

## Leucémies aiguës de l'enfant : du diagnostic à la recherche translationnelle.

Les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer chez l'enfant. Ce sont surtout des leucémies lymphoblastiques. Ces maladies touchent tout particulièrement de jeunes enfants, avec un pic d'incidence situé entre 2 et 5 ans. Bien que quelques facteurs de risque soient connus à ce jour, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) surviennent essentiellement chez des enfants auparavant en bonne santé (>90%). Les processus de leucémogénèse demeurant le plus souvent incompris à ce jour. Grâce aux progrès thérapeutiques réalisés ces 30 dernières années, les taux de guérison se sont considérablement améliorés, au prix cependant de toxicités et de complications pouvant survenir à plus ou moins long terme. Afin de développer des traitements moins « agressifs », et que le moins d'enfants possible décèdent de ces maladies, la compréhension des processus de leucémogénèse au travers de la recherche fondamentale s'avère indispensable.

Dans notre projet, nous nous intéressons spécifiquement à l'étude des mécanismes de résistance à la mort cellulaire (apoptose) des cellules leucémiques de l'enfant. Pour cela, nous analysons les prélèvements de moelle osseuse au moment du diagnostic de leucémie, afin d'en trier les cellules cancéreuses pour séquençage. Cela devrait nous permettre d'identifier des facteurs pronostiques, de nouvelles cibles thérapeutiques et pourrait nous aider dans la compréhension du processus de leucémogénèse. Nous étudions également la capacité de la moelle résiduelle, lorsqu'elle existe, à fonctionner et à donner les différentes cellules du sang. La compréhension des mécanismes de résistance à l'apoptose des cellules leucémiques passe également par l'étude de leur microenvironnement, représenté par les cellules souches mésenchymateuses, cultivées également à partir des prélèvements médullaires au diagnostic. Si ces recherches aboutissent, cela devrait nous permettre, d'une part, une meilleure compréhension du processus de résistance des cellules leucémiques aux mécanismes de mort cellulaire. D'autre part, cela pourrait nous permettre, tout du moins nous l'espérons, de pouvoir utiliser de nouvelles thérapeutiques ciblées dans les formes les plus graves de leucémie en association aux chimiothérapies conventionnelles et à ainsi améliorer le pronostic de ces enfants, sans toxicité surajoutée.

Pour mener à bien ce projet et réaliser les différentes expérimentations, j'ai l'honneur de solliciter de votre haute bienveillance pour une demande de support financier d'un montant de 20 000 euros.

Cet argent permettrait de financer :

- **cytométrie en flux** (analyses + tris) sur la plateforme du CRCL : 3500 euros
- **achat d'anticorps / fluorochromes pour cytométrie (analyse + tri)** : 4000 euros
- **réactifs pour PCR et qPCR**: 500 euros
- **réactifs pour culture cellulaire des cellules souches mésenchymateuses** : 2000 euros
- **Financement partiel du séquençage des prélèvements leucémiques** : 10 000 euros

Je serai bien évidemment enchantée de venir vous présenter mon projet de recherche le 26 février 2021, et je reste bien évidemment à votre entière disposition pour toute demande d'informations complémentaires. Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes meilleurs sentiments.

Dr Carine HALFON-DOMENECH, MD, PhD, Maître de Conférence des Universités –  
Praticien Hospitalier à l'IHOPE, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon.