

Dossier de candidature

BOURSES SEMESTRIELLES DE RECHERCHE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE

Date d'envoi : 12/09/2018

Appel d'Offre : Bourses semestrielles de recherche de la SFD

Titre du programme de recherche : Rôle des points de contrôle immunitaire dans la subversion du système immunitaire par le mélanome et impact des immunothérapies

Nom responsable du projet : ASPORD

Prénom responsable du projet : Caroline

Unité / service de rattachement : EFS – AuRA / Centre de Recherche UGA / Inserm 1209 / CNRS UMR 5309

Mail du demandeur : caroline.aspord@efs.sante.fr

Membre de la SFD : Oui

Parrain membre de la SFD : Pr Julie CHARLES

Projet soumis à CPP : Oui

J'accepte d'être sollicité comme expert : Oui

Je m'engage à toute publication : Oui

Présentation lors d'une séance de la SFD : Oui

Votre équipe a déjà reçu un financement sfd : Oui

Titre : Rôle physiopathologique des pDCs dans le mélanome

Année : 2010

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Introduction

Malgré une forte immunogénicité, le mélanome échappe au contrôle immunitaire anti-tumoral. La compréhension des mécanismes conduisant à l'inefficacité des réponses immunes anti-tumorales est cruciale pour élaborer de nouvelles approches thérapeutiques et potentialiser les stratégies immuno-modulatrices existantes. Les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDCs) émergent comme des acteurs cruciaux bien qu'encore énigmatiques dans le cancer. Nous avons démontré que l'infiltration du mélanome par les pDCs est associée à un mauvais pronostic clinique et mis en évidence des modulations majeures de ces cellules au sein du microenvironnement tumoral conduisant au détournement des réponses T cytotoxiques. Les «innate lymphoid cells» (ILCs), en particulier les cellules NK, et les «innate-like T cells» (ILTs), comprenant les cellules T $\gamma\delta$ et iNKT, sont aussi des cellules cruciales participant à l'immunosurveillance des cancers au potentiel prometteur, mais encore peu explorées dans le mélanome. Nous avons récemment mis en évidence des modulations phénotypiques et fonctionnelles majeures de ces cellules chez les patients, ainsi qu'une altération de leur cross-talk avec les pDCs. L'impact des immunothérapies sur ces effecteurs cruciaux n'est pas encore exploré.

Objectif

Ce projet consiste à élucider les mécanismes pathogéniques conduisant à la subversion des pDCs, T, NK, T $\gamma\delta$ et iNKT en contexte de mélanome, dans l'optique de comprendre puis réverser l'échappement du mélanome au contrôle immunitaire. Nous caractériserons les points de contrôle immunitaire sur ces effecteurs, analyserons le mécanisme de leur dérégulation, et explorerons l'impact des immunothérapies sur leur modulation et la réversion potentielle de leurs dysfonctions.

Méthodologie

Cette étude sera menée à partir de prélèvements sanguins et tumoraux ainsi que de plasmas de patients atteints de mélanome inclus dans 2 cohortes déjà constituées : cohorte #1 ancienne, non traitée, stade I à IV, permettant de corrélérer les résultats avec l'évolution clinique, et cohorte #2, stade III/IV, traitée par immunothérapie (anti-PD1). Nous analyserons les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des cellules pDC, T, NK, T $\gamma\delta$ et iNKT par cytométrie en flux multi-paramétrique et Luminex (expression des points de contrôle immunitaire, capacité à sécréter des cytokines, activité cytotoxique sur des cellules de mélanome), et définirons la relevance clinique en réalisant des corrélations immuno-cliniques.

Résultats attendus

Ce projet permettra des retombées scientifiques et cliniques majeures : 1) identification de mécanismes d'échappement du mélanome au contrôle immunitaire, 2) proposition d'options thérapeutiques innovantes ciblant des effecteurs encore peu exploités dans le mélanome, 3) identification de facteurs pronostiques de progression tumorale et prédictifs de réponse aux immunothérapies, et 4) optimisation du choix des thérapies immuno-modulatrices déployées dans le mélanome.