

Dossier de candidature

Date d'envoi :	01/03/2019
Appel d'Offre :	APPEL D'OFFRES SEMESTRIEL DE RECHERCHE EN DERMATOLOGIE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE
Titre du programme de recherche :	Identification de nouveaux inhibiteurs du checkpoint dans les lymphomes T
Nom responsable du projet :	de Masson
Prénom responsable du projet :	Adèle
Unité / service de rattachement :	Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris
Mail du demandeur :	adele.demasson@aphp.fr
Membre de la SFD :	Oui
Parrain membre de la SFD :	Aucun
Projet soumis à CPP :	Oui
Date de soumission :	14/02/2019
Résultats :	en cours
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 :	Non

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Le syndrome de Sézary est une forme avancée de lymphome T cutané épidermotrope qui se présente sous forme d'un érythème couvrant presque toute la surface corporelle et de cellules malignes circulant dans le sang périphérique. Il n'existe pas de traitement curatif des lymphomes T cutanés au stade avancé. Les traitements sont suspensifs et ne permettent en général que des rémissions de courte durée.

Au cours des 10 dernières années, l'immunothérapie antitumorale a permis une avancée majeure en oncologie, en apportant des rémissions prolongées dans des cancers auparavant incurables.

Parmi les molécules impliquées dans la régulation des réponses antitumorales figurent CD39 (ectonucleotidase triphosphate diphosphohydrolase 1, Entpd1) et CD73 (ecto-5'-nucleotidase, Nt5e). CD39 hydrolyse l'adénosine tri- (ATP) et diphosphate (ADP) en adénosine monophosphate (AMP) qui est ensuite transformée en adénosine par l'ectonucléotidase CD73.

L'adénosine se fixe au récepteur A2A (A2AR) et inhibe la réponse lymphocytaire T et NK. L'adénosine est dégradée par l'adénosine désaminase, dont l'un des récepteurs est CD26. L'expression de CD26 est perdue de façon aberrante par les cellules de Sézary, alors que CD39 est surexprimé par les cellules de Sézary, contribuant potentiellement à l'accumulation d'adénosine immunosuppressive dans le microenvironnement. CD39 est exprimé par certains lymphocytes T régulateurs et lymphocytes T CD8 « exhausted » qui ont perdu leur activité cytotoxique. Ce récepteur est surexprimé dans le microenvironnement de certains cancers, contribuant à la régulation négative des réponses immunes antitumorales. Aucune étude publiée à ce jour n'a porté sur l'activité immunomodulatrice de CD39 et CD73 dans le syndrome de Sézary. Notre étude vise à caractériser l'expression de CD39 et CD73 par les cellules tumorales et déterminer si le blocage de CD39 et CD73 pourrait directement restaurer la sensibilité à l'apoptose des cellules tumorales, inhiber leur prolifération, et/ou activer l'immunité antitumorale dans cette maladie. Nos données préliminaires sur 20 patients atteints de syndrome de Sézary suggèrent que CD39 est surexprimé par les lymphocytes tumoraux par rapport aux lymphocytes T CD4 de 12 donneurs sains. Cette étude prévoit d'utiliser des prélèvements sanguins et biopsies cutanées lésionnelles de 28 patients atteints de syndrome de Sézary. L'expression de CD39 et CD73 seront caractérisées en cytométrie de flux sur les cellules mononucléées du sang périphérique et en immunohistochimie sur coupes histologiques de biopsies cutanées. Les tests de cytotoxicité autologue NK contre cellules tumorales ont été mis au point au laboratoire et seront réalisés en cytométrie de flux après tri cellulaire et co-culture in vitro. Cette étude permettra de mieux comprendre l'échappement tumoral et l'immunodépression associés au syndrome de Sézary et de développer une nouvelle piste thérapeutique dans cette maladie.