

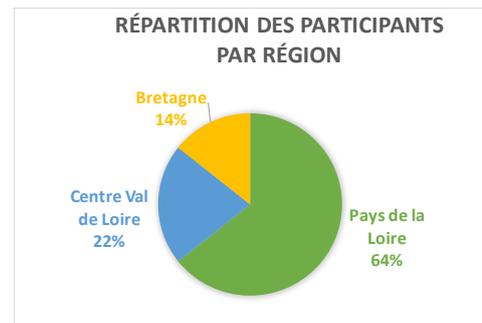


Retour sur les Journées Scientifiques du Réseau Immunothérapies 2025

Une **cinquantaine** de membres du **Réseau Immunothérapies du Cancéropôle Grand Ouest** se sont réunis les 6 et 7 mars au domaine de Port aux Rocs au Croisic.

12 équipes de recherche provenant des 3 Régions du Grand Ouest ont pu échanger sur leurs avancées scientifiques en Immunothérapies dans une ambiance conviviale.

Une session a été dédiée aux présentations de **4 projets financés via les appels à projets Emergence inter-réseaux 2023 et 2024 du CGO** :



- **Projet « Modulation de la signalisation calcique mitochondriale dans le cancer colorectal pour potentialiser l'action des cellules immunitaires et des anticorps monoclonaux »** *Pour en savoir plus*
porté par **Yves Delneste**, Equipe « Immunité innée et cancer », CRCI²NA-UMR1307, Angers pour le **réseau Immunothérapies** et par **Maxime Guéguinou**, Equipe « Niche, Nutrition, Cancer & métabolisme Oxydatif - N2COx », Tours pour le **réseau Molécules Marines, Métabolisme et cancer**.
- **Projet « Caractérisation et rôle des monocytes dans l'évolution des néoplasies myéloprolifératives »** *Pour en savoir plus*
porté par **Damien Luque Paz**, Equipe « Immunité innée et cancer », CRCI²NA, Angers pour le **réseau Immunothérapies** et **Eric Lippert**, Equipe « ASTRE : Alternative Splicing & Translation Regulation », GGB, Brest pour le **réseau Niches et Epigénétique des Tumeurs**.
- **Projet « Namasthep "Etude préclinique de nanoassemblages magnétiques multifonctionnels pour le traitement du carcinome hépatocellulaire »** *Pour en savoir plus*
porté par **Sophie Conchon**, Equipe « Deciphering organ immune regulation in inflammation and transplantation », CR2TI, Nantes pour le **réseau Immunothérapies** et par **Lénaïc Lartigue**, Equipe « Ingénierie des Matériaux Fonctionnels », CEISAM, Nantes pour le **réseau Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies**.
- **Projet « Moduler le système nerveux périphérique pour cibler les neutrophiles dans le développement des douleurs neuropathiques chimio-induites »** *Pour en savoir plus*
porté par **Flora Reverchon**, Equipe « Polluants environnementaux, Neurotoxicité et Neuro-inflammation », INEM, Orléans pour le **réseau Immunothérapies** et par **Sylvain Routier**, ICOA Equipe « Chimie hétérocyclique pour l'innovation en thérapeutique et imagerie TEP », ICOA, Orléans pour le **réseau Molécules Marines, Métabolisme et Cancer**.

Pour favoriser la convivialité, le CoPil du réseau Immunothérapies, et sur une idée de Cédric Ménard, a organisé un quizz portant sur le réseau Immunothérapies. C'était l'occasion pour les participants des journées, répartis en équipes, d'échanger sous un format ludique.

Bravo aux 4 gagnants !

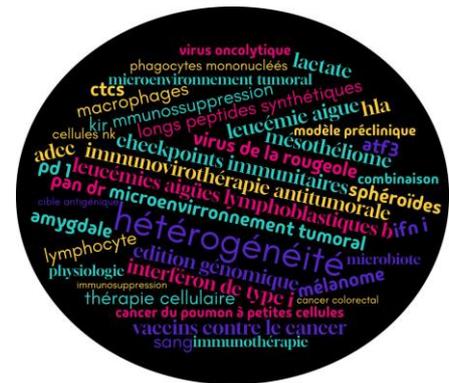


Damien Luque Paz
Alexandre Maye
Christophe Blanquart,
Blandine Monel



Une autre session a porté sur l'évolution du biotope autour du réseau Immunothérapies avec la présentation du **Club des Macrophages** par Christophe Blanquart et du projet **ImmUNE**, Immunology Nantes Excellence par Nathalie Labarrière. Afin d'accroître les interactions avec d'autres réseaux du CGO, le **Réseau Oncopédiatrie**, créé en 2023, a également été présenté.

