

Validation préclinique de l'efficacité des inhibiteurs de SUMOylation dans le traitement des Leucémies Aigues Myéloïdes

Dr Guillaume BOSSIS
IGMM- Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier
CNRS UMR 5535
1919 Route de Mende
34293 Montpellier

Les Leucémies Aigues Myéloïdes (LAM) sont les leucémies les plus fréquentes chez l'adulte. Malgré des progrès récents dans la caractérisation moléculaire et dans le pronostic de cette maladie, les traitements n'ont pas évolué de façon majeure au cours des 40 dernières années sauf dans le cas du sous-type minoritaire des Leucémies Aigues Promyélocitaires (LAP). En effet, les LAM sont les seules hémopathies à ne pas avoir bénéficié d'avancées thérapeutiques significatives depuis plusieurs dizaines d'années. Le traitement standard des patients atteints de LAM consiste en une chimiothérapie d'induction composée de deux génotoxiques, la cytarabine et une anthracycline. Les rechutes sont cependant très fréquentes et le pronostic global reste sombre avec une survie à 5 ans de 40% chez les patients jeunes (<60 ans) et beaucoup moins chez les patients plus âgés. De plus, la toxicité importante des chimiothérapies limite leur utilisation, en particulier chez les personnes âgées. Enfin, une augmentation de 40% de l'incidence des LAM est prévue dans les 15 prochaines années du fait du vieillissement de la population et des facteurs environnementaux. Il est donc critique de développer de nouvelles approches thérapeutiques dans les Leucémies Aigues Myéloïdes

Les travaux de notre équipe ont permis de montrer que des dérégulations de la conjugaison des protéines SUMO, des modificateurs post-traductionnels de la famille de l'Ubiquitine (Ubl), sont associées à la chimiorésistance des LAM et que leur ciblage thérapeutique constituerait une approche prometteuse dans leur traitement, en particulier après rechute. Sur cette base, notre projet a pour but de développer et valider l'efficacité thérapeutique de molécules ciblant la voie de la SUMOylation dans plusieurs modèles précliniques de LAM. Ce projet comprendra également le développement de tests compagnons pour sélectionner et suivre le traitement de patients traités avec des molécules ciblant la SUMOylation.

Enfin, même si ce projet est focalisé sur les LAM, les outils qui seront mis au point pourront se révéler très utiles pour d'autres cancers hématologiques, voire des cancers solides.