Blood 2021 (in revisions)

SRC-Family Kinases in Acute Myeloid Leukaemia and Mastocytosis.  
Voisset E, Brenet F, Lopez S, de Sepulveda P.  
Cancers (Basel). 2020 Jul 21;12(7):1996.

**Human Bone Marrow Is Comprised of Adipocytes with Specific Lipid Metabolism.**

**Attané C, Estève D, Chaoui K, Iacovoni JS, Corre J, Moutahir M, Valet P, Schiltz O, Reina N, Muller C. Cell Rep. 2020 Jan 28;30(4):949-958.e6.**

**Lipids in the Bone Marrow: An Evolving Perspective.**

**Rendina-Ruedy E, Rosen CJ. Cell Metab. 2020 Feb 4;31(2):219-231.**

Dernière mise à jour le 27 février 2021