La partie centrale des journées a consisté dans la présentation de **projets en immuno-oncologie menés par les équipes du réseau**, avec une diversité des sujets, illustrée par le nuage de mots ci-dessous élaboré à partir de 5 mots clés indiqués par les orateurs et oratrices sur leurs travaux de recherche :



- « **Caractérisation du potentiel thérapeutique d'ATF3 dans les tumeurs colorectales résistantes aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires** » *Pour en savoir plus* **Margot Machu**, IRCM, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier & Equipe « Immunosurveillance anti-tumorale et Immunothérapie », INCIT, Nantes.
- « **MESHCAP (Microbiote Exogène et Souris Humanisée pour le Cancer du Poumon) : vers un modèle préclinique innovant pour le test des immunothérapies** » *Pour en savoir plus* **Laetitia Martinetti**, Equipe « Adaptative Stress & Tumor EnviRonment », OSS & CEM, Rennes.
- « **Évaluation de stratégies de ciblage multiple en ADCC dans les LAL-B pédiatriques** » *Pour en savoir plus* **Béatrice Clémenceau** pour les travaux d'**Audrey Grain**, Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Nantes et Equipe « Manipulation of Lymphocytes for Immunotherapy », CRCI²NA, Nantes.



- « Etude de l'immunovirothérapie antitumorale basée sur la souche atténué Schwarz du virus de la rougeole » *Pour en savoir plus*
Jean-François Fonteneau, Equipe « Immunomodulation of the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Thoracic Cancers », CRCI²NA, Nantes.
- « Conséquences fonctionnelles de la délétion de PD-1 et TIGIT sur des lymphocytes T spécifiques de mélanome » *Pour en savoir plus*
James Goward, Equipe « Immunosurveillance anti-tumorale et Immunothérapie », INCIT, Nantes.
- « Etude du rôle de PD-1 dans la physiologie du lymphocyte B » *Pour en savoir plus*
Emie Delmas, Lymphocytes B, Autoimmunité et Immunothérapies – LBAI, Brest.
- « Diversité des interactions moléculaires entre les cellules NK et les cellules de leucémies aiguës : KIR2DL5 limite drastiquement les réponses des cellules NK contre les cellules leucémiques » *Pour en savoir plus*
Enora Ferron, Etablissement français du sang & Equipe « Manipulation of Lymphocytes for Immunotherapy », CRCI²NA, Nantes.
- « Identification de phagocytes mononucléés humains tolérogènes et glycolytiques au sein du microenvironnement tumoral » *Pour en savoir plus*
Alexandre Maye, Equipe « Mononuclear phagocytes, Immunopathology, Immunovirology », CR2TI, Nantes.
- « Développement d'une nouvelle stratégie de vaccination à partir de longs peptides synthétiques artificiels dans le mélanome » *Pour en savoir plus*
Amélie Guiho, Equipe « Immunosurveillance anti-tumorale et Immunothérapie », INCIT, Nantes.
- « Influence des cellules tumorales du mésothéliome pleural sur les sous-populations de macrophages présentes dans le microenvironnement tumoral » *Pour en savoir plus*
Christophe Blanquart, Equipe « Immunomodulation of the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Thoracic Cancers », CRCI²NA, Nantes.



Félicitations à **Alexandre Maye**, doctorant en 3^{ème} année au CR2TI à Nantes !

Alexandre a obtenu le **prix de la meilleure communication orale**, parmi les sept présentations faites par des jeunes chercheurs.ses.

Il bénéficie d'une somme de 250 €, qui pourra être utilisée pour un déplacement à un congrès ou tout autre mobilité en lien avec ses travaux de recherche, et utilisable sur toute l'année 2025.



Suite au questionnaire de satisfaction (taux de réponse 81 %), le domaine de Port aux Rocs au Croisic est validé comme lieu pour une prochaine édition avec 81% des répondants très satisfaits des repas et 94 % des pauses café, 79 % des chambres et 70 % de la salle de conférences.

Merci aux répondants au questionnaire pour leurs suggestions pour les futures éditions.

Les journées ont été le lieu de nombreux échanges et de discussions collégiales riches en idées pour la construction de futurs projets collaboratifs avec des participants qui se disent **très majoritairement très satisfaits (79%)** et satisfaits (21%) **de leurs participations aux journées 2025.**

Le CoPil du réseau Immunothérapies remercie l'ensemble des orateurs et oratrices, ainsi que la société, Agilent, pour son soutien financier, sans oublier évidemment le Cancéropôle Grand Ouest !



