

Dossier de candidature

Date d'envoi :	15/03/2019
Appel d'Offre :	APPEL D'OFFRES SEMESTRIEL DE RECHERCHE EN DERMATOLOGIE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE
Titre du programme de recherche :	IL4-induced-gene 1: Biomarqueur prédictif de l'évolution du mélanome cutané
Nom responsable du projet :	Prevost-Blondel
Prénom responsable du projet :	Armelle
Unité / service de rattachement :	INSERM U1016, CNRS UMR8104, Université Paris Descartes, Institut Cochin, D
Mail du demandeur :	armelle.blondel@inserm.fr
Membre de la SFD :	Non
Parrain membre de la SFD :	Professeur Eve Maubec
Projet soumis à CPP :	Non
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 :	Identification des cellules exprimant l'Interleukin-4-induced-gene 1 (IL4I1) dans le mélanome chez l'homme: Impact sur le microenvironnement tumoral et valeur pronostique ?
Année :	2016

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Le pronostic du mélanome cutané repose sur des critères histologiques (épaisseur de la primitive, statut du ganglion sentinelle (GS)...) ne permettant pas d'identifier au diagnostic les patients susceptibles de récidiver. Les thérapies ciblées pour les patients présentant une mutation BRAF et les inhibiteurs de checkpoint (anti-PD1 et anti-CTLA4) visant à induire des lymphocytes T (LT) protecteurs ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique, mais encore 40% des patients résistent à ces traitements.

L'équipe a démontré le rôle de la phénylalanine oxydase IL4-induced-gene 1 (IL4I1) dans le développement du mélanome murin, associé à un moindre infiltrat tumoral en lymphocytes B et en LT (Bod, 2017). Elle a détecté des cellules IL4I1+ sur 87% de mélanomes primaires humains dont la densité tend à corrélér à une rechute rapide et une moindre survie globale, et dont la proximité avec les cellules tumorales est associée à un stade avancé de la maladie. Les mélanomes les plus riches en IL4I1 présentent un infiltrat faible en LT CD8+ cytotoxiques et fort en LT régulateurs, suggérant un rôle pro-tumoral de l'IL4I1 (Ramspott, 2018).

Nos objectifs sont d'étudier si l'IL4I1 est un marqueur prédictif de l'évolution défavorable du mélanome au moment du diagnostic et de la résistance aux traitements et de quantifier les cellules IL4I1+ et les cellules immunes du microenvironnement. Ayant établi un rôle majeur de l'IL4I1 sur la biologie des LB (Bod, 2018), nous étudierons son éventuelle action suppressive sur les LB intra-tumoraux et les mécanismes impliqués.

Nous disposerons 1) de mélanomes primitifs épais ou fins et de GS de patients (n=100) ayant ou non récidivé du mélanome 5 ou 10 ans respectivement post-diagnostic, 2) du sang et de métastases cutanées avant et après immunothérapie et/ou thérapie ciblée, et du mélanome primaire et de GS des patients traités (n=70). Nous utiliserons des approches d'immunomarquages in situ, d'ELISA, de microdissection laser et de RNA séquençage.

L'étude de tumeurs primitives appariées selon l'épaisseur établira si la densité des cellules IL4I1+ permet d'identifier les patients à risque de récurrence. Nous évaluerons si l'expression de l'IL4I1 prédit la réponse aux traitements et est accrue chez les patients non-répondeurs. Nous étudierons l'impact de l'IL4I1 sur les LB intra-tumoraux.

Ce projet original de 2 ans bénéficie d'interactions avec les services de Dermatologie et de Pathologie des hôpitaux Cochin, Avicenne et Curie, les Drs Castellano et Frenkel (Mondor), le Dr Richard spécialiste des LB (Cochin) et de l'expertise de plateformes de l'Institut Cochin. Il pourrait fonder les bases pour développer une approche innovante basée sur l'utilisation d'un antagoniste de l'IL4I1 susceptible de potentialiser l'action anti-tumorale des LT et des LB, associé à une immunothérapie chez les patients atteints de mélanome métastatique.