

PROJET 3

Des outils bio-informatiques contre la leucémie



Prédiction de la synergie des inhibiteurs de kinase dans la leucémie aiguë myéloïde

PORTEUR DU PROJET

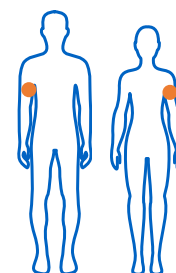
Antoine Forget, post-doctorant

INSERM délégation régionale Paris 7 : INSERM U944 Hôpital Saint-Louis, Paris

CONTEXTE

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer qui se développe à partir des cellules souches hématopoïétiques, précurseurs des cellules du sang. Forme la plus fréquente de leucémie chez l'adulte, elle apparaît généralement vers 65 ans¹ et touche annuellement plus de 3 400 personnes en France². Elle se manifeste par une fièvre, une pâleur, une anémie, des hémorragies et des infections récurrentes.

Les deux approches thérapeutiques privilégiées dans la LAM sont la chimiothérapie et la greffe de moelle. Mais, quelle que soit l'option choisie, les résultats restent mitigés avec une mortalité à 5 ans de près de 75 %³.



ENJEU

Le manque d'efficacité thérapeutique pourrait trouver son origine dans la diversité des mutations observées au sein des cellules tumorales. Un nombre important de ces mutations portant sur des kinases*, ces dernières représentent une cible thérapeutique privilégiée. Malheureusement, les thérapies ne ciblant qu'une seule de ces kinases échouent dans la majorité des cas, le cancer étant capable d'évoluer et d'échapper au traitement. Cette approche pourrait être améliorée en mettant en place des stratégies thérapeutiques utilisant des combinaisons d'inhibiteurs empêchant les cellules leucémiques de s'adapter au traitement.

VOIE DE RECHERCHE

Le projet lauréat de l'appel à projets réunit deux équipes INSERM spécialisées dans les mécanismes moléculaires des leucémies aiguës myéloïdes, ainsi que l'immunologie systémique humaine et les réseaux inflammatoires. Combinant leurs compétences depuis plusieurs années, elles ont constitué une base de données « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, phosphoprotéomique) d'une cohorte de patients atteints de LAM et planifient également de générer le même type de données pour détailler au niveau biomoléculaire l'action de 14 médicaments inhibiteurs sur une grande variété de kinases.

LE PROJET

Les informations récoltées vont servir à la finalisation et la validation d'outils bio-informatiques capables de déterminer l'efficacité et les synergies entre les molécules étudiées, en fonction des différentes kinases présentes dans l'environnement tumoral. La mise au point du dispositif et la réalisation d'un "profiling" systématique mèneront à l'établissement d'un modèle prédictif de l'efficacité d'une thérapie ciblée en fonction des spécificités biologiques de chaque patient.

PERSPECTIVES

Les résultats obtenus seront précieux dans la lutte contre la leucémie aiguë myéloïde, mais également les autres formes de leucémies. Un déploiement standardisé des outils bio-informatiques permettrait aux établissements possédant une expertise dans le domaine d'améliorer leurs protocoles de prise en charge et de favoriser l'essor de la médecine personnalisée. L'adaptation du modèle prédictif étant possible, étendre les champs de recherche aux autres formes de cancers impliquant des mutations de kinases est également envisageable.

* Enzymes capables de modifier certaines protéines par phosphorylation

1. De Kouchkovsky I and Abdul-Hay M. Blood Cancer Journal 2016 Jul 1;6(7):e441

2. Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes

3. Döhner H et al, N Engl J Med 2015 Sep 17;373(12):1136-52

3 400+
personnes par an en France

65 ans
âge moyen d'apparition

75%
de mortalité à 5 ans