Graduate Research School / université de BORDEAUX

Le Président de l'Université de Bordeaux,

VU l'arrêté du 25 mai 2016 relatif à la formation doctorale et notamment ses articles 17, 18 et 19

VU les rapports rédigés par :

- M. Bastien GERBY , Directeur de recherche, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT) (Toulouse)
- M. Franck-Emmanuel NICOLINI, Praticien hospitalier, Centre Léon Bérard (Lyon)

SUR la proposition de Monsieur Martin TEICHMANN, Directeur de l'école doctorale Sciences de la Vie et de la Santé,

ARRÊTE

ARTICLE 1 :

Madame Yasmine TAVEAU est autorisée à présenter, en soutenance, une thèse de DOCTORAT en Biologie du cancer sur le sujet suivant :

Identification des cellules souches leucémiques de la leucémie myéloïde chronique dans un nouveau modèle murin

ARTICLE 2 :

Le jury est composé de :

- Mme Béatrice TURCQ, Chargée de recherche, Université de Bordeaux (Bordeaux), ***Directrice de thèse***
- M. Bastien GERBY , Directeur de recherche, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT) (Toulouse), Rapporteur
- M. Franck-Emmanuel NICOLINI, Praticien hospitalier, Centre Léon Bérard (Lyon), Rapporteur
- M. Stéphane PROST, Directeur de recherche, CEA Fontenay-aux-Roses (Fontenay-aux-Roses), Examinateur
- Mme Katia BONIFACE, Professeur, Université de Bordeaux (Bordeaux), Examinatrice

ARTICLE 3 :

La soutenance aura lieu le **mardi 25 novembre 2025** - Salle de Conférence Centre d'Appui à la Recherche et de Formation (CARF) 146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux

Talence, le 12 NOV. 2025

Le Président de l'Université de Bordeaux
Dean LEWIS
Par délégation de signature,
Le Directeur du collège des écoles doctorales
Roger MARTHAN

1441 • 1896 • 2014 Université de Bordeaux

Université de Bordeaux
351 cours de la libération
33405 Talence cedex
www.u-bordeaux.fr

Graduate Research School / université de BORDEAUX

Avis de soutenance

Madame Yasmine TAVEAU

Biologie du cancer

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Identification des cellules souches leucémiques de la leucémie myéloïde chronique dans un nouveau modèle murin

dirigés par Madame Béatrice TURCQ

Soutenance prévue le ***mardi 25 novembre 2025*** à 14h00
Lieu : Centre d'Appui à la Recherche et de Formation (CARF) 146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux
Salle : de Conférence

Composition du jury :

Mme Béatrice TURCQ	Université de Bordeaux	Directrice de thèse
M. Bastien GERBY	Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT)	Rapporteur
M. Franck-Emmanuel NICOLINI	Centre Léon Bérard	Rapporteur
M. Stéphane PROST	CEA Fontenay-aux-Roses	Examinateur
Mme Katia BONIFACE	Université de Bordeaux	Examinatrice

Mots-clés : Leucémie myéloïde chronique, In vivo, Hématopoïèse, Cellule souche hématopoïétique, Cellule souche leucémique

Résumé :
La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif initié lorsqu'une cellule souche hématopoïétique (CSH) acquiert l'oncogène de fusion BCR::ABL1 suite à une translocation chromosomique entre les chromosomes 9 et 22. Cet oncogène code la protéine BCR::ABL1, une tyrosine kinase constitutivement active, responsable d'une prolifération pathologique de la lignée granuleuse. La LMC commence par une phase chronique qui peut durer plusieurs années, et en l'absence de traitement, la maladie progresse vers une phase accélérée puis une crise blastique. Le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a révolutionné le traitement de la maladie, proposant une thérapie ciblée visant les cellules exprimant BCR::ABL1. Les résultats spectaculaires de cette nouvelle classe thérapeutique ont même amené les cliniciens à proposer des tentatives d'arrêt de traitement chez les patients en réponse moléculaire profonde. Malheureusement plus de 50 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement en raison de la persistance des cellules souches leucémiques (CSL), ne permettant pas encore de "guérir" cette maladie. L'identification et la caractérisation des CSL, ainsi que les mécanismes de leur persistance, restent encore mal compris faute de modèles pertinents. Afin de caractériser les CSL responsables des rechutes, un modèle préclinique de phase chronique de la LMC a été établi. Ce nouveau modèle murin, Pdzk1ip1-CreERTg/+ TRE-BCR-ABL1Tg/+ R26rtTA-GFP/Tom (ci-après Cre+ BA+), permet l'expression inductible du transgène BCR::ABL1 dans une fraction de CSH. L'expression différentielle de marqueurs fluorescents permet de suivre les cellules hématopoïétiques normales par rapport aux cellules BCR::ABL1+. Contrairement aux modèles existants, ce modèle reproduit les principales caractéristiques de la LMC humaine, notamment une longue phase chronique, et permet l 'étude des CSL. Afin d'identifier les cellules initiatrices de la maladie, qui sont probablement responsables de rechutes à l'arrêt des traitements, des tests fonctionnels de transplantation des différentes populations de cellules leucémiques Tom+ GFP+ issues soit de la moelle osseuse soit de la rate d'animaux Cre+ BA+ ont été effectués. Seules les cellules présentant un phénotype de CSH (Lin- Sca1+ cKit+ CD150+ CD48-) sont capables d'initier la maladie chez les souris receveuses. Parallèlement, l'induction de l'expression de BCR::ABL1 chez des animaux Cre+ BA+ entraine l'apparition des symptômes de la LMC. Les animaux ont ensuite été traités par administration quotidienne de dasatinib, un ITK de deuxième génération. Après

30 à 40 jours de traitement une diminution des granulocytes Tom+ GFP+, une normalisation des plaquettes et des globules blancs, ainsi qu'une diminution des transcrits BCR::ABL1 ont été observés . Après 50 jours, le traitement a été arrêté et chez la majorité des souris les symptômes de la maladie sont réapparus, démontrant la persistance de cellules capables de réinitier la maladie et la pertinence de ce modèle pour l'étude des cellules responsables des rechutes lors des tentatives d'arrêt de traitement dans la LMC. Afin d'explorer les mécanismes de régulation des cellules persistantes, une analyse transcriptomique unicellulaire sur des cellules souches hématopoïétiques Tom+ GFP+ (Lin- cKit+ Tom+ GFP+) a été réalisée et a permis d'identifier des altérations de l'expression génique et des voies biologiques spécifiques, ainsi que des gènes marqueurs de ces cellules. L'identification et la caractérisation des CSL pourraient révéler de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant d'envisager une solution réellement curative de la LMC. Le développement de ce modèle murin préclinique reproduisant l'initiation et la phase chronique de la maladie constitue un atout majeur pour l'étude de ces cellules et l'élaboration de traitements innovants.