

Résistance des leucémies aiguës myéloblastiques au nouveau traitement midostaurin

Dr Isabelle VIGON
Equipe cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques
JM Pasquet / Z Ivanovic
INSERM U1035
Université de Bordeaux

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes dont le pronostic varie en fonction des anomalies cytogénétiques et moléculaires qui les caractérisent. Environ 30% d'entre elles présentent des mutations du récepteur à tyrosine kinase FLT3. Les mutations les plus fréquentes sont des insertions appelées ITD et leur présence est corrélée à un pronostic particulièrement péjoratif. Ces dernières années, de nouvelles molécules ciblant des tyrosines kinases ont été développées. En 2017, l'inhibiteur multi-kinases midostaurin a été la première thérapie ciblée approuvée comme traitement d'intention, en association avec des chimiothérapies classiques, chez les patients atteints de LAM FLT3 muté. L'addition de cet inhibiteur augmente significativement la survie totale des patients mais la survenue de rechutes dues à l'émergence de mécanismes de résistance persiste. Le traitement des LAM FLT3-ITD demeure donc un véritable défi.

Notre objectif est de mettre en évidence les mécanismes de résistance mis en place par les cellules leucémiques de LAM FLT3-ITD lors des traitements par des thérapies ciblées anti-FLT3 associés ou non à une chimiothérapie conventionnelle.

Pour aborder ce problème de résistance aux nouveaux traitements anti-tumoraux nous avons réalisé un criblage génétique fonctionnel basé sur la méthode d'inactivation génique CRISPR-Cas9 (appelée communément ciseaux génétiques). Ce criblage a été effectué dans les cellules de LAM FLT3-ITD MV4;11 cultivées en présence de midostaurin et/ou d'aracytine (chimiothérapie non ciblée) dans des conditions mimant celles du microenvironnement de la moelle osseuse.

Après analyse de ce criblage, les gènes candidats les plus pertinents seront validés individuellement. Leur pertinence dans la réponse au midostaurin et à l'aracytine sera évaluée *in vitro*, *ex vivo* dans les blastes leucémiques des patients, puis *in vivo* dans des modèles murins.

Ces résultats pourraient conduire à la découverte de nouveaux marqueurs pronostiques ou de cibles thérapeutiques potentielles capables de prévenir ou contourner les mécanismes de résistances mis en place par les cellules de LAM.