

Campagne de recrutement 2020

Titre du projet de Thèse

Identification des mécanismes d'action de la 5-azacytidine dans les lymphomes T angioimmunoblastiques et développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques

Directeur de thèse (Responsable scientifique encadrant l'allocataire)

Nom et prénom : Philippe GAULARD

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) : Ortonne, NFL

Adresse postale de l'équipe d'accueil : 51 av M^{al} de Lattre de Tassigny 94010 Créteil

Téléphone : 01 49 81 27 43

E-mail : philippe.gaulard@aphp.fr

Co-Directeur de thèse ou Co-Encadrant de thèse sans HDR

Nom et prénom : François LEMONNIER

Equipe d'accueil doctorale à l'ED SVS (EAD de rattachement) : Ortonne, NFL

Adresse postale de l'équipe d'accueil : 51 av M^{al} de Lattre de Tassigny 94010 Créteil

Téléphone : 07 70 03 75 36

E-mail : francois.lemonnier@aphp.fr

Unité / laboratoire d'accueil

Intitulé de l'unité/laboratoire : IMRB/ equipe Ortonne, (Neurofibromatosis et Lymphoma Oncogenesis (NFL))

Nom du Directeur de l'unité / laboratoire d'accueil : BOCZKOWSKI/ORTONNE

Contexte scientifique du projet et objectifs (0,5 page maximum)

Arial 11, interligne simple

Le lymphome T angioimmunoblastique (LTAI), le plus fréquent des lymphomes T en Occident, a un pronostic sombre et peu de progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années. Des mutations affectant l'épigénétique sont extrêmement fréquentes, les mutations de *TET2* étant retrouvées chez 80% des patients. La 5-azacytidine, un agent hypométhylant, a donné des résultats prometteurs, et un essai de phase 3 est en cours pour évaluer l'efficacité de la 5-azacytidine dans les LTAI en rechute et réfractaire, associé à de nombreux prélèvements biologiques.

Une des limitations majeures à l'étude de cette maladie était l'absence de modèle pré-clinique relevant. En effet, aucune lignée cellulaire n'a jamais été dérivée, probablement lié à une dépendance importante des cellules tumorales au microenvironnement tumoral, et les modèles murins étaient imparfaits. Récemment, notre équipe et d'autres ont développé des modèles de « patient-derived xenograft (PDX) » et de culture *ex vivo*, permettant de mieux comprendre l'oncogenèse de cette maladie et de tester de nouvelles drogues

L'objectif de ce projet est de :

- comprendre le mécanisme d'action de la 5-azacytidine dans les LTAI, à partir de l'étude des facteurs génétiques et épigénétiques sur les échantillons primaires de patients inclus dans l'essai clinique ;
- d'identifier des drogues pouvant être combinées à la 5-azacytidine afin de pouvoir améliorer l'efficacité de cette dernière : pour cela, des modèles de PDX d'AITL seront traitées *in vivo* à la 5-azacytidine, puis les cellules tumorales seront exposées *in vitro*, utilisant des modèles de culture *ex vivo*, à différents agents thérapeutiques afin de déterminer ceux qui ont un effet synergique avec la 5-azacytidine.

Compétences requises du candidat (5 lignes maximum)

Arial 11, interligne simple

Le(la) candidat(e) devra avoir des connaissances en culture cellulaire, développement de modèle de co-culture, et une connaissance des modèles murins. Il(elle) devra avoir des connaissances en cytométrie de flux. Il(elle) devra être à l'aise pour communiquer en anglais, et une grande motivation est recherchée. Une connaissance des bases de l'oncogenèse/lymphomagenèse sera appréciée.

Publications de l'équipe d'accueil de ces 5 derniers années en lien avec le projet (5 publications maximum)

Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. Laurent C(°), **Nicolae A(°)**, Laurent C, Le Bras F, **Haioun C**, **Fataccioli V**, Amara N, Adélaïde J, Guille A, Schiano JM, Tesson B, Traverse-Glehen A, Chenard MP, Mescam L, Moreau A, Chassagne-Clement C, Somja J, Escudie F, André M, **Martin N**, **Lacroix L**, **Lemonnier F**, Hamy AS, Reyat F, Bannier M, Oberic L, Prade N, Frénois FX, Beldi-Ferchiou A, **Delfau-Larue MH**, Bouabdallah R, Birnbaum D, Brousset P, Xerri L, **Gaulard P**. Blood. 2020 Jan 30;135(5):360-370

Defining the signatures of peripheral T-cell lymphoma, with a targeted 20-markers gene expression profiling assay (RT-MLPA). **Drieux F**, Ruminy P, Abdel-Sater A, **Lemonnier F**, Viailly PJ, **Fataccioli V**, Machand V, Bisig B, Letourneau A, Parrens M, Bossard C, Bruneau J, Dobay P, Veresezan L, **Dupuy A**, **Pujals A**, **Robe C**, **Sako N**, **Copie-Bergman C**, **Delfau-Larue MH**, Picquenot JM, Tilly H, Delarue R, Jardin F, de Leval L, **Gaulard P**; TENOMIC. Haematologica. 2019 Sep 5

Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. **Lemonnier F, Dupuis J**, Sujobert P, Tournilhac O, Cheminant M, Sarkozy C, Pelletier L, Marçais A, **Robe C, Fataccioli V, Haioun C**, Hermine O, **Gaulard P**, Delarue R. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2305-2309

Loss of 5-hydroxymethylcytosine is a frequent event in Peripheral T cell lymphomas. **Lemonnier F*, Pouillot E*, Dupuy A**, Couronné L, **Martin N**, Scourzic L, **Fataccioli V**, Bruneau J, Cairns RA, Mak TW, Bernard OA, de Leval L, **Gaulard P**. *Haematologica*. 2017 Dec 14.

The IDH2 R172K mutation associated with angioimmunoblastic T-cell lymphoma produces 2HG in T cells and impacts lymphoid development. **Lemonnier F**, Cairns RA, Inoue S, Li WY, **Dupuy A**, Broutin S, **Martin N, Fataccioli V, Pelletier R**, Wakeham A, Snow BE, de Leval L, **Pujals A, Haioun C**, Paci A, Tobin ER, Narayanaswamy R, Yen K, Jin S, **Gaulard P**, Mak TW. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 27;113(52):15084-15089