

# Projet

## Exploration des points de contrôle immunitaire Sur les cellules NK, T $\gamma$ $\delta$ et iNKT

### Et impact des immunothérapies en contexte de mélanome

#### □ Equipe de recherche :

EFS Auvergne Rhône-Alpes (AuRA)  
Centre de Recherche UGA / Inserm U1209 / CNRS UMR 5309  
Institute for Advanced Biosciences (IAB)  
Equipe « Immunobiology and Immunotherapy of Chronic Diseases »



#### □ Responsable du projet : Dr Caroline ASPORD

#### □ Date de démarrage du projet : Janvier 2019

#### □ Durée prévue du projet : 3 ans

#### □ Cible du Projet

Mélanome (Collaboration équipe clinique de Dermatologie CHUGA)

#### □ Résumé du projet

- Le système immunitaire est normalement capable de reconnaître et détruire les cellules tumorales. Cependant, les tumeurs développent des mécanismes d'échappement au contrôle par la réponse immunitaire, en particulier en détournant cette réponse pour favoriser leur propre développement.
- La compréhension des mécanismes conduisant à l'inefficacité des réponses immunes anti-tumorales s'avère cruciale pour élaborer de nouvelles approches thérapeutiques et rendre plus efficaces les immunothérapies utilisées en clinique.
- Les cellules immunitaires expriment des molécules appelées « points de contrôle immunitaire », qui favorisent, soit l'activation, soit l'inhibition des cellules qui les expriment. Récemment, le blocage des points de contrôle inhibiteurs (tels que PD-1 ou PD-L1) chez les patients a permis d'obtenir un bénéfice clinique avec une efficacité sans précédent dans le traitement du mélanome, démontrant la capacité du système immunitaire à combattre la tumeur.
- Parmi les différents acteurs du système immunitaire, nous nous intéressons particulièrement aux cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDCs), sentinelles qui semblent être des acteurs cruciaux dans le mélanome, ainsi qu'aux cellules de l'immunité innée (Natural killer, T $\gamma$  $\delta$  et iNKT), qui participent à l'immunosurveillance des cancers mais dont le rôle est méconnu dans le mélanome.
- Notre projet consiste à élucider les mécanismes conduisant à la subversion de l'immunité en contexte de mélanome, en particulier caractériser les points de contrôle, exprimés par ces populations

immunitaires, analyser les mécanismes de leur dérégulation et explorer l'impact des immunothérapies sur leur modulation.

- Ce projet permettra :
  1. De comprendre les mécanismes d'échappement du mélanome au contrôle immunitaire
  2. D'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse aux immunothérapies, permettant ainsi d'optimiser le choix des thérapies déployées
  3. De proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant de nouveaux effecteurs immunitaires prometteurs dans le mélanome.

#### □ **Les bénéfices attendus :**

##### **Ce projet permettra des retombées scientifiques et cliniques majeures :**

- Ce projet devrait déboucher sur des avancées notables dans les connaissances en immuno-oncologie, impactant largement les domaines de l'immunologie, de la cancérologie et de l'immunothérapie. En élucidant les mécanismes d'échappement du cancer au système immunitaire, nous pourrions proposer des options thérapeutiques innovantes.
- Ce projet de recherche translationnelle ouvre de nombreuses perspectives cliniques pour les patients atteints de cancer. Il va permettre d'identifier des facteurs pronostics d'évolution clinique et des biomarqueurs prédictifs de réponse aux immunothérapies, permettant ainsi d'identifier les patients susceptibles de répondre au traitement, par un test simple (dosage sanguin). Ceci permettra une meilleure orientation du choix thérapeutique et une meilleure prise en charge clinique, donc un bénéfice clinique plus rapide, de façon à optimiser le succès thérapeutique.
- De plus, ce projet bien que ciblé dans le mélanome, est transférable à un grand nombre d'autres cancers. **Les bénéfices cliniques pourraient ainsi toucher un grand nombre de patients.**

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

- Onco-dermatologie et oncologie générale à l'échelle régionale et nationale
- Retombées internationales via les publications scientifiques dans lesquelles le GEFLUC sera cité.

***Propos recueillis auprès du docteur Caroline ASPORD***