

**HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

Date de la soutenance : **14 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l’auteur : **Emmanuel BACHY**

Titre de la thèse : **« *Mécanismes oncogéniques et cibles thérapeutiques dans les lymphomes T matures*****»**



**Résumé**

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont une forme de cancer émergeant de la transformation d'un lymphocyte B ou T mature. Cliniquement, les LNH se caractérisent généralement par une hypertrophie des ganglions lymphatiques et/ou de la rate, une possible atteinte de la moelle osseuse ou du sang périphérique et parfois une propagation extra-nodale de la maladie. Les LNH sont une maladie très hétérogène. La dernière révision 2016 de la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) englobait plus de 80 sous-entités. L'hétérogénéité de la maladie se traduit par un pronostic extrêmement variable pour les patients souffrant de LNH allant d’une survie globale à 5 ans supérieure à 90% dans les cas de lymphomes indolents à cellules B mais inférieure à 10% dans les sous-types les plus agressifs d’hémopathies malignes, notamment les lymphomes T périphériques (LTP). L’ensemble de mes travaux de recherche porte sur l’identification des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la lymphomagénèse T mature et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques dans cette maladie.

Nous avons démontré en 2016 l’existence d’une entité particulière de lymphome T dérivant de cellules dites Natural Killer T-cell invariant dans un modèle murin de lymphomagénèse et confirmé l’existence d’un équivalent chez l’homme de cette pathologie (lymphome T gamma/delta V∂1) [Bachy et al., JEM 2016]. Nous avons également démontré l’intérêt d’un traitement par anticorps bloquant anti-CD1d dans ce type de lymphome (brevet *EP14306073.9).*

Plus récemment, nous avons conduit des cribles pan-génomiques basés sur la technique dite CRISPR/Cas9 pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le lymphome T mature. Parmi de multiples cibles potentielles, nous concentrons actuellement nos travaux sur le gène CFLAR codant pour la protéine cFLIP, dont la partie C-terminale de l’isoforme longue (cFLIPL) semble jouer un rôle prépondérant dans la survie de ce type de lymphome.

Enfin, une autre partie de nos recherches concerne l’utilisation d’une technique de séquençage haut débit permettant de définir à l’échelle pan-génomique l’état d’ouverture chromatinienne. Cette approche, dite ATAC-seq, permet à partir d’un matériel minime et en moins de 24H de fournir une cartographie épigénétique fiable, reproductible et peu coûteuse d’un type tumoral. Nous développons un large projet basé sur le séquençage et l’analyse par machine learning de près de 1000 lymphomes T afin d’accélérer le diagnostic et d’affiner le pronostic des patients porteurs de la maladie.