

Role of intra-Clonal HEterogeneity and Leukemic environment in ThErapy Resistance of chronic leukemias

```
/**/ .modal { width: 100%; margin-left: -50%; position: relative; margin-top: -50%; } .modal-body { min-  
height: 600px; } .portlet-titre { display:none; } /**/
```



EA 7453 / UCA

Directeur(s)

DIRECTEUR DE LABORATOIRE

Marc BERGER

DIRECTEUR ADJOINT

Olivier TOURNILHAC

Coordonnées

CHU Estaing

Hématologie Biologique

1, Place Lucie et Raymond Aubrac

63003 CLERMONT-FERRAND

04-73-750-682 [193.49.117.47/weblabs/web/app_chelter.php/\(http://193.49.117.47/weblabs/web/app_chelter.php/\)](http://193.49.117.47/weblabs/web/app_chelter.php/(http://193.49.117.47/weblabs/web/app_chelter.php/))

Contact

Fatimata FAYE

Secrétariat

<mailto:fdiafaye@chu-clermonferrand.fr>

Thèmes de Recherche

«L'apport des thérapies ciblées a été considérable, en particulier les inhibiteurs de protéines à activité tyrosine kinase. Leur utilisation a notamment bouleversé la prise en charge des hémopathies chroniques mais dans la plupart des cas, une sous-population de cellules résiste *in vivo* au traitement et est responsable de la persistance de la maladie ou de sa résurgence au cours du traitement ou à l'arrêt thérapeutique.

Notre équipe s'intéresse à 2 aspects de cette résistance : 1) L'hétérogénéité intra-clonale et son évolution au cours du temps et 2) La relation du clone tumoral avec le tissu environnant. Nous nous intéressons à trois entités clairement définies sur le plan nosologique, d'évolution chronique et dans lesquelles le développement de thérapies ciblées est désormais un élément fondamental constituant même parfois l'unique traitement. Il s'agit d'une part de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), issue de la lignée myéloïde, d'autre part de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) et de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) issues de la lignée lymphoïde de phénotype B.

Notre stratégie comprend une étude des mécanismes intrinsèques par :

- une approche épigénétique de l'hétérogénéité intra-clonale dans le modèle de la Leucémie Myéloïde Chronique, en recherchant des mécanismes de survie/résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase indépendants de l'activité TK de la protéine BCR-ABL (manuscrit en préparation)
- une analyse du profil de mutations géniques par NGS dans la Leucémie Lymphoïde Chronique qui a permis de mieux comprendre l'hétérogénéité intra-clonale ; un travail complémentaire par étude longitudinale est en cours.

Cette stratégie est complétée par une approche extrinsèque par une étude du microenvironnement leucémique au plus près des conditions *in vivo* en nous intéressant à l'environnement naturel de la maladie. Nous nous intéressons dans ce contexte au tissu médullaire.

Les deux aspects du projet permettront d'identifier des sous-populations cibles du clone leucémique, de mieux comprendre leurs interactions avec le microenvironnement et leur rôle dans la résistance aux thérapies ciblées afin d'élaborer des stratégies thérapeutiques complémentaires.»

"The contribution of targeted therapies has been considerable, especially inhibitors of tyrosine kinase activity. In particular, their use has upset the management of chronic hemopathies, but in most cases a subpopulation of cells that resists *in vivo* treatment and is responsible for the persistence of the disease or its relapse during treatment or after stopping treatment.

Our team is interested in 2 aspects of this resistance: 1) The intraclonal heterogeneity and its evolution and 2) The relationship between the tumor clone and the surrounding tissue. We are interested in three entities that are clearly defined nosologically, of chronic evolution and in which the development of targeted therapies is now a fundamental element and even sometimes the only treatment. Chronic myeloid leukemia (CML), from myeloid lineage, and Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) and Waldenström macroglobulinemia (MW) from the B cell lymphoid lineage.

Our strategy includes a study of intrinsic mechanisms by:

- an epigenetic approach to study the intraclonal heterogeneity in the Chronic Myeloid Leukemia model, by looking for mechanisms of survival/resistance to tyrosine kinase inhibitors, independent of the TK activity of the BCR-ABL protein (manuscript in preparation)

- an analysis of the profile of NGS gene mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia, which allowed a better understanding of intra-clonal heterogeneity; Complementary work by longitudinal study is under way.

This strategy is complemented by an extrinsic approach by studying the leukemic microenvironment as close as possible to the *in vivo* conditions by focusing on the natural environment of the disease. In this context, we are interested in bone marrow tissue, in particular its tissue subunits called hematons.

Both aspects of the project will identify target subpopulations of the leukemic clone, to better understand and their role in resistance to targeted therapies and their interactions with the microenvironment in order to develop complementary therapeutic strategies."

