Dossier de candidature

Date d'envoi :	14/03/2019
Appel d'Offre :	APPEL D'OFFRES SEMESTRIEL DE RECHERCHE EN DERMATOLOGIE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE
Titre du programme de recherche :	Etude du microenvironnement des lymphomes cutanés B
Nom responsable du projet :	Menguy
Prénom responsable du projet :	Sarah
Unité / service de rattachement :	U1053 BaRITOn, équipe 3 oncogenèse des lymphomes cutanés, Bordeaux
Mail du demandeur :	menguy.sarah@gmail.com
Membre de la SFD :	Non
Parrain membre de la SFD :	Anne Pham-Ledard
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 equipe a deja recu un financement sfd :	Oui
Titre :	Recherche d'anomalies du locus 9p24.1, codant pour les programmed death 1 ligands, dans les lymphomes B cutanés à grandes cellules de type jambe
Année :	2016

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Etude du microenvironnement des lymphomes cutanés B

Introduction : Les lymphomes primitifs cutanés B regroupent 3 entités principales: lymphome B centro-folliculaire (LBCF), lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe (LBTJ) et lymphome B de la zone marginale (LBZM). Dans les tumeurs solides et plus récemment pour les hémopathies, les traitements ciblant le microenvironnement tumoral ou "immunothérapies" se développent et ont montré leur efficacité. L'analyse des sous-populations immunitaires associées aux différents types de lymphomes cutanés B - agressif et indolents- leur architecture par rapport à la tumeur, et leur profil d'expression n'a, à ce jour, pas été étudié.

Objectifs : L'objectif principal est de comparer le microenvironnement, en particulier les cellules immunitaires, des lymphomes cutanés B agressifs (LBTJ) et indolents (LBCF et LBZM) pour rechercher des facteurs micro environnementaux associés à l'agressivité clinique. Nous étudierons les lymphocytes T (TILs) et les cellules myéloïdes (macrophages M1, M2, cellules dendritiques), l'expression de marqueurs fonctionnels modulant l'immunité et/ou l'activité de ces cellules (PD1, PDL1, IDO, GranzymeB, Ki67…), ainsi que les interactions entre ces cellules (cellule immunitaire/cellule immunitaire, cellule immunitaire/cellule tumorale).

Méthodologie : Des marquages multiples sériés en immunofluorescence et immunohistochimie seront utilisés avec une technique de multiplexage (plusieurs cycles de : marquage – acquisition d'image – relocalisation – stripping des anticorps). L'analyse d'image automatisée via les logiciels ImageJ et QuPath permettra l'étude des TILs et des cellules myeloïdes d'un point de vue quantitatif, architectural et fonctionnel. Les interactions cellulaires seront étudiées par essai de ligature de proximité, permettant d'identifier l'interaction entre 2 protéines. Enfin, nous corrélerons les résultats aux données cliniques (type de lymphome, localisation, rechute et survie) pour mettre en évidence une association entre un type de profil immunitaire et lymphome agressif.

Conséquences : La description du microenvironnement des LPC B agressif et indolents permettra de formuler des hypothèses sur les facteurs micro environnementaux associés à l'agressivité du LBTJ, ce qui pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. D'autre part, la connaissance du microenvironnement devrait améliorer les possibilités de modélisation in vitro des lymphomes cutanés B, en réalisant des co-cultures cellules tumorales / cellules stromales ou myéloïdes en 2D et 3D (co-encapsulation, en cours sur le projet modélisation des lymphomes cutanés T) afin de comprendre par quels mécanismes ces cellules exercent leur activité immunosuppressive.