

Le rôle des cellules tueuses naturelles dans le lymphome cutané à cellules T : mécanismes pathophysiologiques et implications cliniques

Projet

Christoph Iselin

Résumé

Les lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) sont un groupe de lymphomes non hodgkiniens rares mais potentiellement létaux, tirant leur origine de lymphocytes T CD4+ malins. On estime que le système immunitaire du patient représente un facteur important dans la progression du CTCL, et que les thérapies immunomodulatrices contribuent de manière fiable à l'issue de la maladie. Afin d'être en mesure d'améliorer les options thérapeutiques, il est donc impératif de comprendre l'influence du CTCL sur le système immunitaire et ses cellules.

Les effets immunomodulateurs du CTCL provoquent l'épuisement des cellules immunitaires. Ce phénomène explique les résultats jusqu'à présent décevants des thérapies dépendant des lymphocytes T et des cellules dendritiques, en comparaison des résultats obtenus avec d'autres types de cancer. Cependant, des découvertes récentes indiquent que les cellules tueuses naturelles (cellules NK) sont impliquées dans la réponse du CTCL au traitement immunomodulateur.

Compte tenu de la nature immunomodulatrice du CTCL, de son microenvironnement fortement immunosuppresseur et de l'activité anti-tumorale réduite des cellules NK chez les patients atteints de CTCL, j'émetts l'hypothèse suivante : la suppression de la fonction des cellules NK, induite par le micro-environnement tumoral, représente un facteur décisif dans la progression du CTCL. Ainsi, le sauvetage de l'activité des cellules NK peut servir de stratégie efficace de traitement du CTCL et des maladies cancéreuses en général.

L'objectif global de ce projet est d'inverser l'activité affaiblie des cellules NK induite par le CTCL, en ciblant les facteurs responsables de la régulation négative de la fonction de ces cellules. La première étape consistera à déterminer, moyennant le séquençage de cellules uniques, le phénotype des cellules NK présentes dans le micro-environnement tissulaire du CTCL. Je scruterais ce vaste ensemble de données à la recherche de facteurs et de voies de signalisation altérant spécifiquement les cellules NK du CTCL. Les mêmes cellules, mais issues de peau saine, de maladies cutanées inflammatoires et de tumeurs solides de la peau, serviront de comparaison.

Toutes les molécules candidates seront ensuite validées individuellement dans des cellules NK de patients CTCL, ainsi que dans des cellules NK témoins issues d'individus atteints des maladies énumérées ci-dessus. La validation se fera moyennant la PCR à transcriptase inverse (RT-PCR), le tri cellulaire activé par fluorescence (FACS) et l'immunoblotting de protéines. Le nombre et l'état d'activation des cellules NK seront comparés aux données cliniques existantes spécifiques à chaque patient, dans le but d'évaluer l'impact du stade et de la progression de la maladie. Je testerai ensuite la réversibilité de l'effet suppresseur des

molécules candidates les plus prometteuses sur l'activité des cellules NK *in vitro*. Puis je développerai un plan de thérapie combinée pour le traitement du CTCL dans un modèle syngénique de lymphome à cellules T. Cette stratégie me permettra de déterminer *in vivo* si les molécules cibles identifiées au cours des deux premières étapes peuvent servir à restituer le potentiel anti-tumoral des cellules NK et à améliorer l'issue de la maladie.

Si ce projet aboutit, il fera progresser notre compréhension du rôle des cellules NK dans la pathologie et le traitement du CTCL, ainsi que des maladies cutanées inflammatoires et des tumeurs solides de la peau. Les facteurs et les voies de signalisation identifiés par analyse numérique, validés expérimentalement *in vitro* comme étant réversibles et dont l'efficacité a été prouvée *in vivo* pourront former la base d'études ultérieures visant à déterminer leur applicabilité clinique.