

Brève n°1

Avril 2021

REGULAR ARTICLE



blood advances®

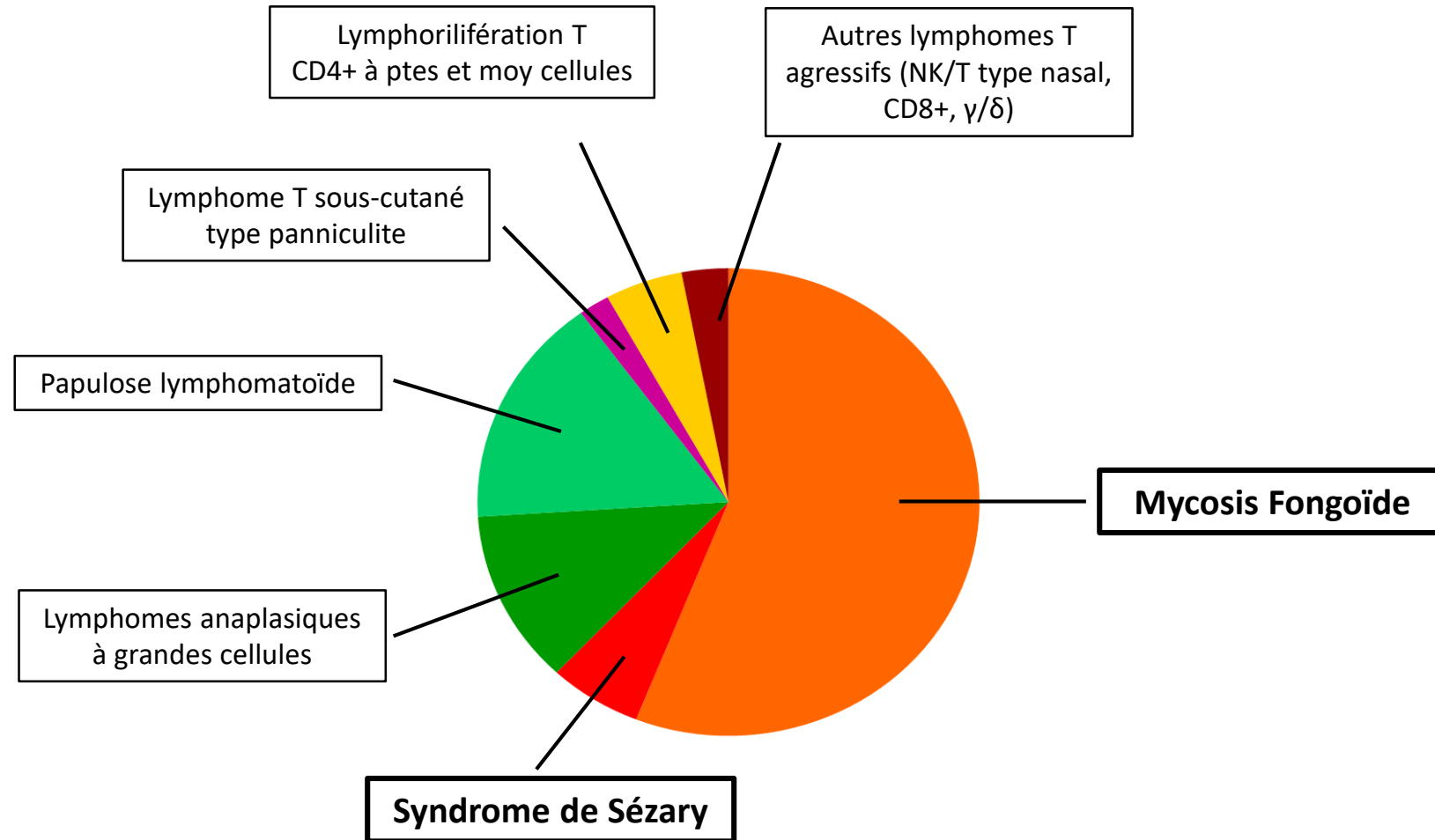






ICOS is widely expressed in cutaneous T-cell lymphoma, and its targeting promotes potent killing of malignant cells

Florent Amatore,¹⁻³ Nicolas Ortonne,⁴ Marc Lopez,¹ Florence Orlanducci,¹ Rémy Castellano,¹ Saskia Ingen-Housz-Oro,⁵ Amandine De Croos,⁴ Clémentine Salvado,⁴ Laurent Gorvel,¹ Armelle Goubard,¹ Yves Collette,¹ Réda Bouabdallah,⁶ Jean-Marc Schiano,⁶ Nathalie Bonnet,³ Jean-Jacques Grob,² Philippe Gaulard,⁴ Martine Bagot,⁷ Armand Bensussan,⁸ Philippe Berbis,³ and Daniel Olive¹

¹Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, INSERM U1068, Centre National de la Recherche Scientifique U7258, Aix Marseille Université, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France; ²Department of Dermatology and Skin Cancers, Hôpital de la Timone, Aix Marseille Université, Marseille, France; ³Department of Dermatology, Aix Marseille University, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Marseille, France; ⁴Department of Pathology and INSERM U955 Team 9 and ⁵Department of Dermatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France; ⁶Department of Hematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France; ⁷Department of Dermatology, Saint-Louis Hospital, AP-HP, Paris University, INSERM U976, Paris, France; and ⁸Paris University, INSERM, UMR-976, Institut de Recherche Saint-Louis, Paris, France

Le Mycosis Fongoïde et le Syndrome de Sézary représentent les deux tiers des lymphomes T cutanés primitifs

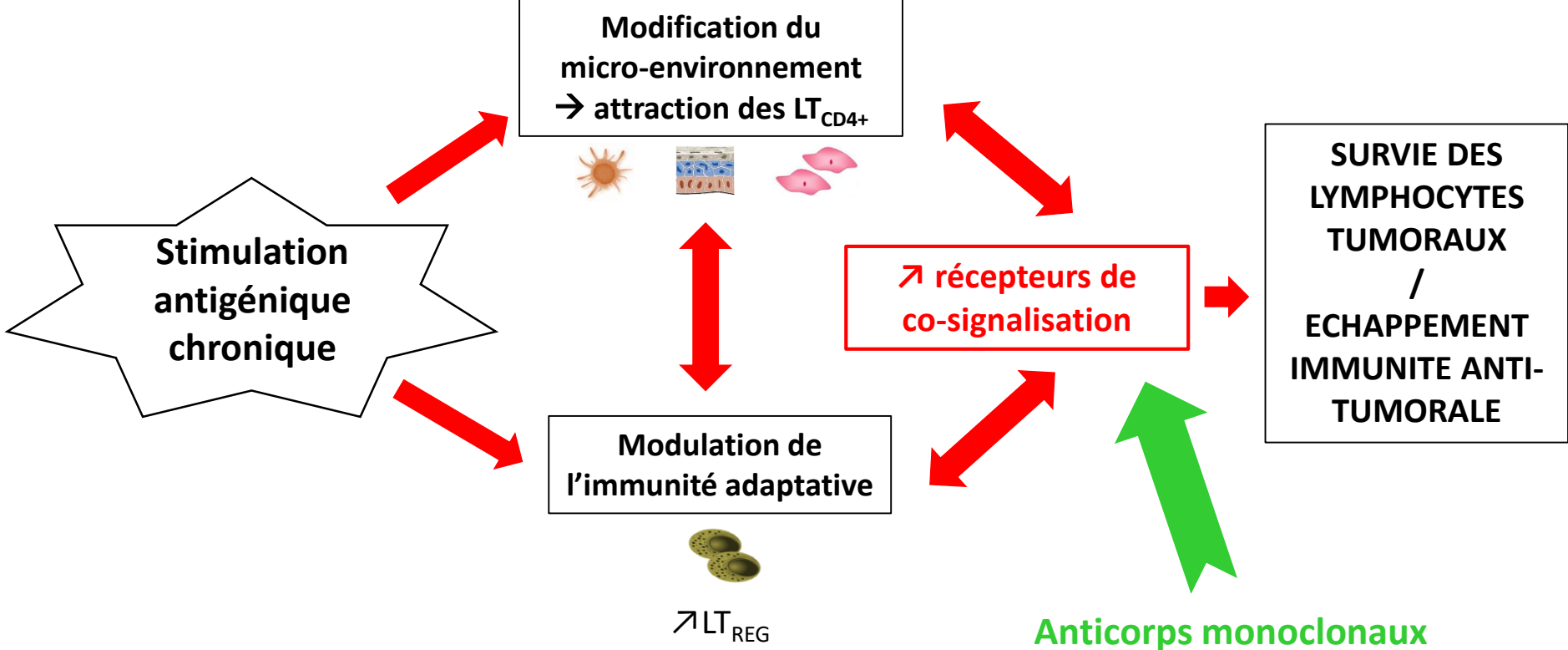


	Mycosis Fongoïde Stade I	Mycosis Fongoïde Stade II	Mycosis Fongoïde Stade III	Mycosis Fongoïde Stade IV Syndrome de Sézary (forme leucémique)
Aspect clinique				
Pronostic	Survie spécifique (10 ans) : 97%	Survie spécifique (10 ans) : 83%	Survie spécifique (10 ans) : 42 %	Survie spécifique (5 ans) : 24%

Altération de la qualité de vie

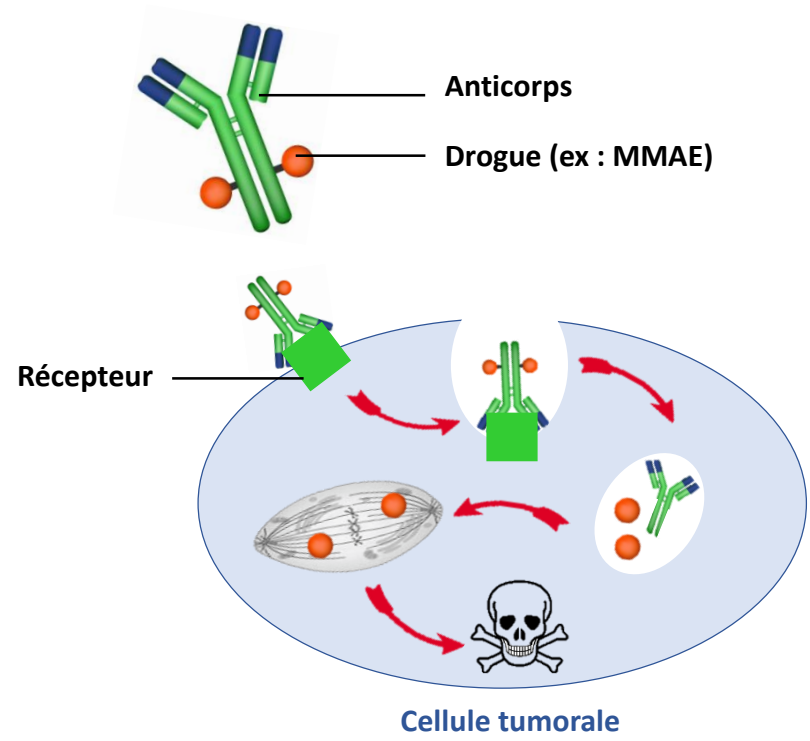
Décès (infections, envahissement médullaire)

Prolifération monoclonale localisée à la peau de lymphocytes T CD4+

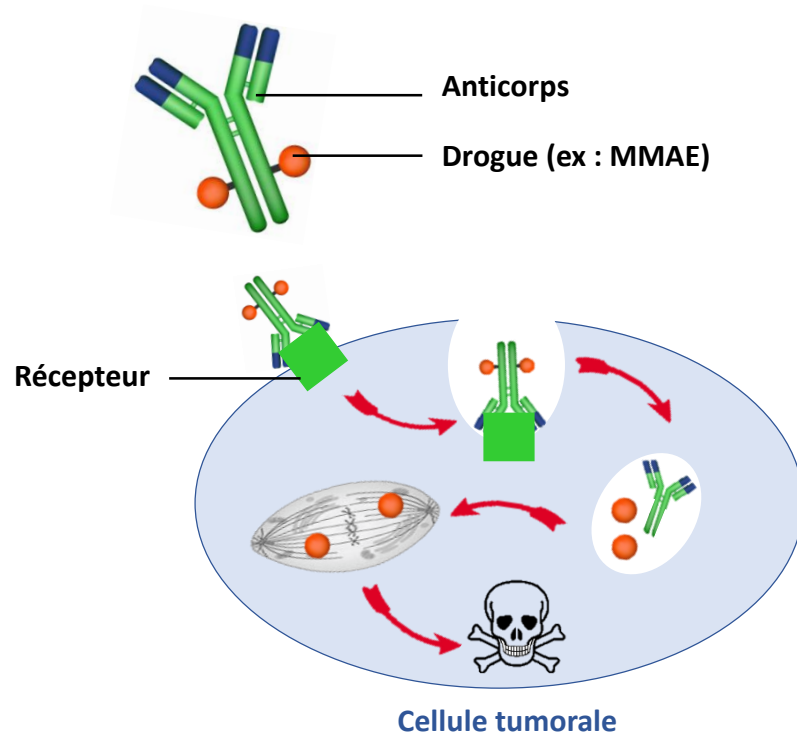


Les récepteurs de co-signalisation constitue une cible thérapeutique pour le traitement des lymphomes T cutanés

