

Dossier de candidature

BOURSES SEMESTRIELLES DE RECHERCHE DE LA SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE

Date d'envoi :	15/09/2018
Appel d'Offre :	Bourses semestrielles de recherche de la SFD
Titre du programme de recherche :	I- Hétérogénéité immunologique des cellules de Sézary : impact sur les populations lymphocytaires bénignes et implication dans les réponses aux différentes lignes de traitement
Nom responsable du projet :	Moins
Prénom responsable du projet :	Hélène
Unité / service de rattachement :	Unité INSERM 1160 « ECOTAXIE, MICROENVIRONNEMENT ET DEVELOPPEMENT
Mail du demandeur :	helene.moins@univ-paris-diderot.fr
Membre de la SFD :	Oui
Parrain membre de la SFD :	Martine Bagot
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 :	Biomarqueurs et anti-CTLA-4
Année :	2013

Résumé structuré pour publication

Résumé :

Le syndrome de Sézary (SS) est une forme rare, leucémique de lymphome T cutané, lié à une forte mortalité infectieuse due à l'immunodépression. La molécule KIR3DL2 représente le premier biomarqueur générique positif des cellules de Sézary (CS). Nous avons confirmé sa fiabilité pour le diagnostic de SS, et est utilisé en routine à l'Hôpital Saint-Louis. Grâce à ce marqueur nous avons rapporté et confirmé au niveau transcriptomique la diversité naïve/mémoire des CS, avec des cellules potentiellement douées de propriétés « cellules souches ». L'hétérogénéité tumorale aurait un impact direct en clinique, comme montré in vitro dans une toute dernière étude, par la sélection de sous-populations résistantes à la thérapeutique.

Objectifs
Le projet repose sur l'hypothèse que les hétérogénéités inter- et intra-individuelles des CS reflètent une certaine « plasticité », influencée par des interactions avec l'environnement non malin, à laquelle s'ajoutent les effets des traitements, ciblés ou non. De plus, l'hétérogénéité immunologique phénotypique des CS et les altérations immunologiques du compartiment "bénin" participent certainement à l'état d'immunodépression des patients qu'il est important d'analyser par des approches fonctionnelles.

Méthodologie et déroulement

Nous avons suivi 80 patients depuis 4 ans avec la constitution d'une banque de cellules sanguines, effectif considérable au regard de la rareté de la maladie.

Nous apprécierons la signification des hétérogénéités des CS au moment du diagnostic initial, sous traitement avec des points lors de la rémission et de la rechute par une étude phénotypique extensive des marqueurs de réponse immune apparus fortement dérégulés ou d'expression hétérogène lors de nos précédentes études. Les populations « bénignes » seront analysées en regard, complété par une étude transcriptomique des populations malignes et « bénignes ». Les CS et les populations bénignes triées naïve/mémoires seront étudiées in vitro pour leurs capacités respectives de différenciation et de prolifération. Cela est rendu possible grâce aux marqueurs différenciellement exprimés KIR3DL2, CD26, et TCRV α par les lymphocytes malins et « bénins » de patients et normaux de donneurs sains. Une subvention d'un an permettra de financer ce projet, grâce à une doctorante qui a mis en place les outils d'investigation, l'utilisation de l'environnement technique et d'expertise de la plateforme technologique de l'IUH et les relations fortes avec le service de dermatologie.

Conséquences attendues

Nos résultats permettront de déterminer les implications de l'hétérogénéité des CS en termes de différenciation, prolifération et résistance aux traitements, mais aussi de dégager les facteurs d'immunodépression. Ils amélioreront la connaissance de la physiopathogénie du SS, essentielle à l'ère des biothérapies, dont le choix est ciblé en fonction des particularités des patients, soit en première intention soit au cours des différentes lignes de traitements.