

EA7453 CHELTER “Role of intra-Clonal HEterogeneity and Leukemic environment in ThErapy Resistance of chronic leukemias”

Directeur de thèse : Marc BERGER (PU-PH)
mberger@chu-clermontferrand.fr

Hétérogénéité intra-clonale de méthylation de l’ADN du clone LMC (Leucémie Myéloïde Chronique) et réponse thérapeutique : Approche bio-informatique.

Le pronostic de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) a été bouleversé par le développement d’une thérapie ciblée : les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK). Les ITK ciblent la protéine chimérique responsable de la leucémogénèse, la protéine BCR-ABL. Différents arguments suggèrent qu’une sous-population de cellules résiste *in vivo* aux ITK par des mécanismes indépendants de BCR-ABL. Dans l’objectif d’identifier de nouveaux mécanismes de résistance, nous avons recherché s’il existait une hétérogénéité intraclonale sur le plan de la méthylation de l’ADN, dont nous avons apporté la preuve de concept en 2018. Ainsi, la population immature CD34⁺CD15⁻ présente un profil spécifique de méthylation de l’ADN.

Le sujet de thèse vise à comprendre le rôle des anomalies de méthylation de l’ADN dans la physiopathologie de la LMC et sa réponse aux ITK. Ainsi, le travail de thèse visera à 1) valider les marques de méthylation caractéristiques du clone LMC sur grande cohorte, 2) étudier la relation entre les anomalies de méthylation et la réponse aux ITK, 3) identifier un éventuel terrain épigénétique lié au vieillissement favorisant l’émergence de la LMC.

Ce projet est soutenu par le groupe national d’experts de la LMC (Fi-LMC) et bénéficie d’un projet multicentrique d’inclusion des patients. Des demandes de financement complémentaires sont en cours.

▪ **Maupetit-Méhouas, et al.** (2018). DNA methylation profiling reveals a pathological signature that contributes to transcriptional defects of CD34⁺CD15⁻ cells in early chronic phase chronic myeloid leukemia. *Molecular Oncology* 12(6):814-829.