ADC
(Antibody Drug Conjugate)



ADC
(Antibody Drug Conjugate)



Brentuximab Vedotin :
ADC anti-CD30

Patients MF CD30+ :

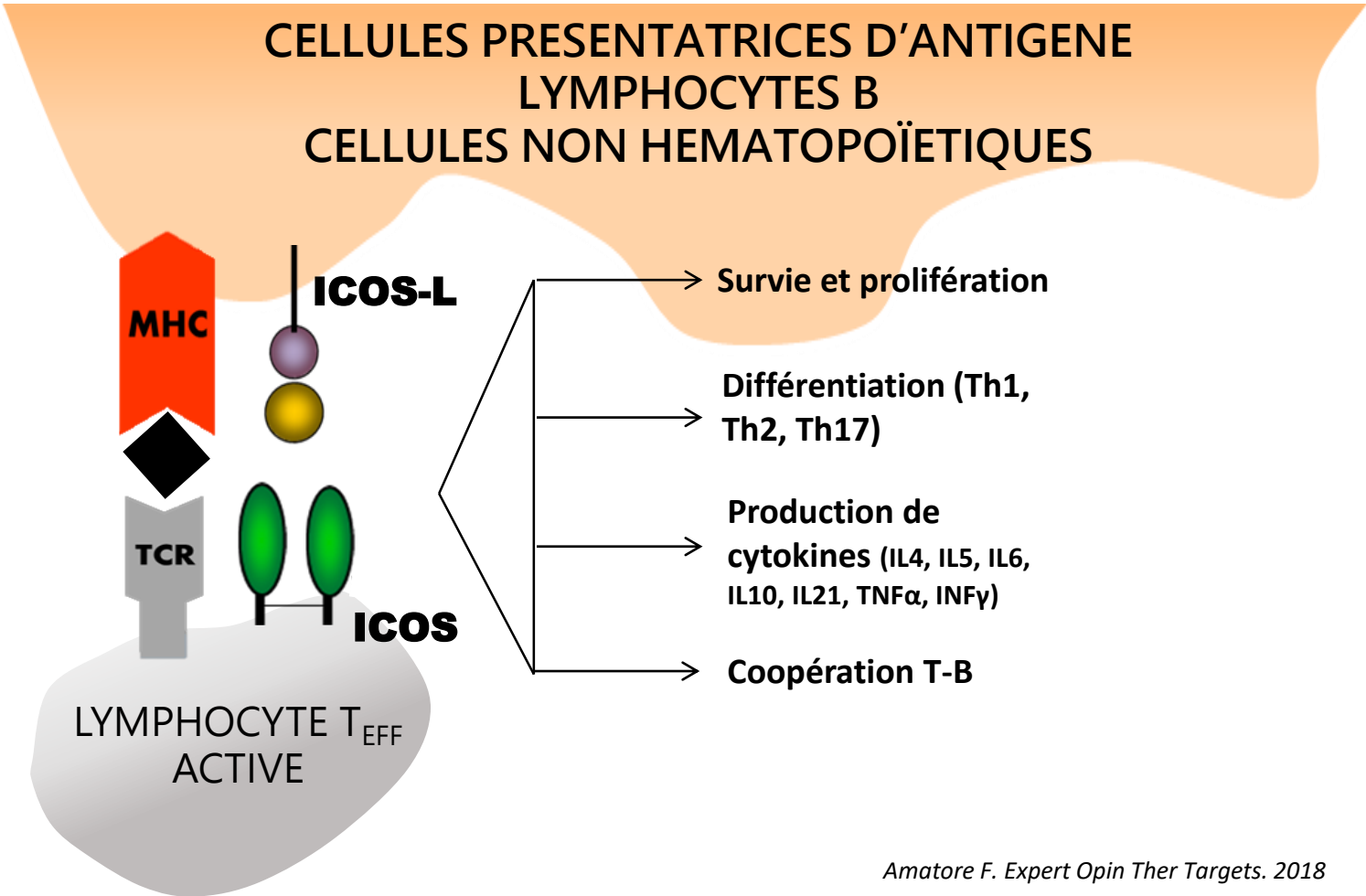
- Réponse globale > 4 mois : 50%
- Survie sans-progression : 9 mois
- Neuropathie périphérique : 45%

Syndrome de Sézary exclus de l'essai de phase III

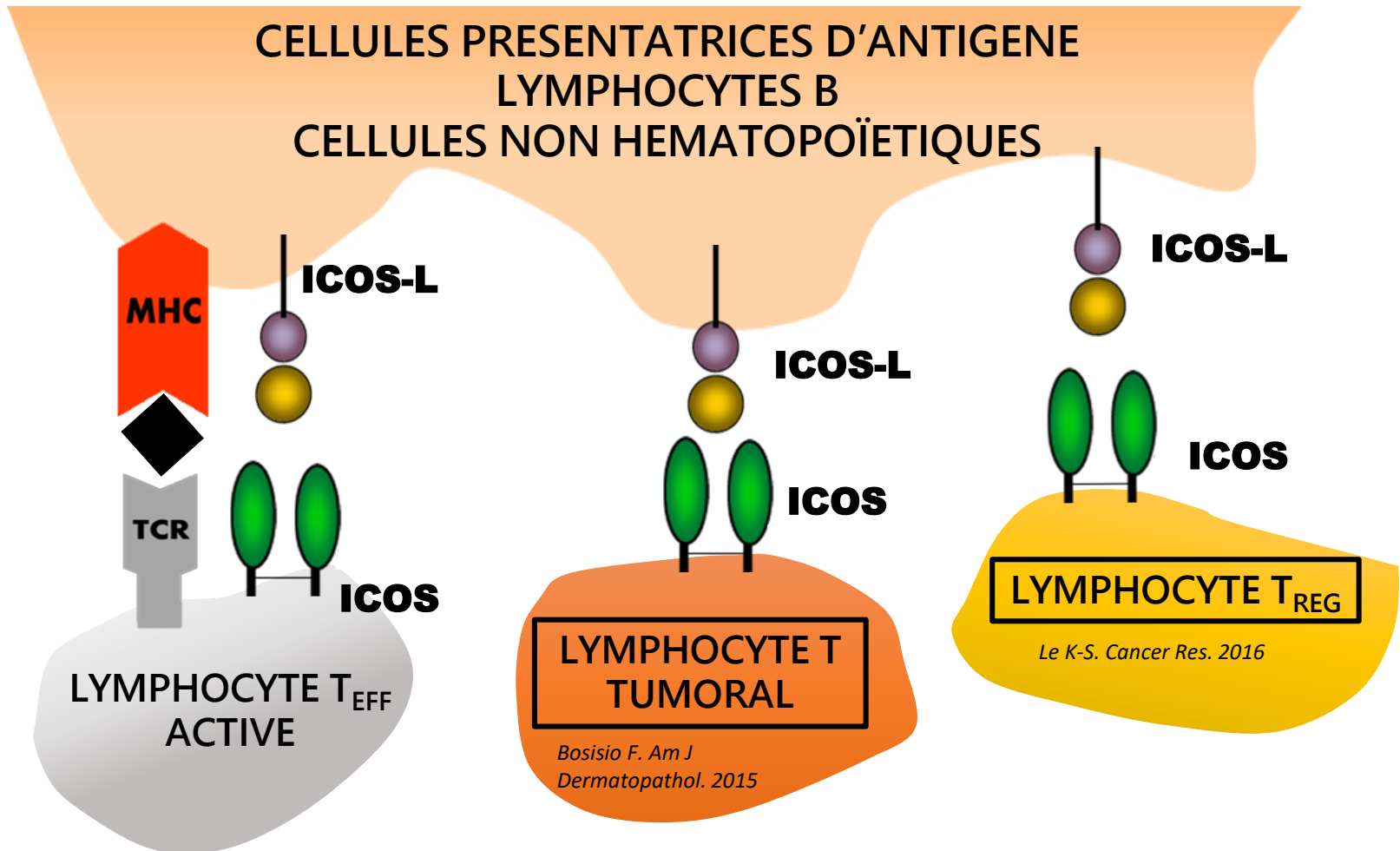
AMM européenne (12/2017) dans les lymphomes T cutanés CD30+

Importance cruciale de rechercher d'autres cibles thérapeutiques

ICOS est un récepteur de co-stimulation qui potentialise les fonctions cellulaires T nécessaires à une réponse immunitaire spécifique de l'antigène



ICOS est une cible de choix pour le traitement des lymphomes T cutanés car elle est exprimée à la fois par les cellules tumorales et par les T_{REG}



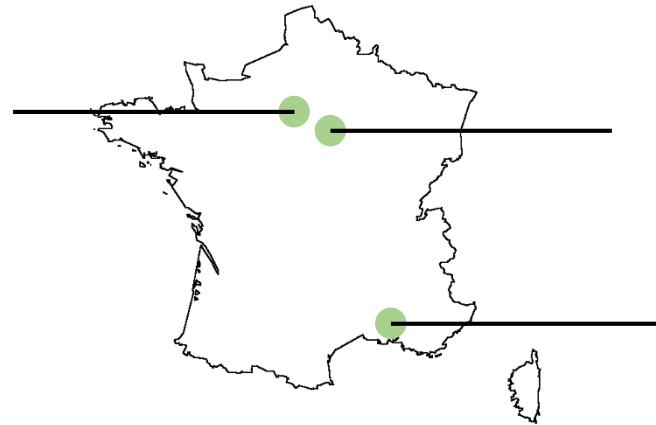
- 1 **Vérifier l'expression d'ICOS à la surface des cellules tumorales :**
 - **Dans la peau** des patients atteints de MF et de SS à différents stades de la maladie
 - **Dans le sang** des patients atteints de SS

- 2 **Evaluer l'efficacité d'un anticorps anti-ICOS de type ADC**
 - *in vitro* sur des lignées cellulaires de MF et de SS
 - *in vivo* sur des modèles de xénogreffes murines avec des lignées cellulaires et des PDX (Patients Derived Xenograft)

Etude de recherche fondamentale

- **Multicentrique**
- **Prospective**
- **Prélèvements de patients atteints de lymphome T cutané épidermotrope (MF et SS)**
- **Période d'inclusion : novembre 2017 à octobre 2018**

Service de dermatologie
Hôpital Saint-Louis, Paris
→ *Inclusion de patients*



Service d'anatomopathologie
Hôpital Henri-Mondor, Paris
→ *Inclusion de patients*
→ *Anatomopathologie*

CRCM, IPC, APHM Marseille
→ *Coordination*
→ *Inclusion de patients*
→ *Cytométrie*
→ *Tests fonctionnels*
→ *Expérimentations animales*

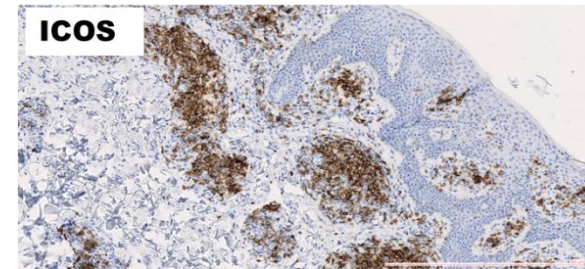
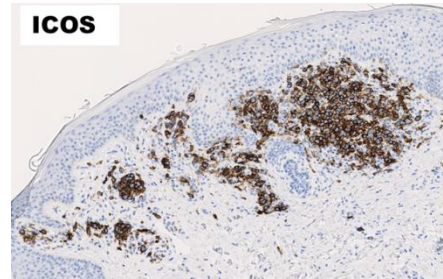
Avis favorable du Comité de Protection des Personnes de chaque centre (*local : ICOS-LYMPH-IPC2018003 du 03/04/2018*)

Avis favorable du Comité d'Ethique en expérimentation animale (*dossier 2018-071216263470*)

