



**MASTER 2 BMC  
PARCOURS GENOPATH**

**ANNEE 2018-19**

**Titre du sujet de stage :**

**Nom, adresse de l'Unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :**

LBMC, ENS, CNRS UMR5239, Faculté de Médecine Lyon-Sud, 165, chemin du Grand Revoyet, Pierre Bénite, France

Responsable de l'unité : Pierre Jalinot

**Nom, adresse de l'Equipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :**

LBMC, ENS, CNRS UMR5239, Faculté de Médecine Lyon-Sud, 165, chemin du Grand Revoyet, Pierre Bénite, France

Responsable de l'équipe: Eric Wattel

**Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :**

Paubelle Etienne

06 12 95 36 36

etienne.paubelle@chu-lyon.fr

**Sujet de stage :**

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont un groupe hétérogène de pathologies malignes représentant environ 70% des leucémies aiguës. Il existe dans cette pathologie une prolifération de cellules immatures appartenant à la lignée myéloïde appelées myéloblastes ou communément blastes. Le processus de leucémogénèse implique de nombreuses modifications, des mutations, des variations de l'épigénétique et de l'épissage. Les traitements actuels reposent essentiellement sur la chimiothérapie antimitotique avec des résultats modestes au prix d'une lourde toxicité. A l'origine des rechutes sont les cellules souches leucémiques (CSH).

L'épissage alternatif est un processus qui génère un transcrite fonctionnellement distinct d'un seul gène 95% du gène multi-exon produisent au moins une isoforme épissée alternative. Récemment, la mise en évidence de mutations de gènes de splicéosomes dans des hémopathies myéloïdes a ouvert de nouveaux horizons.

Ce projet fait suite à des travaux déjà mené dans notre équipe. Nous avons déjà étudié les variants d'épissage du gène stemness et le gène fréquemment muté dans AML. L'analyse de l'essai clinique AMLA ALFA 0701 révèle que 31 des 91 gènes de la tige et souvent mutés dans la LMA, y compris MLL, TP53 et MECOM mais aussi 11 gènes des transporteurs ABC ont été épissés alternativement. Un épissage alternatif pourrait avoir le même impact que la surexpression d'un gène dans la leucémogénèse. Notre objectif est l'étude des variations de l'épissage au sein des CSL. Pour ce faire, nous avons accès à des prélèvements de patients. Après tri cellulaire, nous projetons d'étudier les

variants d'épissage grâce à des techniques de rna-seq. Les données obtenues seront validées *in vitro* et *in vivo*.

Ces données pourraient avoir à termes des retombées dans la compréhension du processus de leucémogénèse, voir de traitement des LAM.

**Technologies utilisées :**

Culture cellulaire, cytométrie de flux et tri cellulaire, biologie moléculaires (RTqPCR, PCR spécifiques, RNAseq) d'exons

**Mots clés : épissage, cellules souches leucémiques**

**Publications d'intérêt :**

TET2 exon 2 skipping is an independent favorable prognostic factor for cytogenetically normal acute myelogenous leukemia (AML): TET2 exon 2 skipping in AML.

Mohamed AM, Balsat M, Koering C, Maucourt-Boulch D, Boissel N, Payen-Gay L, Cheok M, Mortada H, Auboeuf D, Pinatel C, El-Hamri M, Tigaud I, Hayette S, Dumontet C, Cros E, Flandrin-Gresta P, Nibourel O, Preudhomme C, Thomas X, Nicolini FE, Solly F, Guyotat D, Campos L, Michallet M, Ceraulo A, Mortreux F, Wattel E.

Leuk Res. 2017 May;56:21-28. doi: 10.1016/j.leukres.2017.01.012. Epub 2017 Jan 16.