Les participants s'associent au mouvement "**Stand up for science**" afin de défendre les sciences et la liberté académique comme piliers d'une société démocratique, mais aussi pour manifester leurs inquiétudes face aux coupes budgétaires prévues dans l'Enseignement Supérieur et la Recherche.





*Dans la suite de ce bilan
vous retrouvez
les résumés des projets présentés*

Projet « Modulation de la signalisation calcique mitochondriale dans le cancer colorectal pour potentialiser l'action des cellules immunitaires et des anticorps monoclonaux »

porté par **Yves Delneste**, Equipe « Immunité innée et cancer », CRCI²NA-UMR1307, Angers pour le [réseau Immunothérapies](#)

et par **Maxime Guéguinou**, Equipe « Niche, Nutrition, Cancer & métabolisme Oxydatif - N2COx », Tours pour le [réseau Molécules Marines, Métabolisme et cancer](#).

Financé à l'appel à projet Emergence 2023 du Cancéropôle Grand Ouest

Le projet vise à comprendre comment la modulation de la signalisation calcique pourrait augmenter la sensibilité aux immunothérapies antitumorales dans le cancer colorectal.

Le projet repose sur le ciblage des molécules NCLX et MCU qui contrôlent les flux calciques dans les cellules et d'évaluer l'impact de leur inhibition sur

- l'immunogénicité de cellules cancéreuses colorectales en mesurant le profil d'expression des molécules immunorégulatrices, l'induction de marqueurs d'immunogénicité (analyse transcriptome) et une caractérisation de leur transcriptome (cytokines et chimiokines).
- la polarisation fonctionnelle des macrophages humains en évaluant leur profil d'expression de molécules de co-stimulation/co-inhibition et leur signature cytokinique (notamment en évaluant le ratio IL-10 vs IL-12).



Projet « **Caractérisation et rôle des monocytes dans l'évolution des néoplasies myéloprolifératives** »

porté par **Damien Luque Paz**, Equipe « Immunité innée et cancer », CRCI2NA, Angers pour le [réseau Immunothérapies](#)

et par **Eric Lippert**, Equipe « ASTRE : Alternative Splicing & Translation Regulation », GGB, Brest pour le [réseau Niches et Epigénétique des Tumeurs](#).

Financé à l'appel à projet Emergence 2023 du Cancéropôle Grand Ouest

Les **Néoplasies Myéloprolifératives** (NMP) voient leur évolution favorisée par l'acquisition de mutations affectant la régulation épigénétique et/ou un micro-environnement inflammatoire. Nous avons montré que l'expression dans des lignées hématopoïétiques d'un allèle muté d'*IDH2*, qui dérégule la méthylation de l'ADN et des histones, génère un transcriptome inflammatoire, de façon semblable à l'expression des mutations causales des NMP comme *JAK2V617F*. De plus, la combinaison de ces deux mutations exacerbe ce profil inflammatoire. Les monocytes jouent un rôle important dans cette inflammation et nous montrons dans une cohorte de 185 patients étudiés au diagnostic de NMP, un phénotype monocyttaire inflammatoire, tel qu'observé au cours des Leucémies Myélomonocytaires Chroniques, est associé à une présentation plus agressive avec plus de splénomégalies et plus de thromboses. La caractérisation fonctionnelle des monocytes isolés de patients avec une NMP montre un profil transcriptomique inflammatoire après stimulation LPS par rapport à des sujets sains. Enfin, la coculture de progéniteurs hématopoïétiques de NMP mutés *JAK2V617F* en présence de cellules monocyttaires montre une amplification plus importante du compartiment souche. Ces éléments démontrent **le rôle majeur des monocytes dans le profil inflammatoire des NMP**, qui retentit sur la présentation et l'évolution de ces hémopathies malignes et pourra faire l'objet d'un ciblage thérapeutique.



Projet « **Namasthep "Etude préclinique de nanoassemblages magnétiques multifonctionnels pour le traitement du carcinome hépatocellulaire »**

porté par **Sophie Conchon**, Equipe « Deciphering organ immune regulation in inflammation and transplantation », CR2TI, Nantes pour le [réseau Immunothérapies](#)
et par **Lénaïc Lartigue**, Equipe « Ingénierie des Matériaux Fonctionnels », CEISAM, Nantes pour le [réseau Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies](#).