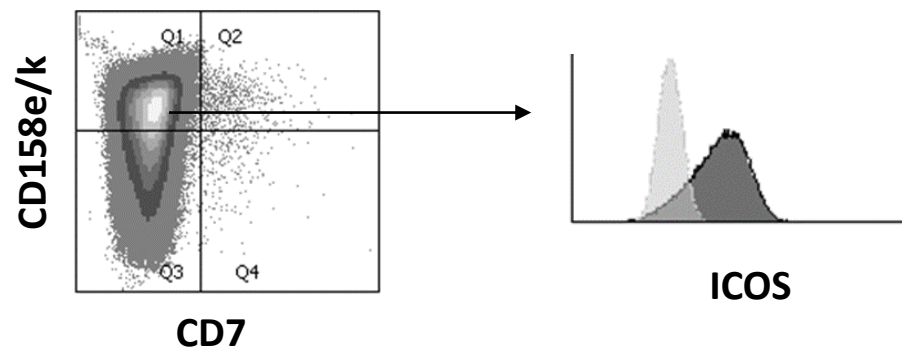
Financement : Association de Recherche contre le Cancer (ARC) ; Aix-Marseille Université (AMU)

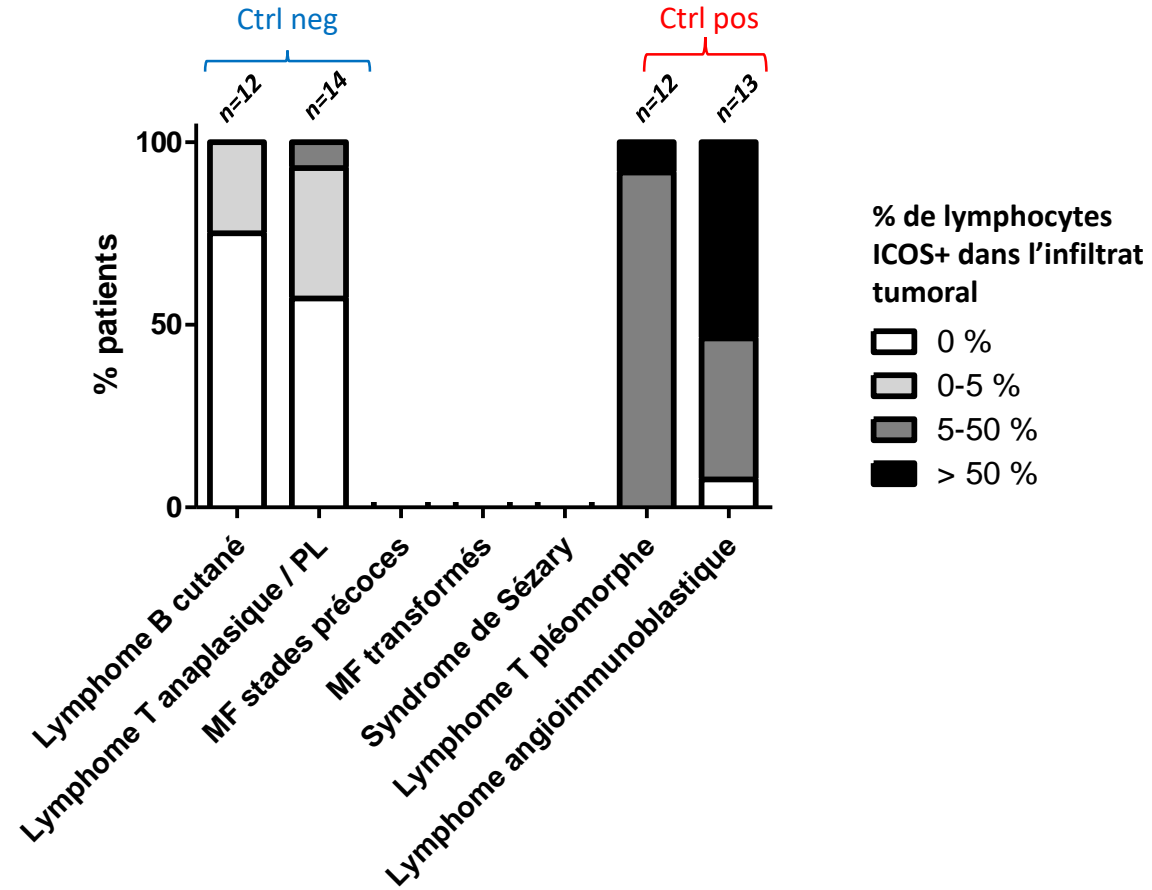
1ere partie :
Déterminer l'expression d'ICOS

➔ SUR LA PEAU : **Immunohistochimie**
Phénotypage des cellules tumorales : CD3+, CD4+, CD8- (CD7+/- CD26+/-)

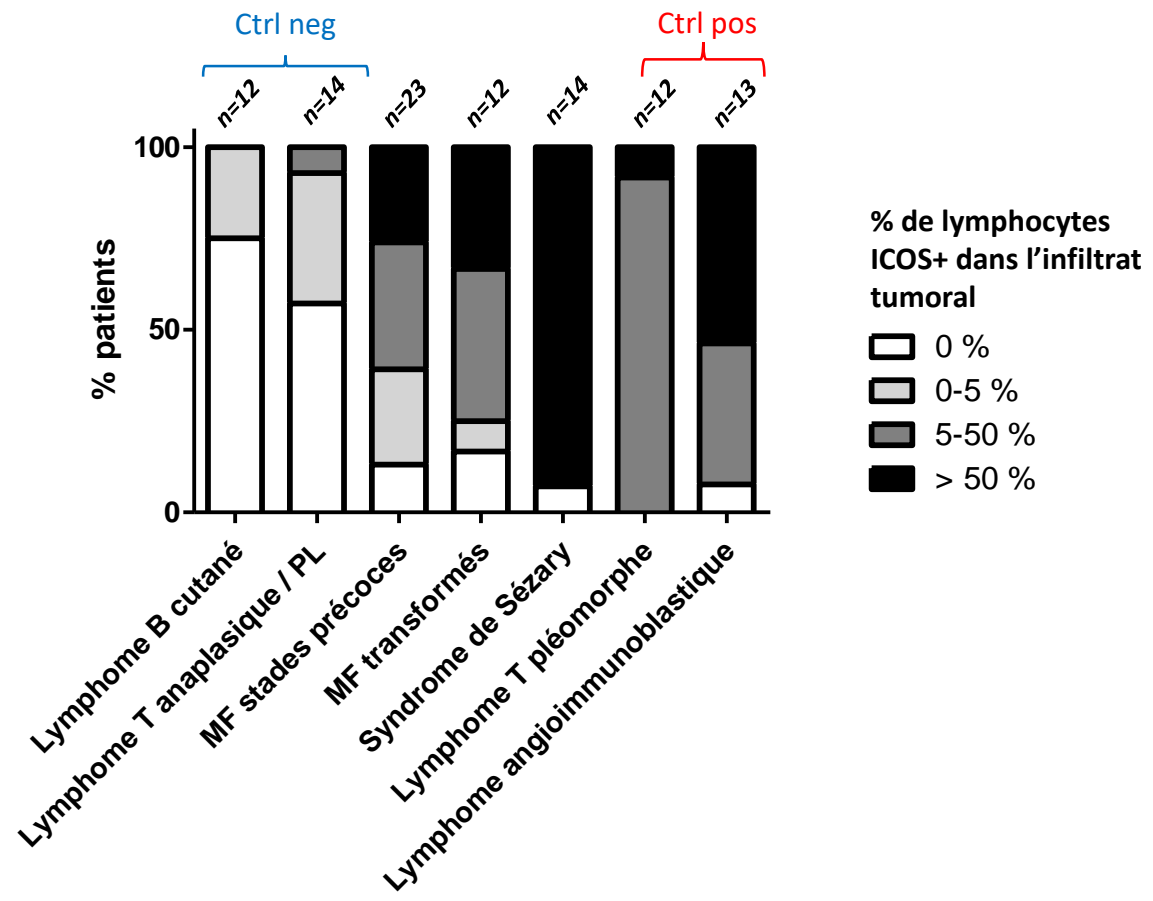


➔ DANS LE SANG : **Cytométrie en flux**
Phénotypage des cellules tumorales : CD4+, CD158k+/-, CD7+/-, CD26+/-

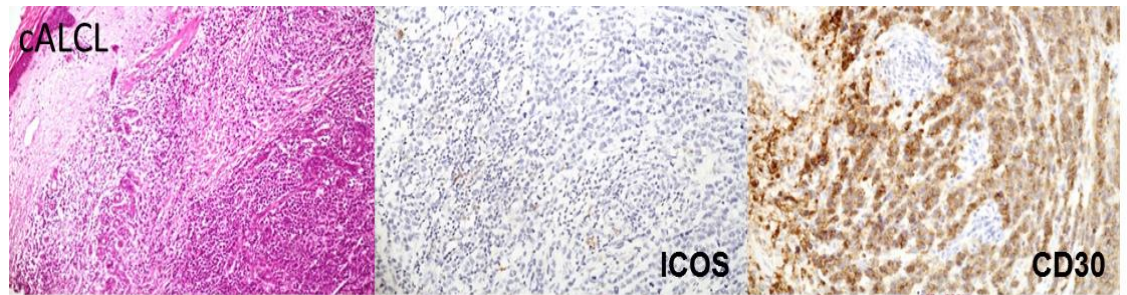
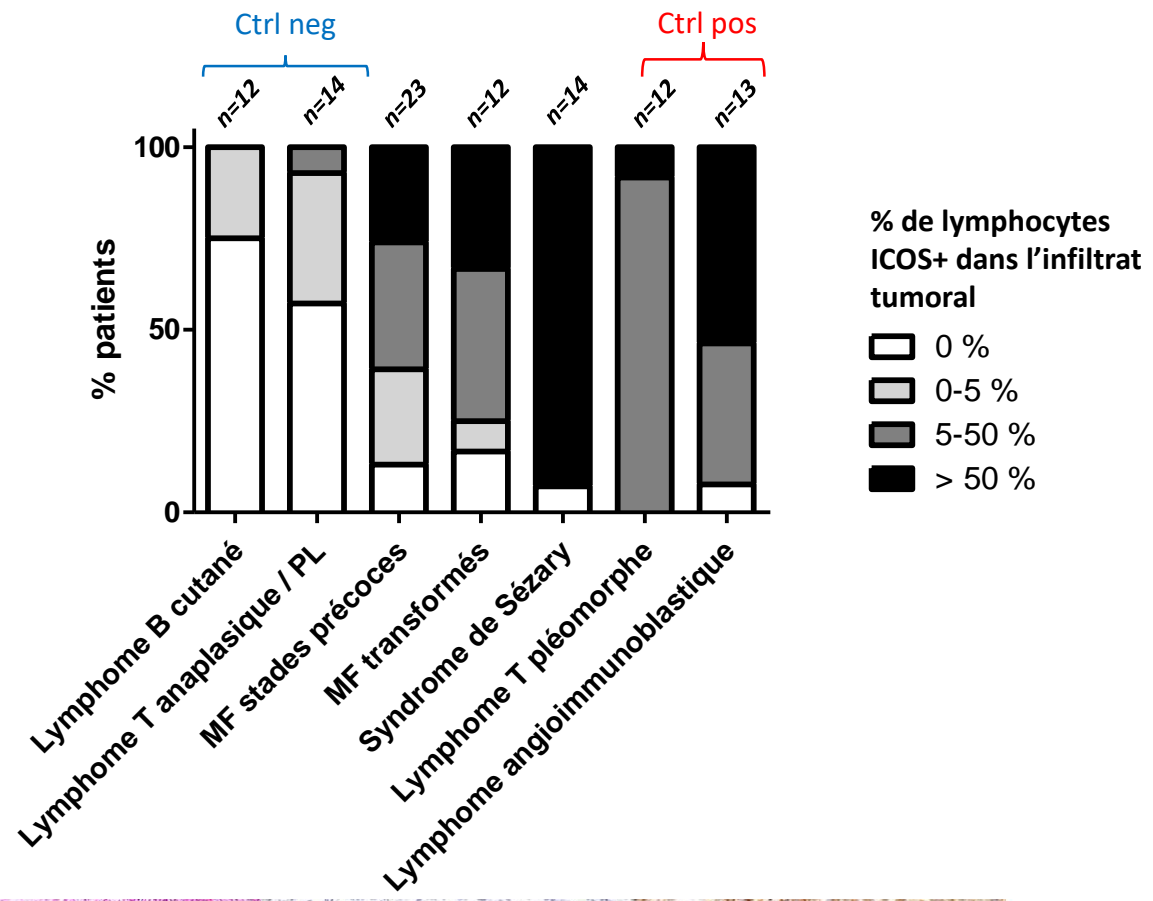




