

# Projet

## Environnement immunologique dans la moelle des syndromes myélodysplasiques

### ☐ Responsables du projet

Pr Sophie Park<sup>1</sup>, Dr David Laurin<sup>2</sup>, Dr Audrey Legouellec<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinique Universitaire d'Hématologie, CHU de Grenoble, CS 10 217

<sup>2</sup> EFS, La Tronche

<sup>1,2 & 3</sup> UGA, TIMC-TheREx UMR CNRS 5525

<sup>1&2</sup> actuellement UGA, IAB, INSERM U1209 & CNRS UMR 5309

### ☐ Date de démarrage du projet : 1<sup>er</sup> mai 2017

### ☐ Durée prévue du projet : 12 à 18 mois

### ☐ Cible du Projet

Microenvironnement immunologique dans la niche hématopoïétique chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques

### ☐ Résumé du projet

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies du sang plus fréquentes avec l'âge. Elles se caractérisent par une atteinte des cellules souches, pouvant entraîner une anémie, et qui peut évoluer vers la leucémie. Ce risque est quantifié par un score pronostic, l'IPSS.

L'objectif de notre travail est d'approfondir le rôle des cellules immunitaires :

- Les cellules dendritiques, sensibles à leur environnement qui coordonnent les réponses
- Les cellules T qui incluent les T tueurs
- Les T auxiliaires qui coordonnent les réponses cellulaires ou anticorps
- Les T régulateurs qui contrôlent l'inflammation et bloquent les réponses immunes avec les MDSC présentes en cas d'hématopoïèse altérée et de cancer
- Et enfin les monocytes

Ces cellules environnent les cellules souches du sang dans la moelle et pourraient participer à la maladie. Les MDC, les MDSC et les monocytes sont connues pour être modifiés dans l'environnement des cancers solides ou des leucémies, bloquant l'immunité.

Un mécanisme important est l'expression de l'enzymeIDO qui consomme le tryptophane (acide aminé essentiel) et produit des substances dérivées. En privant les cellules immunitaires du tryptophane, l'IDO et les dérivés du tryptophane bloquent l'immunité anticancéreuse.

Dans les cancers solides, de nouvelles molécules bloquant cette voie sont à l'étude. Récemment, il a été mis en évidence des taux plus élevés des dérivés du tryptophane dans le sérum des patients.

### Abréviations :

- ✓ *mDC, Lin-HLA-DR+CD45hiCD11c+* : cellules dendritiques myéloïdes
- ✓ *pDC, Lin-HLA-DR+CD45hiCD123+* : cellules dendritiques plasmocytoïdes
- ✓ *CSH* : cellules souches hématopoïétiques
- ✓ *MSC* : cellules souches mésenchymateuses

- ✓ **IDO** : Indoleamine 2,3-dioxygenase
- ✓ **CTL, CD3+CD8+** : Lymphocytes T cytotoxiques
- ✓ **Th,CD3+CD4+** : Lymphocytes T helpers
- ✓ **Treg, CD3+CD4+FoxP3+CD25hi** : Lymphocytes T régulateurs
- ✓ **MDSC, Lin-HLA-DR-CD45intCD33+** : myeloid-derived suppressive cells
- ✓ **SMD** : syndromes myélodysplasiques

#### □ Bilan

Le Tryptophane (Trp) est transformé en Kynurénine (Kyn) sous l'effet de l'IDO. Le ratio de Kyn/Trp mesure donc directement l'activité de l'enzyme. Les analyses montrent que le ratio Kyn/Trp dans le sérum de la moelle osseuse est plus élevé chez les patients de score IPSS, donc plus exposés au risque de transformation en leucémie aiguë. Les populations médullaires qui semblent le plus exprimer IDO sont les monocytes.

#### □ Les objectifs du projet

Dans ce projet, notre objectif était de mettre en évidence ces métabolites dans le sérum de la moelle, au plus près des cellules souches chez les malades et de déterminer les populations immunitaires impliquées.

Les objectifs à court terme sont :

1. Analyser les mesures effectuées et regarder s'il y a des liens entre la présence de l'enzyme IDO et la maladie, la présence de cellules leucémiques, le score de risque IPSS ou encore entre les métabolites produits et la fréquence des cellules immunitaires.
2. Approfondir les connaissances sur les monocytes qui expriment IDO (et voir s'il y a une différence entre patients et témoins).
3. Tester l'effet de la présence de l'enzyme IDO et des produits dérivés de son activité sur les cellules souches du sang et peut être faire un lien avec le risque de transformation en leucémie, ou d'aggravation de l'anémie.

#### □ Les bénéfices attendus et à quelle échelle

Si les métabolites du tryptophane jouent un rôle important dans l'induction des syndromes myélodysplasiques et/ou leur évolution, ceci pourrait déboucher sur des thérapeutiques ciblées pour les patients atteints de SMD.

Ce projet fortement collaboratif a déjà permis de mettre en place une activité de recherche académique / translationnelle sur la maladie, par une approche thématique et technologique innovante. Nous allons maintenir ce dynamisme pour mieux comprendre cette maladie.

#### □ Champ d'application du projet et territoire

Nous avons comme objectif de partager les connaissances que nous avons acquies avec la communauté scientifique et médicale par la publication des résultats dans un journal à visée hématologique ou immunologique type Haematologica, avec diffusion publique lors de congrès (Société française d'hématologie, ou Congrès européen d'hématologie en 2019).

**Propos recueillis auprès du Docteur Sophie PARK, en septembre 2018**