

Dossier de candidature

**BOURSES SEMESTRIELLES DE RECHERCHE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE**

**Date d'envoi :** 14/09/2018

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

**Titre du programme de recherche :** Intérêt des Lymphocytes Natural Killer pour palier à la résistance aux thérapies ciblées

**Nom responsable du projet :** Caignard

**Prénom responsable du projet :** Anne

**Unité / service de rattachement :** INSERM U1160

**Mail du demandeur :** anne.caignard@inserm.fr

**Membre de la SFD :** Oui

**Parrain membre de la SFD :** Eve MAUBEC

**Projet soumis à CPP :** Oui

**Date de soumission :** 01/12/2018

**Résultats :** encours

**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 :**

**Année :**

# Résumé structuré pour publication

## Résumé :

Intérêt des Lymphocytes Natural Killer pour palier à la résistance aux thérapies ciblées

Contexte et hypothèses :

Les thérapies ciblées par les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) dirigés contre des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire des cellules de mélanome sont des agents thérapeutiques puissants. Cependant, leur efficacité est limitée par le développement de résistances au traitement. Les immunothérapies, par ailleurs, induisent des réponses durables chez certains patients. Les efforts actuels visent à définir des combinaisons optimales concomitantes ou séquentielles plus efficaces. Dans ce contexte nos travaux sur l'immunosurveillance NK des mélanomes nous incitent à proposer un projet de recherche pour étudier le lien entre thérapies ciblées et immunogénicité NK de puissants effecteurs immuns cytotoxiques immuns et à terme pour développer des thérapies utilisant ces effecteurs.

Description du projet

Ce projet est la suite de travaux récents du laboratoire dans lequel nous avons montré en accord avec d'autres publications (1, 2) que le traitement par le vemurafenib modulait l'expression des ligands des Lc NK. Le vemurafenib diminuait l'expression des molécules MICA et ULBPs, ligands du récepteur activateur NKG2D, et l'expression des molécules HLA-A,B,C et HLA-E. Le vemurafenib déplaçait l'équilibre des signaux vers l'inhibition des NK et induisait une diminution de la production d'IFN- $\gamma$  et de la lyse par les lymphocytes NK (Frazao, Cancer Immunol Research, 2017). Pour étudier l'impact de la résistance au vemurafenib sur l'immunogénicité NK des mélanomes, des variants résistants (R) au vemurafenib ont été générés à partir de 3 lignées de mélanomes portant la mutation BRAFV600E. Ces lignées résistantes sont stables et conservent leur résistance en absence de l'inhibiteur pendant plusieurs semaines.

Le projet comportera deux étapes. D'une part, une étude mécanistique pour étudier l'effet de l'inhibition de BRAF +/- l'inhibition de MEK sur l'immunogénicité des lignées sensibles et résistantes vis-à-vis des lymphocytes NK. D'autre part, une étude clinoco-biologique de 60 patients traités en première ligne par les TKI pour déterminer le statut fonctionnel des Lc NK au cours du traitement. Les résultats seront corrélés aux données cliniques.

Résultats attendus

Ce projet nous permettra d'apporter des arguments pour l'intérêt de combinaisons d'inhibiteurs de TKI et d'immunothérapies NK. Des anticorps activant les fonctions des cellules NK et des CAR-NK cells sont actuellement en cours évaluation pour potentialiser l'activité de ces effecteurs in vivo.