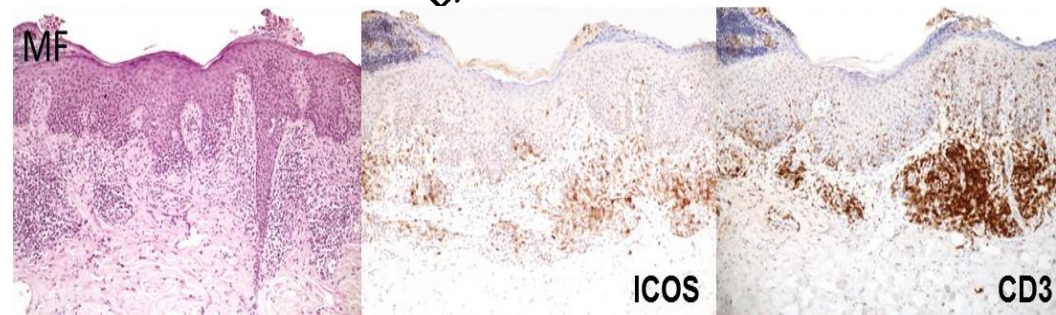
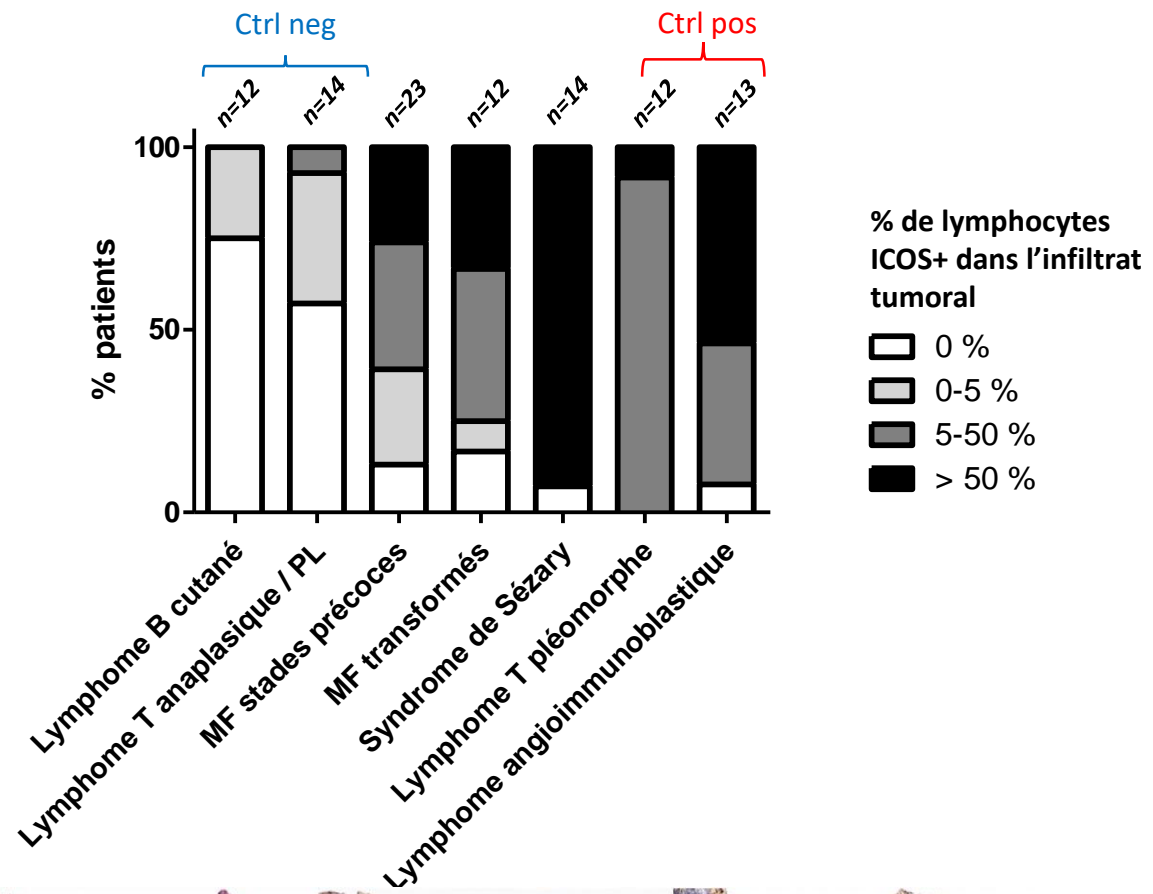
L'expression d'ICOS est plus importante dans les MF de haut grade que dans les MF de bas grade
 ICOS est fortement exprimé par les cellules de Sézary



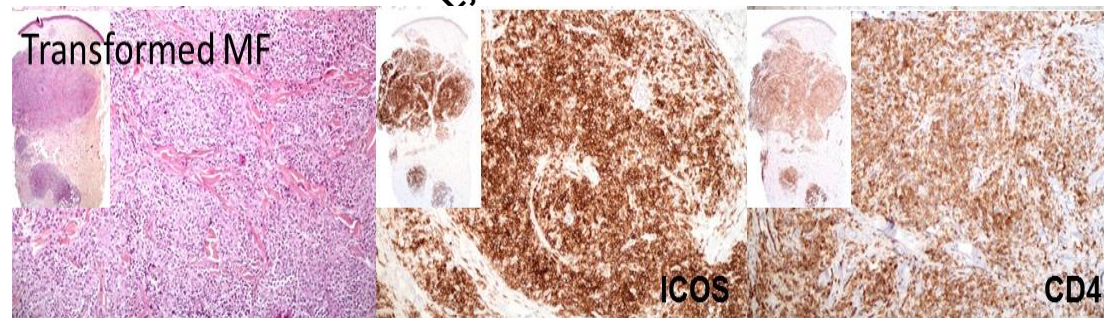
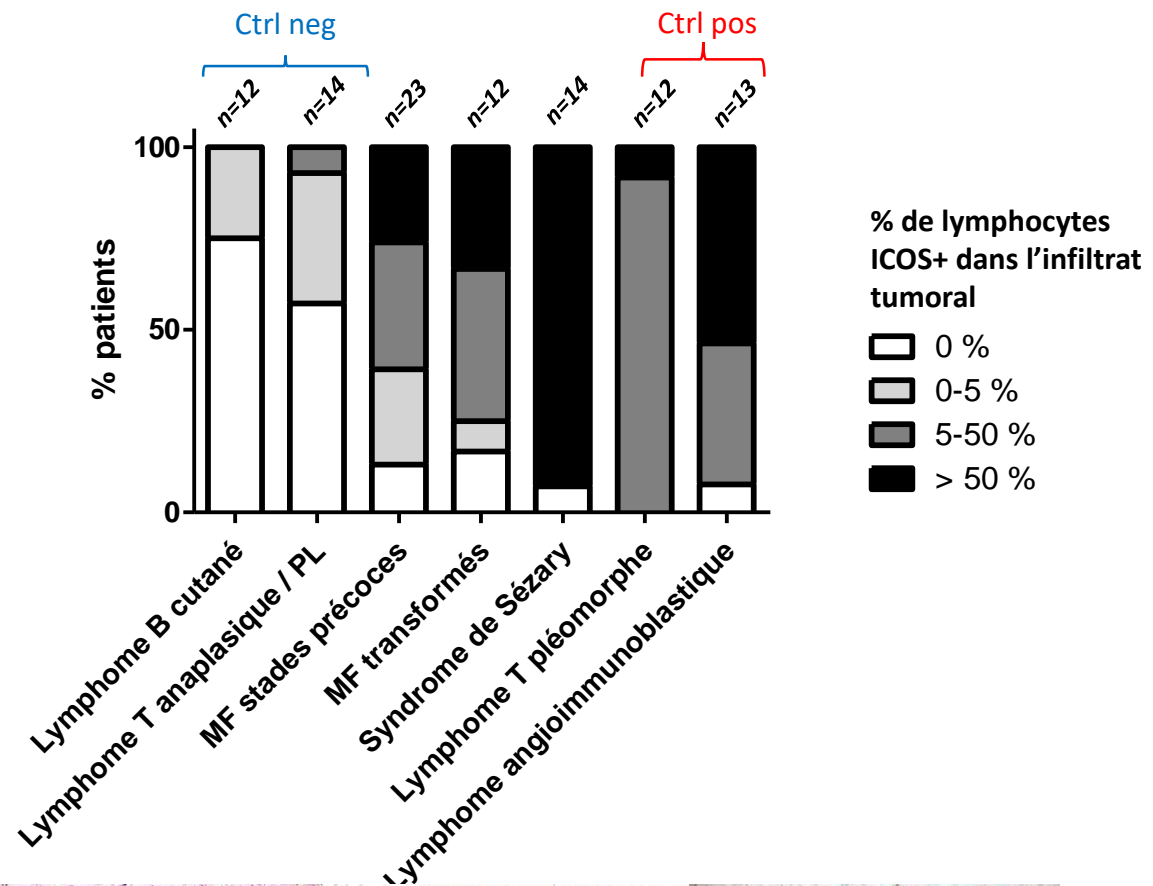
L'expression d'ICOS est plus importante dans les MF de haut grade que dans les MF de bas grade
ICOS est fortement exprimé par les cellules de Sézary



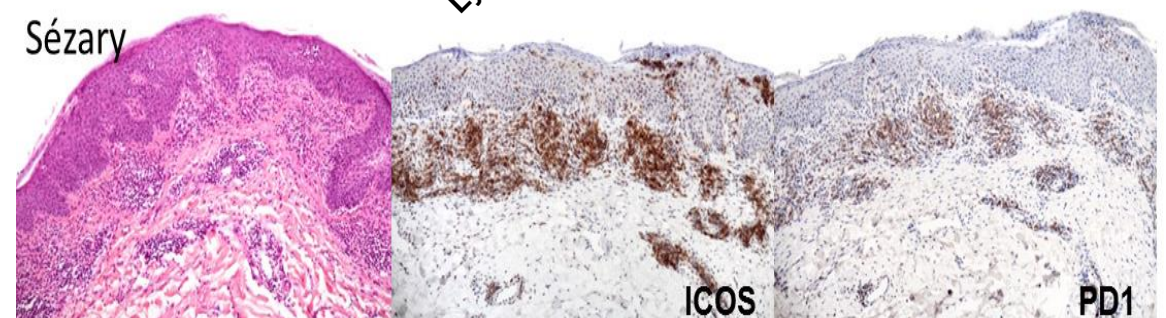
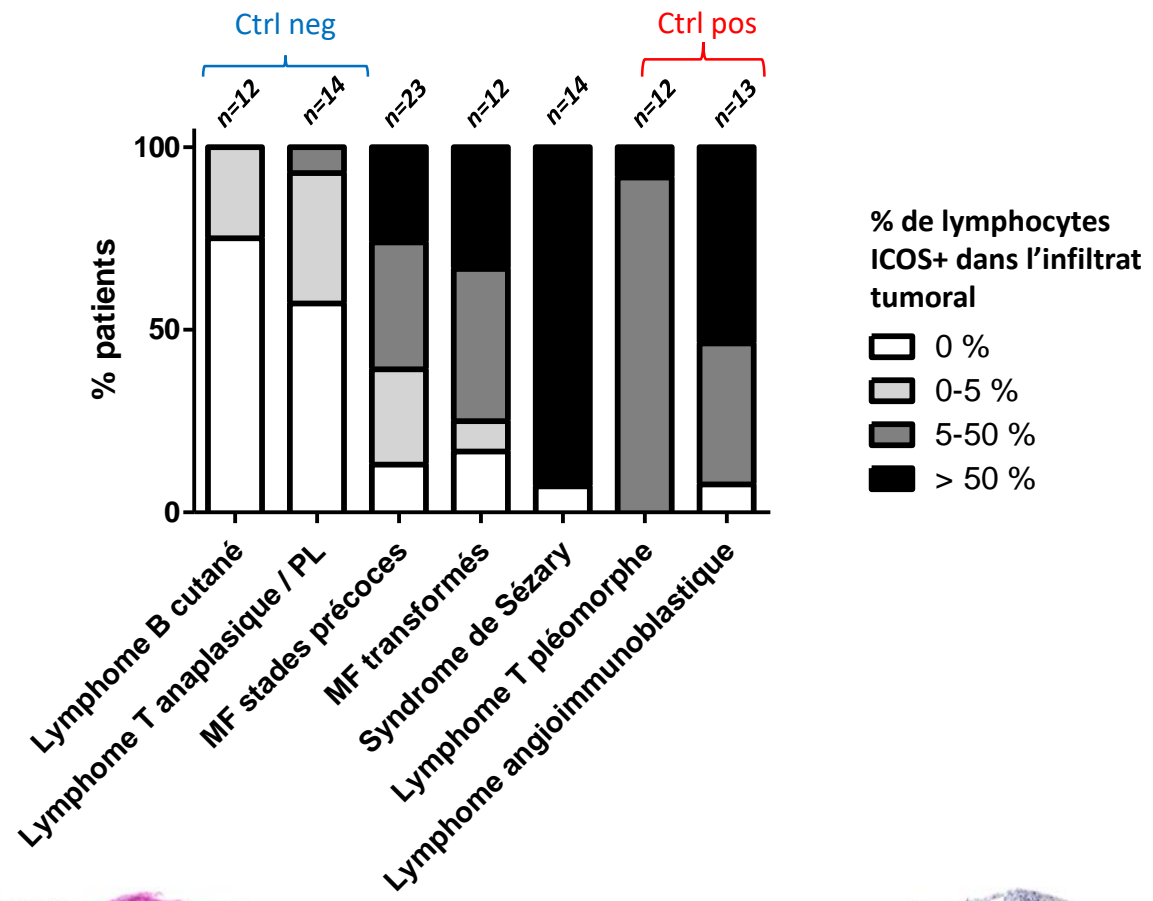
L'expression d'ICOS est plus importante dans les MF de haut grade que dans les MF de bas grade
 ICOS est fortement exprimé par les cellules de Sézary