Composition (effectif total : 9)

- BAY Jacques Olivier -
- BERGER Marc -
- GUIEZE Romain -
- TOURNILHAC Olivier -

- BERGER Juliette -
- BOURGNE Celine -

- FAYE Fatimata -
- PIGEON Pascale -

- LEBECQUE Benjamin -

Publications (HAL)

- [Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A French nationwide study](https://hal.uca.fr/hal-03089653)(https://hal.uca.fr/hal-03089653)
Jeanbaptiste Bossard , Jeanbaptiste Beuscart , Marie Robin , Mohamad Mohty , Fiorenza Barraco , Patrice Chevallier , Tony Marchand , Marie-Thérèse Rubio , Amandine Charbonnier , Didier Blaise , Jacquesolivier Bay , Carmen Botellagarcia , Gandhi Damaj , Florence Beckerich , Patrice Ceballos , Thomas Cluzeau , Jérôme Cornillon , Mathieu Meunier , Corentin Orvain , Alain Duhamel
- [Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group \(FILO\)](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03016942)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03016942)
Anne Quinquenel , Thérèse Aurran-Schleinitz , Aline Clavert , Florence Cymbalista , Caroline Dartigeas , Frédéric Davi , Sophie de Guibert , Alain Delmer , Marie-Sarah Dilhuydy , Pierre Feugier , L. M. Fornecker , D. Ghez , Romain Guieze , K. Laribi , V. Leblond , S. Leprêtre , R. Letestu , V. Lévy , F. Nguyen-Khac , A.S. Michallet
- [Impact of Epicatechin on the Procoagulant Activities of Microparticles](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02989960)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02989960)
T. Sinègre , D. Milenkovic , C. Bourgne , D. Teissandier , Y. Nasri , L.T. Dannus , C. Morand , A. Lebreton
- [Phase 1 trial of ralimetinib \(LY2228820\) with radiotherapy plus concomitant temozolomide in the treatment of newly diagnosed glioblastoma](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02954534)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02954534)
J. Biau , E. Thivat , E. Chautard , D. Stefan , M. Boone , B. Chauffert , C. Bourgne , D. Richard , I. Molna , S. Levesque , R. Bellini , F. Kwiatkowski , L Karayan-Tapon , P. Verrelle , C. Godfraind , X. Durando
- [The Spliceosome: An Another Regulating System of Gene Expression Deregulated in CP-CML CD34+CD15- Cells](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945990)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945990)
B. Lebecque , C. Bourgne , C. Munje , T. Tassin , J. Berger , L.T. Dannus , C. Pierson , C. Tournebize , A. Conesa , A. Guerci-Bresler , P. Cony-Makhoul , H. Johnson-Ansah , G. Etienne , P. Rousselot , D. Guyotat , E. Hermet , S. Saugues , M. Copland , M.G. Berger
- [Le spliceosome : un autre mécanisme de régulation des gènes impliqués dans l'hétérogénéité intraclonale de la Leucémie Myéloïde Chronique ?](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945966)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945966)
B. Lebecque , C. Bourgne , T. Tassin , J. Berger , L.T. Dannus , C. Pierson , A. Conesa , C. Tournebize , A. Guerci , P. Cony-Makhoul , H. Johnson-Ansah , G. Etienne , P. Rousselot , D. Guyotat , E. Hermet , S. Saugues , C. Munje , M. Copland , M. Berger
- [Unexplained Splenomegalies : Interim Data of the French Prospective Multi-Center Splenomegaly Study \(SMS\)](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945930)(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945930)
G. Denis , L. Terriou , T. Séné , R. Costello , G. Urbanski , M. Michaud , L. Sanhes , F. Bauduer , A. Lagadec , C. Rose , M.G. Berger

- [Etude de phase II de l'association chemofree obinituzumab et idélalisib dans la maladie de](#)

[Waldenström en rechute ou réfractaire : résultats de l'analyse intermédiaire, après la phase d'induction](#)
(<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945874>)

C. Tomowiak , S. Chevret , S. Poulain , C. Herbaux , A. Perrot , B. Mahé , P. Morel , O. Tournilhac , S. Lepretre , T. Aurran , B. Villemagne , O. Casasnovas , D. Nollet , V. Leblond

- [Evolution du taux de gammaglobulines chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique traités par ibrutinib](#)(<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945852>)

A. Teste , C. Protin , L. Oberic , N. Diop , C. Croizier , O. Tournilhac , L. Ysebaert , R. Guièze

- [Observatoire de la leucémie myéloïde chronique : un outil unique pour une étude multicentrique dans la « vraie vie » en France](#)(<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02945843>)

S. Saugues , D. Guyotat , H. Johnson-Ansah , A. Turhan , F. Huguet , A. Guerci , A. Tchirkov , L. Véronèse , D. Hamroun , E. Hermet , M. Berger

Production scientifique depuis 2017

- 13th European Working Group on Gaucher Disease Congress: ζ Gaucher disease: 2020-2025 challenges ζ - 2019 - Clermont-Ferrand - Congrès - Internationale

<https://chelter.uca.fr/laboratoire/presentation>(<https://chelter.uca.fr/laboratoire/presentation>)