

Profilage de la méthylation dans le rhabdomyosarcome

Projet

Dr. Med. Eva Katharina Brack

Les sarcomes comptent parmi les malignités pédiatriques les plus agressives et sont caractérisés par des métastases fréquentes et un taux de récurrence élevé. Au cours des 40 dernières années, les taux de guérison ont considérablement augmenté, principalement grâce à une meilleure compréhension de la pathophysiologie de la maladie et au traitement des patients selon de protocoles de traitement coopératifs internationaux. Cependant, malgré une optimisation continue des protocoles de traitement, les progrès stagnent depuis vingt ans, et le taux de survie des patients atteints de sarcomes avancés, métastasés ou en rechute reste faible. Cette situation rend nécessaire de nouvelles stratégies de traitement qui prennent en compte le contexte moléculaire et épigénétique des tumeurs, puisque le statut épigénétique pourrait permettre de prédire les profils à risque et la sensibilité à certains médicaments anticancéreux. Jusqu'à présent, seul un nombre limité d'études ont exploré le statut épigénétique des rhabdomyosarcomes (RMS), et notamment l'état de méthylation de leur ADN. En outre, aucune étude dans ce domaine n'a établi une corrélation entre l'état de méthylation et le résultat clinique, tout en tenant compte de manière détaillée des caractéristiques de chaque patient. Cependant, nous pensons que tout comme l'influence des caractéristiques génétiques sur le profil de risque des patients (y compris les translocations spécifiques), les profils épigénétiques, eux aussi, sont directement liés à l'issue de la maladie. Nous proposons donc d'utiliser une importante collection d'échantillons de RMS et les données cliniques correspondantes pour effectuer une analyse de méthylation de l'ADN et pour corréler ces données avec un large éventail de paramètres cliniques. Dans le but d'acquérir de nouvelles connaissances au sujet du statut épigénétique du RMS et de sa corrélation avec le résultat clinique, nous poursuivons les objectifs spécifiques suivants :

1^{er} objectif

Moyennant une approche de profilage de la méthylation de l'ADN, nous mesurerons les profils de méthylation dans une large collection d'échantillons de RMS primaire ou en rechute et couvrant tous les sous-types. Ces profils de méthylation seront corrélés avec de nombreux paramètres cliniques et les résultats de chaque patient, extraits de leurs dossiers. Nous présumons que les profils de méthylation révéleront au sein des sous-groupes histologiques de nouvelles entités pouvant servir à établir un nouveau système de classification. Une corrélation supplémentaire avec des caractéristiques cliniques nous permettra d'identifier des groupes à risque sur la base de leur profil de méthylation. Une comparaison de profils de méthylation d'échantillons de RMS primaire et récidivant d'un même patient nous aidera à mieux comprendre les mécanismes conduisant à une rechute et à une résistance aux médicaments.

2^e objectif

Dans les données sur la méthylation, nous identifierons des marqueurs de la réponse aux médicaments. À cet effet, nous effectuerons un profilage de la méthylation de nos xéno-greffes de RMS dérivés de patients (PDX). Nous comparerons ces profils aux profils d'échantillons de

patients. Et nous corrélons ces données aux profils pharmaceutiques des PDX, dont nous disposons déjà.

3^e objectif

Nous identifierons les gènes pertinents affectés par la méthylation dérégulée de l'ADN. À cet effet, nous nous servons du séquençage de l'ARN pour étudier les profils d'expression des gènes dans nos échantillons de patients et de PDX, ainsi que dans les cellules témoins issues de la lignée myogénique. Nous présumons que la méthylation différentielle se reflète au niveau de l'ARNm et qu'elle révélera les gènes responsables de l'issue clinique, du risque de rechute et des profils de résistance aux médicaments.

Dans l'ensemble, nous nous attendons à ce que cette étude nous fournisse de nouvelles connaissances sur la biologie moléculaire du RMS. Cette étude combinera les paramètres des résultats cliniques avec un profilage moléculaire de pointe du matériel provenant de patients. Elle contribuera ainsi à établir un profilage plus précis du risque de chaque patient et aidera à guider les stratégies et décisions de traitement. Il s'agit d'un projet translationnel, visant à appliquer directement à la pratique clinique les données récoltées en laboratoire.