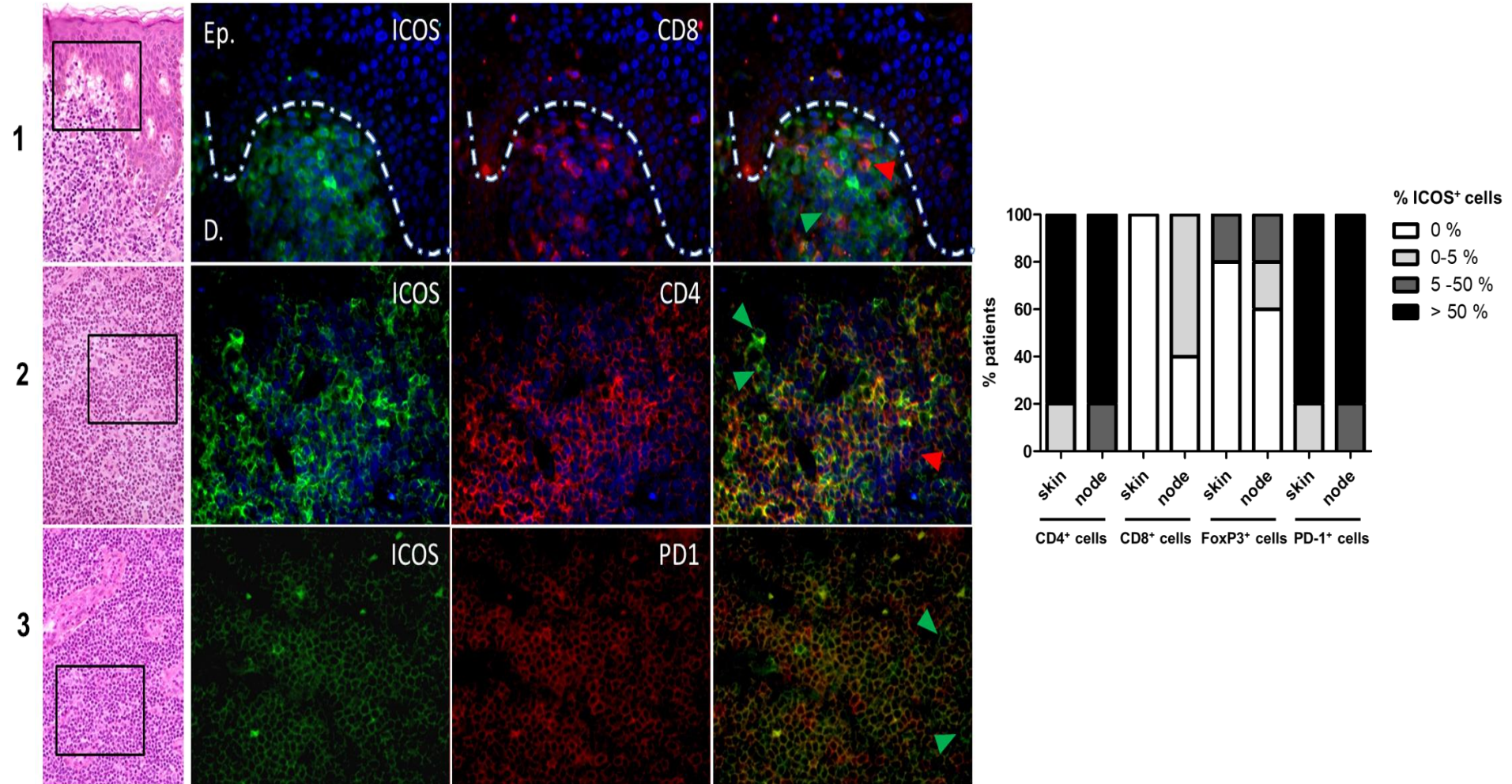
L'expression d'ICOS est plus importante dans les MF de haut grade que dans les MF de bas grade
 ICOS est fortement exprimé par les cellules de Sézary



L'expression d'ICOS est plus importante dans les MF de haut grade que dans les MF de bas grade
 ICOS est fortement exprimé par les cellules de Sézary

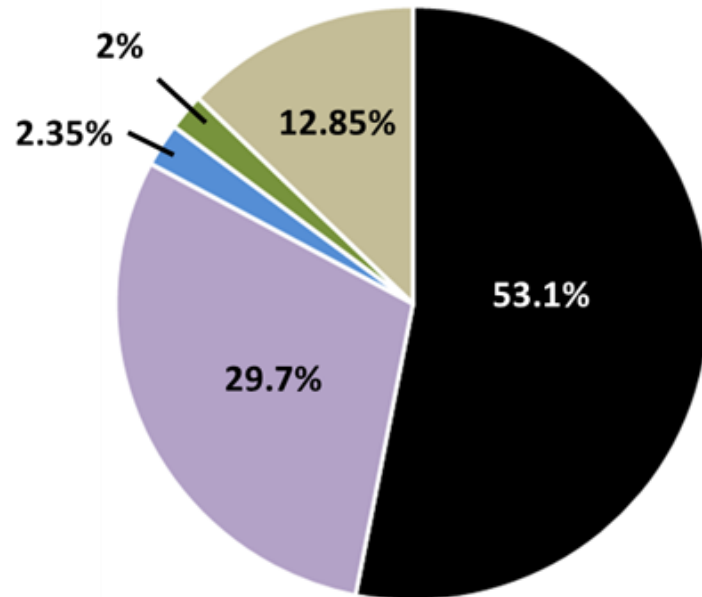


L'expression d'ICOS dans la peau et les ganglions de patients atteints de SS avec atteinte ganglionnaire est restreinte aux lymphocytes T CD4⁺ tumoraux

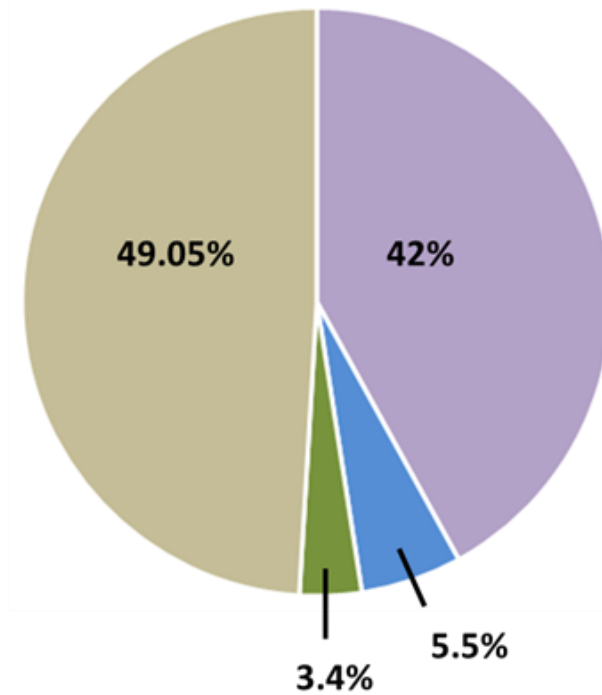


Quantification des populations lymphocytaires en cytométrie en flux

13 patients :



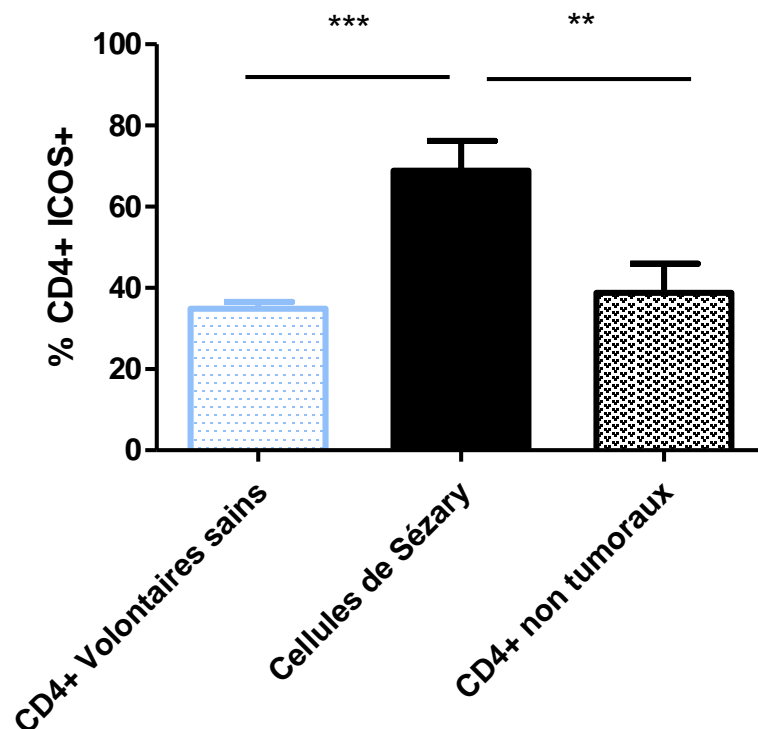
12 volontaires sains :



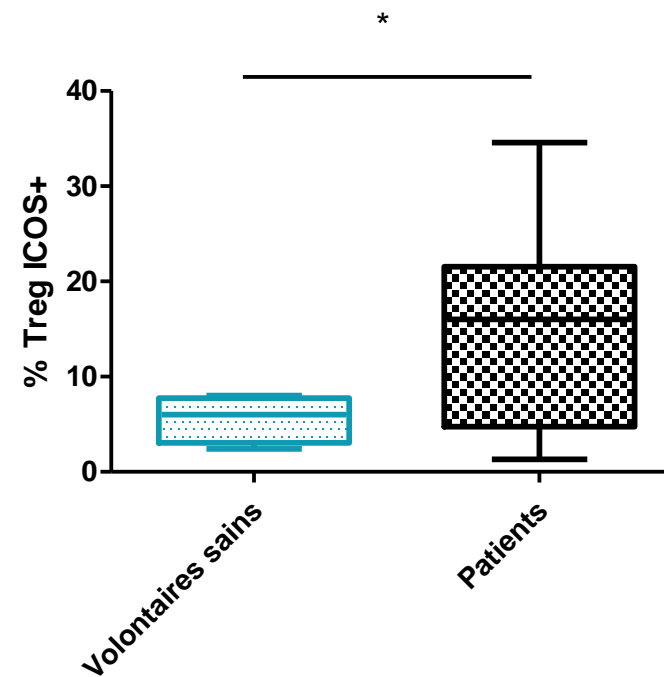
- CD4 tumoraux (CD4+, CD158k+, CD7- ou CD26-)
- CD4 sains
- Lymphocytes NK
- Lymphocytes T_{REG}
- Autres lymphocytes (lymphocytes B et lymphocytes T CD8+)

Evaluation de l'expression d'ICOS :

Par les cellules tumorales :



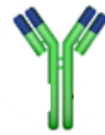
Par les Tregs:



ICOS est largement exprimé par les cellules tumorales circulantes de patients atteints de Sézary

