



UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS, FACULTE DE SCIENCES

Ecole doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (ED 85)

section 47 - Cancérologie, génétique, hématologie, immunologie

# Habilitation à Diriger des Recherches

Maeva DUFIES

Caractérisation et prédiction  
des résistances aux inhibiteurs de tyrosines kinases  
et nouvelles approches thérapeutiques

De la Leucémie Myéloïde Chronique  
Aux Cancers du Rein et des Voies Aéro-Digestives Supérieures

Soutenue le 10 Décembre 2019, devant les membres du jury :

Dr Patrick AUBERGER  
Pr Gabriel MALOUF  
Dr François VALLETTE  
Dr Patrice DUBREUIL  
Dr Gilles PAGES

Président  
Rapporteur  
Rapporteur  
Rapporteur  
Directeur du laboratoire

# Caractérisation des mécanismes de résistances aux inhibiteurs de tyrosines kinases et nouvelles approches pharmacologiques dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

## Préambule

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un syndrome myélo-prolifératif malin lié à une anomalie des cellules souches hématopoïétiques aboutissant à une production exagérée de granulocytes. Les patients atteints de LMC sont porteurs de la translocation chromosomique t(9; 22)(q34-q11). Cette translocation fusionne les gènes *BCR* et *ABL*, codant une protéine chimérique, BCR-ABL, dotée d'une activité tyrosine kinase constitutive responsable de cette pathologie. Le traitement de référence des LMC est l'imatinib, premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), ciblant spécifiquement le site de liaison de l'ATP de BCR-ABL. L'imatinib inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules de LMC. Malgré l'efficacité de ce traitement, environ 20% des patients présentent des résistances intrinsèques ou développent des résistances <sup>1</sup>. Au moment de cette étude, les mécanismes moléculaires à l'origine de cette résistance n'étaient que très partiellement identifiés.