Financé à l'appel à projet Emergence 2024 du Cancéropôle Grand Ouest

Le projet Namasthep est un **développement préclinique de nano-assemblages magnétiques** dont le procédé de synthèse a fait l'objet d'un brevet. Le but est d'optimiser la synthèse, et d'établir la preuve de concept de l'**efficacité thérapeutique de ces nano-assemblages dans le traitement du cancer du foie**. Le projet utilise des modèles cellulaires en culture classique et 3D (sphéroïdes hépatocytaires) et un modèle murin de cancer orthotopique déjà mis en place. Le principe combine une libération ciblée de matrice active, et une mort immunogénique des cellules cancéreuses par hyperthermie magnétique, potentialisant une immunothérapie spécifique d'un antigène tumoral.



Projet « **Moduler le système nerveux périphérique pour cibler les neutrophiles dans le développement des douleurs neuropathiques chimio-induites** » *Pour en savoir plus*

porté par **Flora Reverchon**, Equipe « Polluants environnementaux, Neurotoxicité et Neuro-inflammation », INEM, Orléans pour le [réseau Immunothérapies](#) et par **Sylvain Routier**, ICOA Equipe « Chimie hétérocyclique pour l'innovation en thérapeutique et imagerie TEP », ICOA, Orléans pour le [réseau Molécules Marines, Métabolisme et Cancer](#).

Financé à l'appel à projet Emergence 2024 du Cancéropôle Grand Ouest

Flora Reverchon, enseignante chercheuse dans l'équipe "Polluants environnementaux, Neurotoxicité et Neuro-inflammation" du laboratoire INEM (Orléans), s'intéresse **aux douleurs neuropathiques périphériques induites par la vincristine (VIPN)**. Suite à l'injection de vincristine chez un modèle murin, elle étudie la dynamique de développement de ces douleurs et **les mécanismes neuro-inflammatoires** qui sont associés. Récemment, elle a montré une infiltration massive et transitoire de neutrophiles dans les ganglions spinaux des souris traitées à la vincristine. Après une déplétion systémique des neutrophiles, avec des anticorps anti-Ly6G, l'équipe a observé une protection complète des souris au développement des douleurs neuropathiques. Le rôle des neutrophiles est donc majeur et doit être limité lors du traitement à la vincristine, sans pour autant diminuer la réponse immunitaire systémique de l'individu.

Le projet NEUSYS, financé par l'AAP CGO inter-réseaux 2024, regroupant le réseau Immunothérapies (Flora Reverchon, INEM) et le réseau 3MC (Sylvain Routier, ICOA), a donc pour **objectif de moduler le système nerveux périphérique pour cibler les neutrophiles**. L'hypothèse de l'équipe est que le neuropeptide CGRP, acteur dans la douleur, favoriserait le recrutement des neutrophiles dans le système nerveux périphérique. Après avoir identifié la fenêtre thérapeutique durant laquelle les neutrophiles doivent être ciblés pour limiter les VIPN, l'équipe devra vérifier le rôle chemoattractant du CGRP sur les neutrophiles pour ensuite l'inhiber. Pour cela des chambres de boyden seront utilisées pour valider l'atteinte de la migration des neutrophiles en présence des antagonistes de CGRP modifiés (Sylvain Routier, ICOA). Les résultats du projet NEUSYS, permettront ensuite d'étendre cette étude *in vivo* et d'administrer ces antagonistes chez la souris traitées à la vincristine.



« Caractérisation du potentiel thérapeutique d'ATF3 dans les tumeurs colorectales résistantes aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires »

Margot Machu^{1,2}, Alexandra Fauvre¹, Audrey Mérienne², Nadia Vie¹, Anne Jarry², Nathalie Labarrière², Nadine Gervois², Nadine Houédé^{1,3}, Céline Gongora¹