**2ème partie :
TESTS FONCTIONNELS**

ADC anti-ICOS



Génération d'anticorps murins anti-ICOS dans notre unité



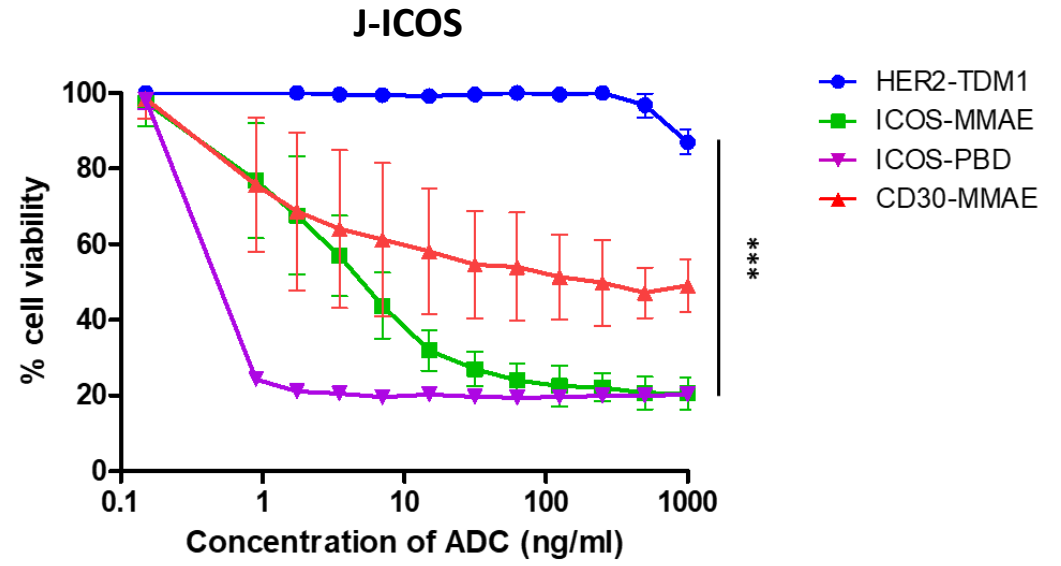
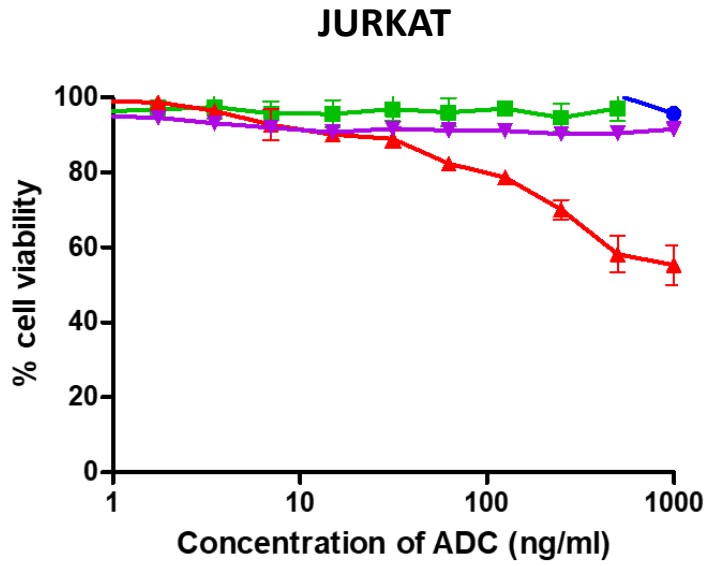
Couplage d'un anticorps anti-ICOS à :
- MMAE (= idem Brentuximab)
- Pyrrolobenzodiazepine (PBD)

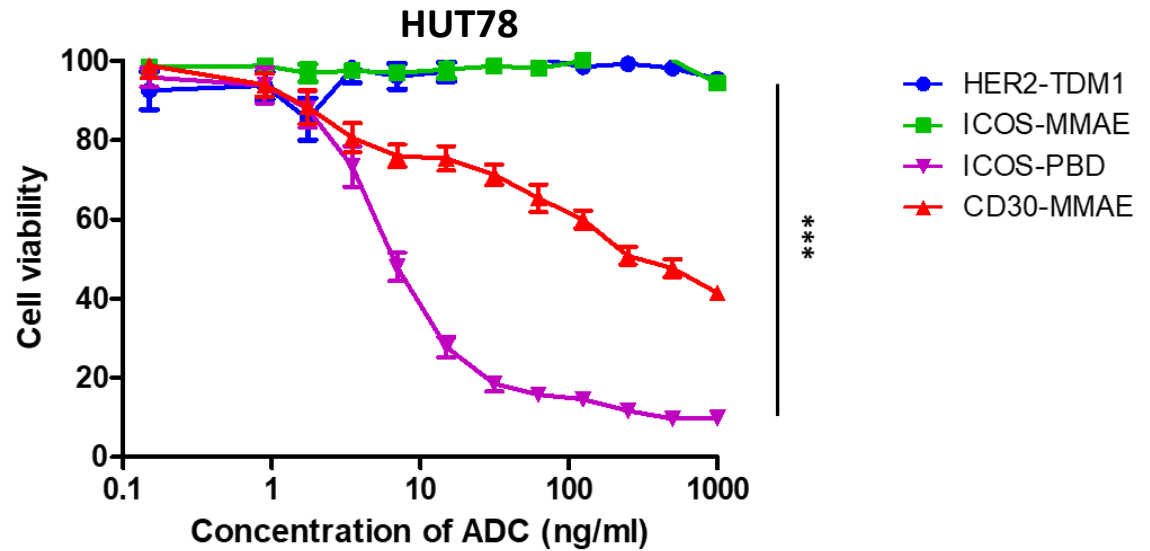
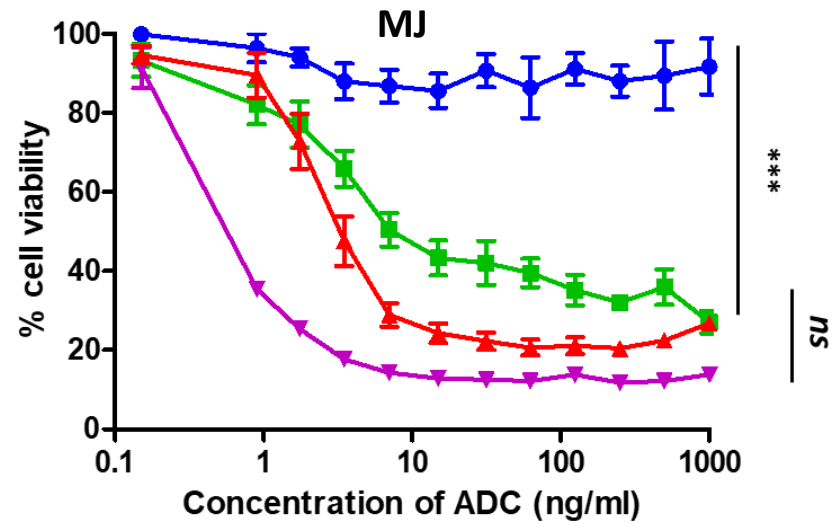
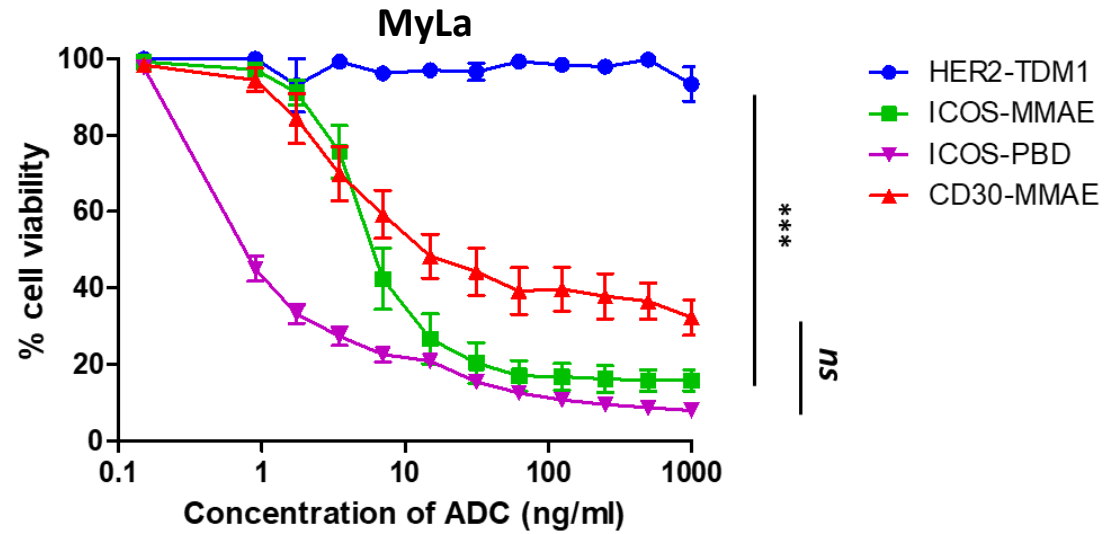
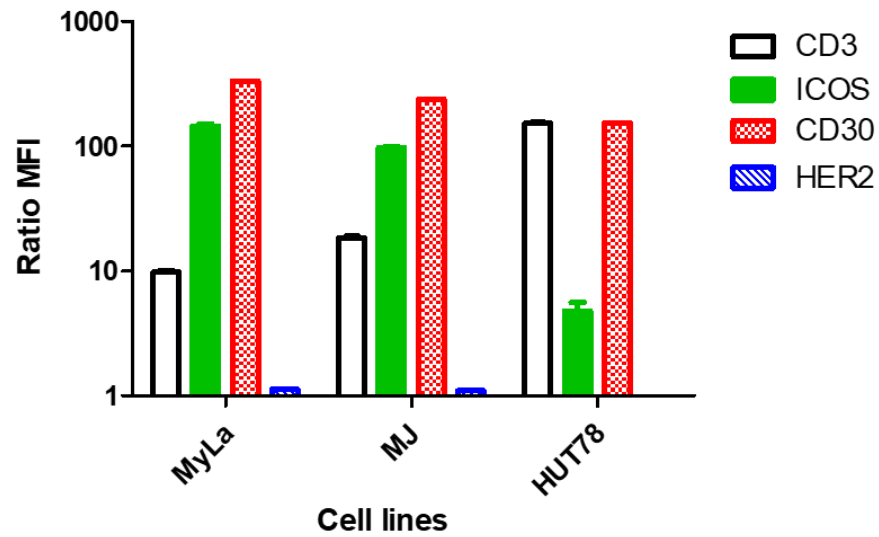


Lignées cellulaires MF et SS exprimant ICOS



Détection de la mort cellulaire





Evaluation pré-clinique avec un modèle de xénogreffe murine

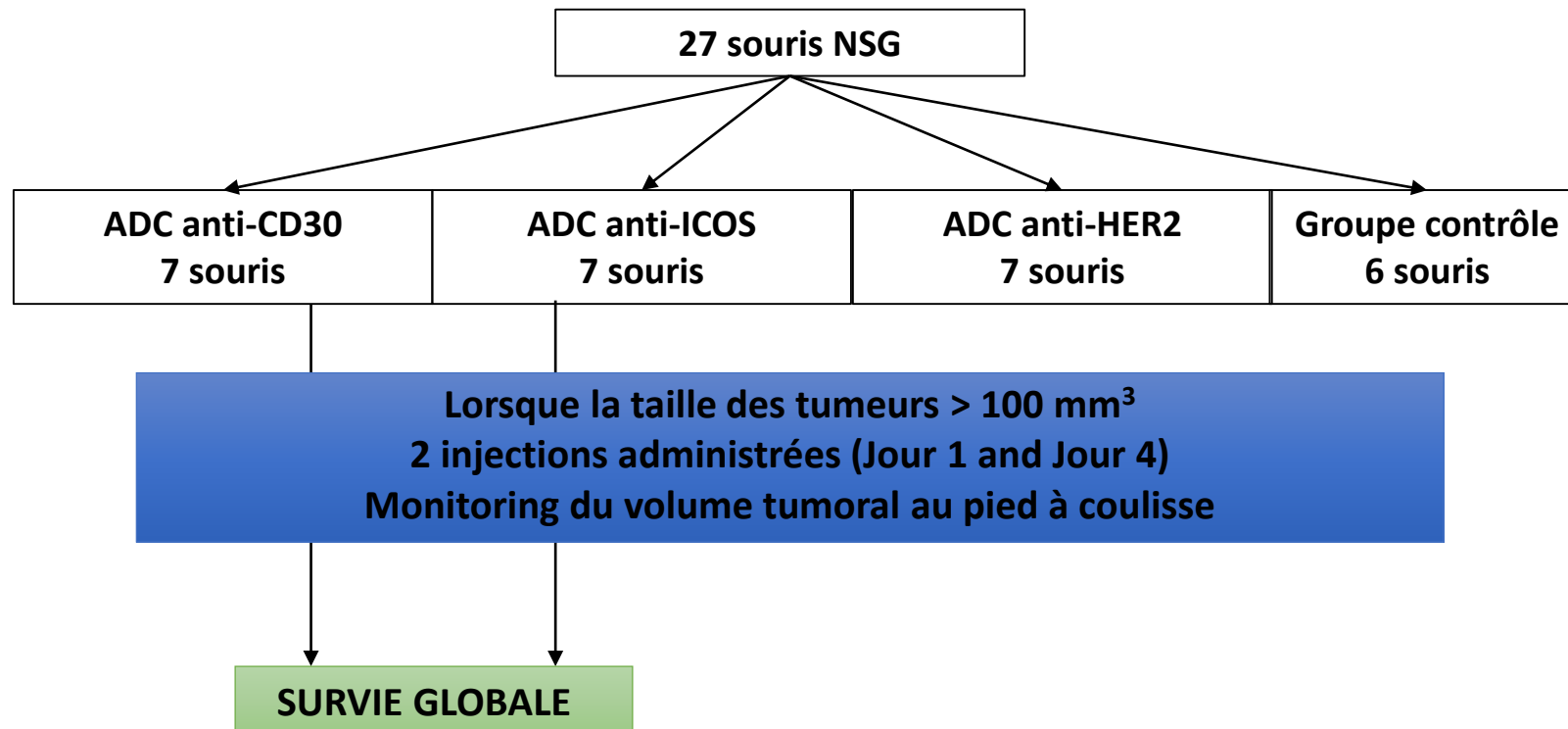
→ Lignée MyLa

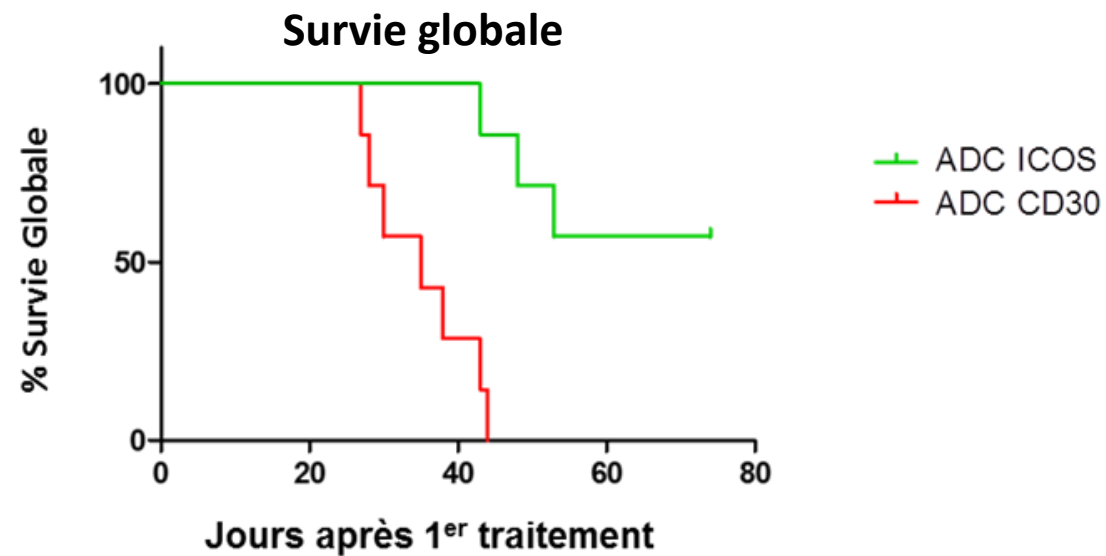
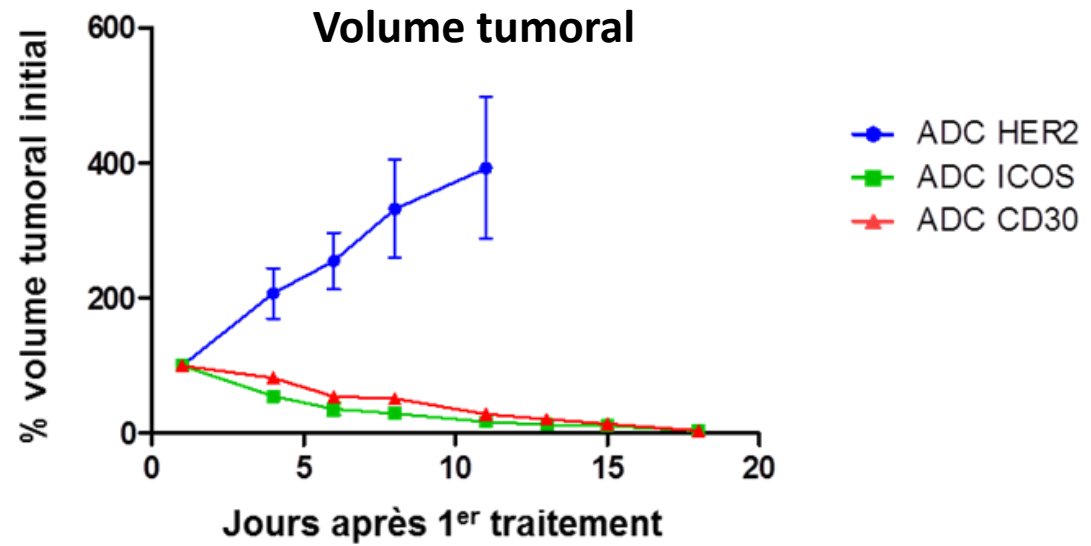
→ PDX de Sézary

→ PDX d'autre lymphome ICOS+

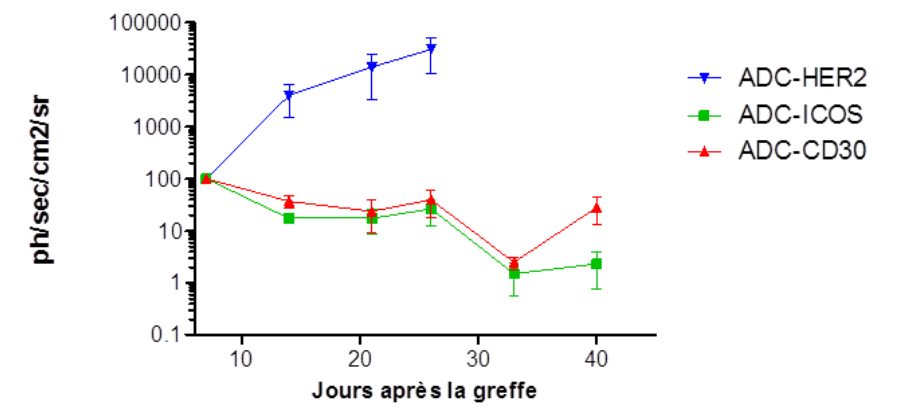
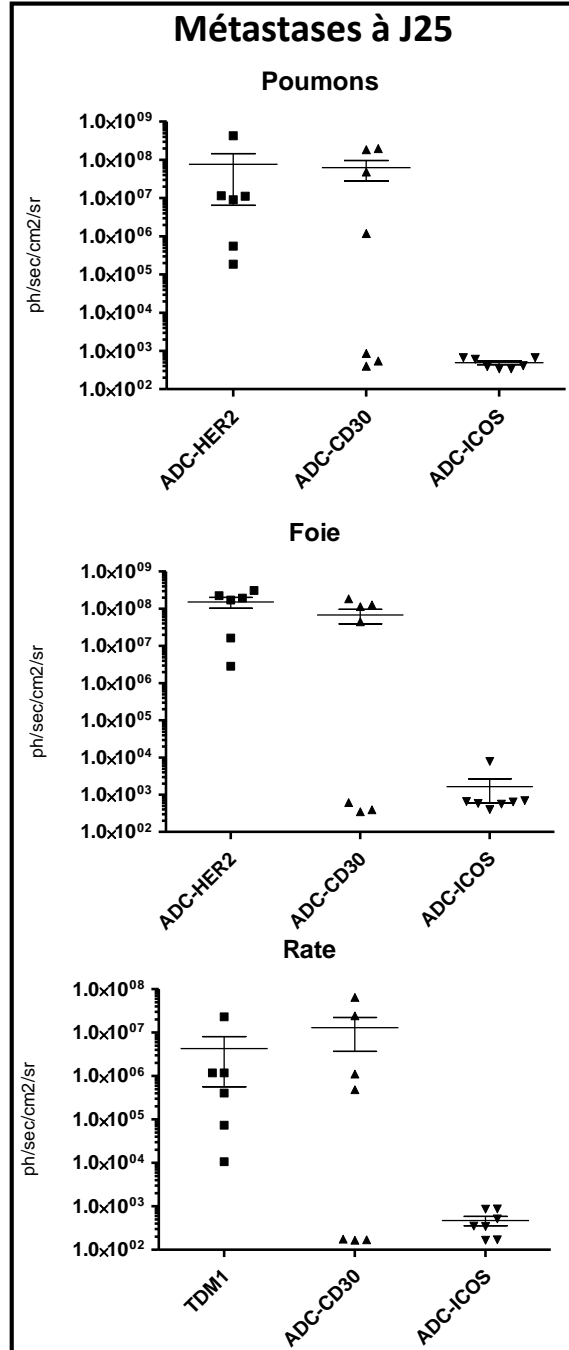
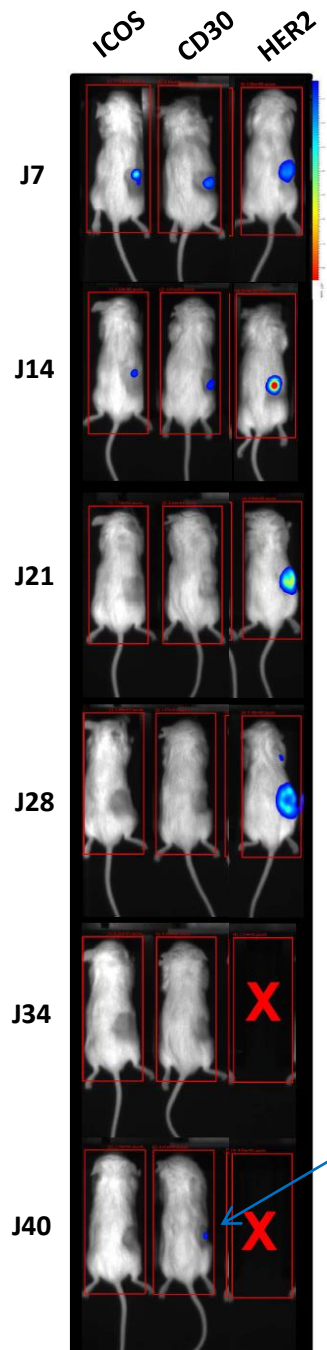


Souris NSG

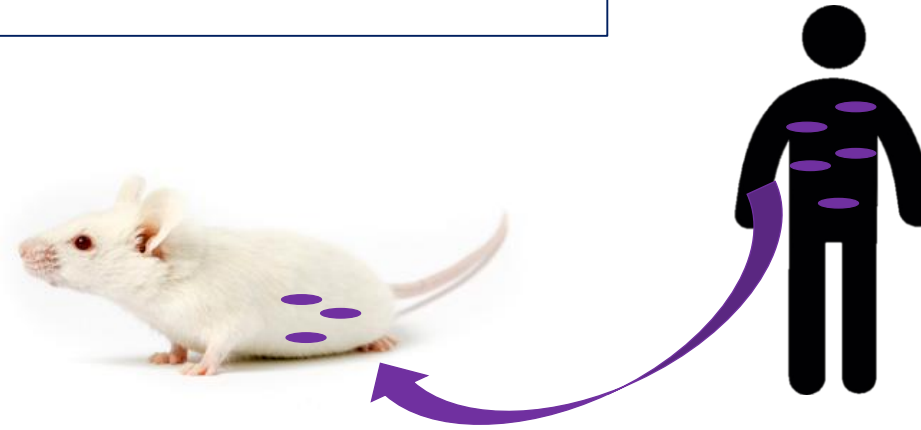




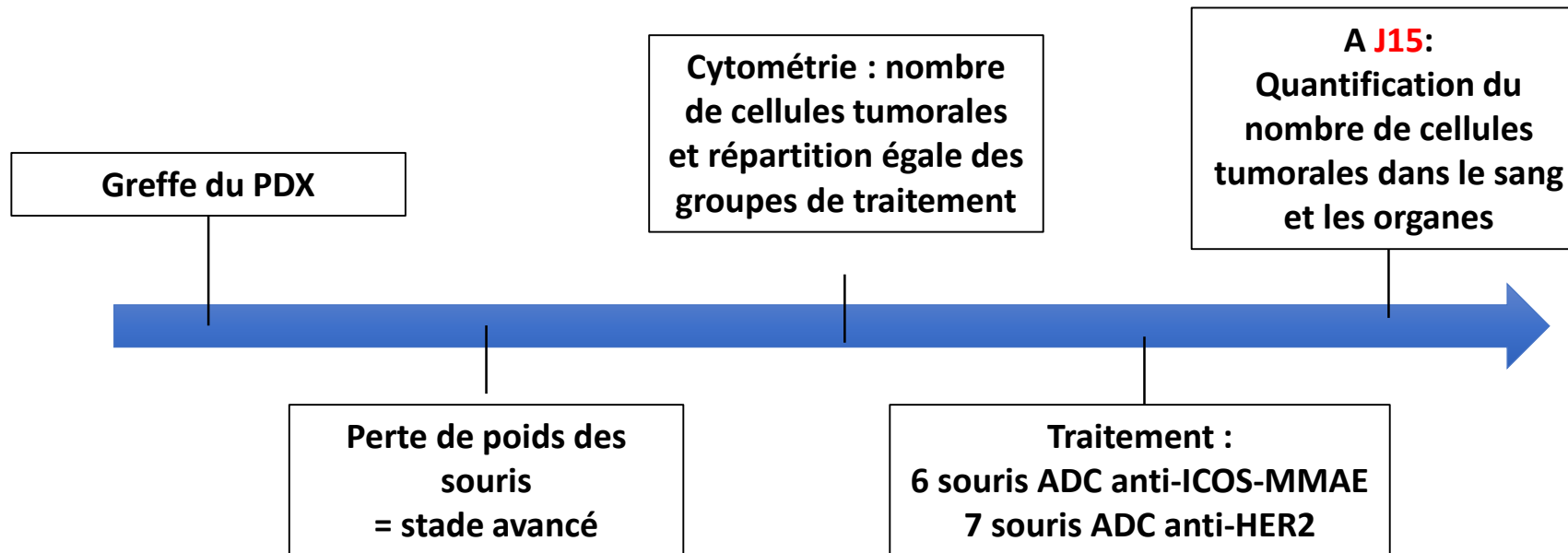
***In vivo*, l'ADC anti-ICOS permet une réduction du volume tumoral. L'ADC anti-ICOS est supérieur au Brentuximab en termes de survie globale**



L' ADC anti-ICOS est-il efficace sur PDX de Sézary à « un stade avancé » ?



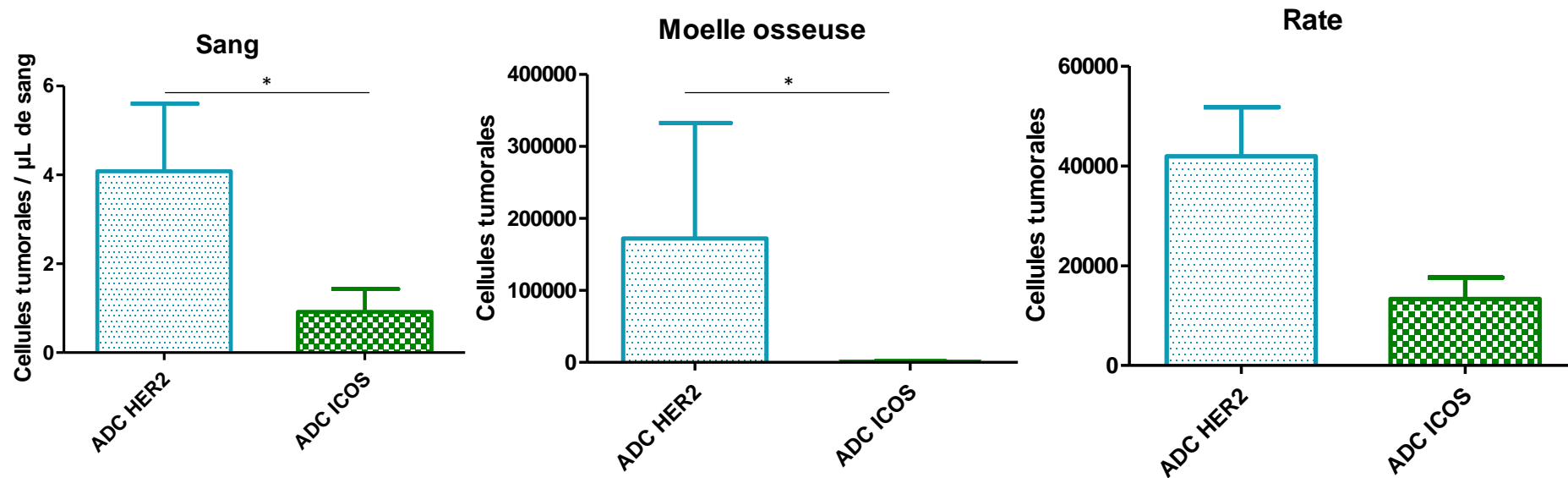
PDX de Sézary



L' ADC anti-ICOS est-il efficace sur PDX de Sézary à « un stade avancé » ?

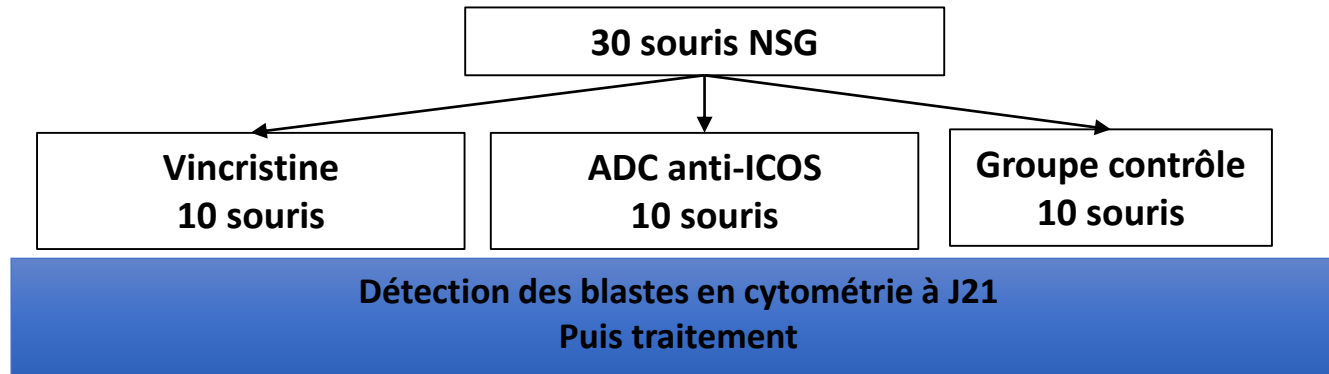


A J15:
Quantification du nombre de cellules tumorales dans le sang et les organes



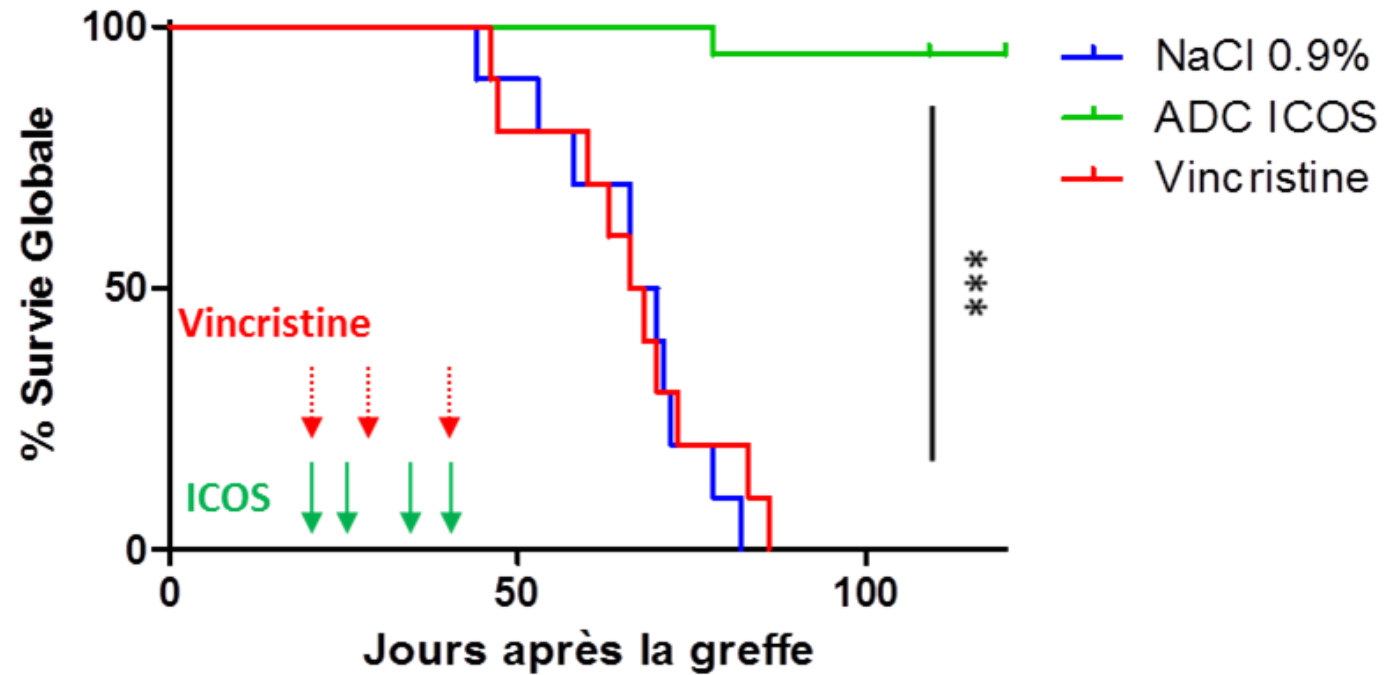


**PDX de lymphome angio-immunoblastique
ICOS+**





PDX de lymphome angio-immunoblastique
ICOS+



Discussion

- 1 ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?

Discussion

1 ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?



MF transformé ICOS+



LT anaplasique ICOS-

Discussion

- ① ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?



Sézary ?



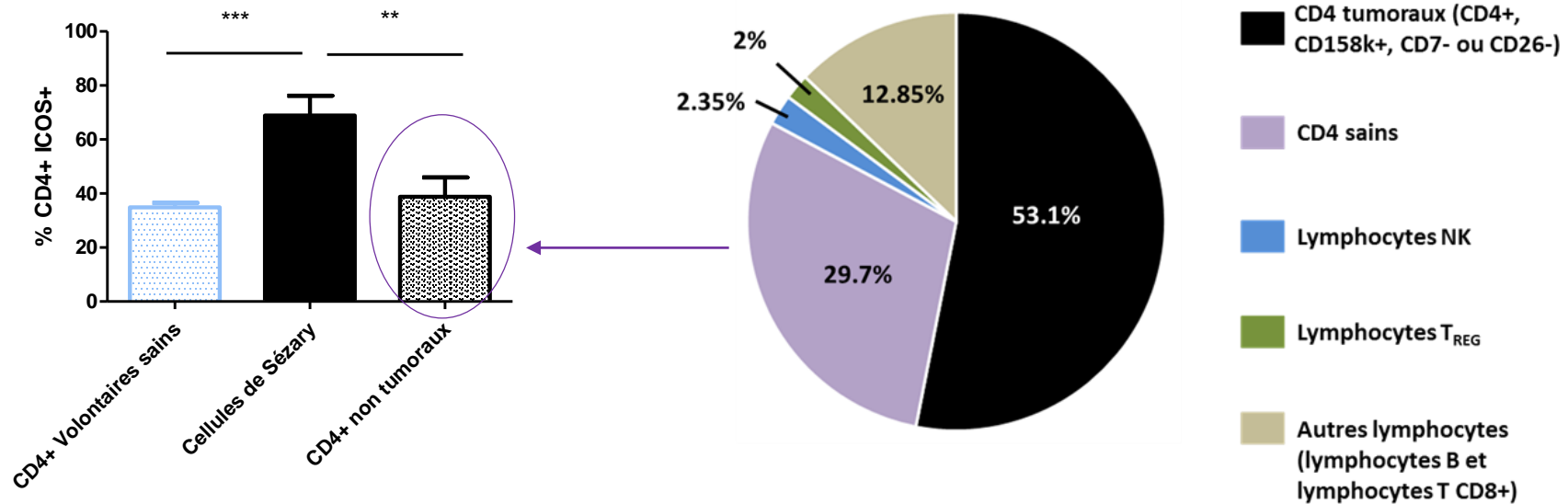
Toxidermie ?



Discussion

1 ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?

2 L'anti-ICOS induirait une déplétion d'environ 30-40% des lymphocytes non tumoraux



Discussion

- 1** ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?
- 2** L'anti-ICOS induirait une déplétion d'environ 30-40% des lymphocytes non tumoraux
- 3** ADC : efficacité rapide mais toxicité liée à la drogue => rémission avant allogreffe ou pour une situation clinique difficile
ADCC : efficacité retardée mais peu de toxicité cumulée => traitement d'entretien (ex: rituximab dans les lymphomes B)

Discussion

- 1** ICOS : nouveau marqueur diagnostique de lymphome T cutané ?
- 2** L'anti-ICOS induirait une déplétion d'environ 30-40% des lymphocytes non tumoraux
- 3** ADC : efficacité rapide mais toxicité liée à la drogue => rémission avant allogreffe ou pour une situation clinique difficile
ADCC : efficacité retardée mais peu de toxicité cumulée => traitement d'entretien (ex: rituximab dans les lymphomes B)
- 4** Efficacité applicable à d'autres types de lymphomes T exprimant ICOS

Conclusion

- 1** Il existe un besoin important de développer l'immunothérapie dans les lymphomes T cutanés
- 2** ICOS est une bonne cible pour éliminer à la fois les cellules tumorales et les lymphocytes Treg
- 3** Excellent potentiel anti-tumoral des ADC anti-ICOS