¹ IRCM, institut de recherche en cancérologie de Montpellier

² INCIT, immunologie et nouveaux concepts en immunothérapies

³ CHU de Nîmes

Les immunothérapies, et notamment les anticorps bloquants des points de contrôles immunitaires (ICI), ont révolutionné le traitement du cancer. Cependant, elles sont inefficaces chez 2/3 des patients [1], à cause de mécanismes de résistance, tel que l'absence d'infiltration immunitaire intratumorale. Afin de surpasser cette résistance, de nombreux travaux proposent d'utiliser l'inflammation chimio-induite [2]. Cependant, nous avons montré dans une étude transcriptomique, que la chimiothérapie induisait certes dans les cellules tumorales des voies inflammatoires, mais sans production d'IFN-I [3]. Nous proposons que ce manque d'IFN-I soit due à l'induction d'ATF3, inhibiteur connu de la transcription d'IFN-I [4], et cherchons donc à évaluer le potentiel thérapeutique du ciblage d'ATF3 afin de surpasser les résistances aux ICI, dans le cancer colorectal. Nous avons pour cela généré une lignée de CRC invalidée pour ce gène, que nous utilisons en coculture 3D avec des PBMCs de donneurs sains ou de CD8 isolés de tumeurs de patients atteints de CRC. Nous avons montré que l'inactivation d'ATF3 induisait la production par la cellule tumorale de signaux qui attire le système immunitaire, et attaque les cellules tumorales. Nous testerons ensuite si le traitement avec un ICI sur cellules invalidées permet une synergie efficace et une meilleure action antitumorale. Enfin, pour confirmer ces données, l'expression d'ATF3 sera corrélée ex vivo à l'infiltration immunitaire sur une cohorte de 75 tumeurs de patient CRC par immunomarquages. A terme, ce travail permettra donc un positionnement solide d'ATF3 en tant que cible thérapeutique d'intérêt afin de surpasser les mécanismes de résistances aux ICI dans le CRC.

REFERENCES

[1] Fitzsimmons, T. S. et al. Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 10, 1192762 (2023)

[2] Li, T. & Chen, Z. J. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J. Exp. Med.* 215, 1287–1299 (2018)

[3] Fauvre, A. et al. STING-ATF3/type I interferon crosstalk: A potential target to improve anti-tumour immunity in chemotherapy-treated urothelial carcinoma. *Clin. Transl. Med.* 14, e70011 (2024)

[4] Labzin et al., ATF3 Is a Key Regulator of Macrophage IFN Responses. *J. Immunol.* 195, 4446-4455 (2015)



« MESHCAP (Microbiote Exogène et Souris Humanisée pour le Cancer du Poumon) : vers un modèle préclinique innovant pour le test des immunothérapies »

Martinetti L.¹, Le Mée A.¹, Harel M.², Phuong Pham H.³, Ricordel C.^{1,4}, Faili A.¹, Kayal S.^{1,5}, Touati M.³, Quiniou V.³, Jarry U.^{2,6}, Pedoux R.^{1,6}

¹ Univ Rennes, INSERM, OSS - UMR_S 1242, CLCC Eugène Marquis, Rennes F-35000, France

² Biotrial Pharmacology, Non-Clinical Department, Rennes F-35000, France

³ Parean Biotechnologies, Saint-Malo F-35400, France

⁴ Service de Pneumologie, CHU Hôpital Pontchaillou, Rennes F-35000, France

⁵ Service de Bactériologie, CHU Hôpital Pontchaillou, Rennes F-35000, France

⁶ Univ Rennes, CNRS, INSERM, BIOSIT UAR 3480, US_S 018, Oncotrial, F-35000 Rennes, France

Le cancer du poumon à petites cellules (CPC) est le sous-type le plus agressif de cancer du poumon. La récente combinaison de la chimiothérapie avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ne montre une réponse que chez 10 à 15 % des patients. En parallèle, de nombreuses études mettent en évidence l'impact de la composition du microbiote intestinal sur la réponse à l'immunothérapie.

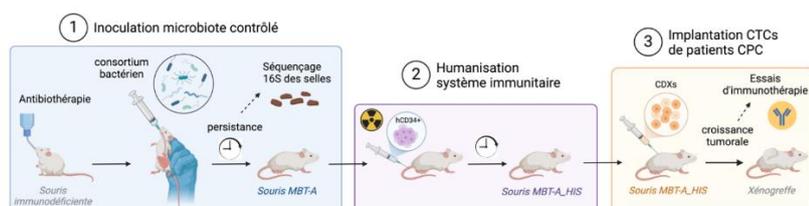
Afin de répondre aux enjeux actuels, nous développons un modèle de xénogreffe, nommé « MESHCAP ». Ce modèle prévoit la greffe de Cellules Tumorales Circulantes (CTCs) issues de patients atteints d'un CPC sur des souris humanisées à la fois pour leur système immunitaire et leur microbiote intestinal. Avec sa double humanisation, unique, il permettra de prendre en compte l'influence du microbiote lors de l'expérimentation de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En se basant sur la littérature, nous avons déterminé un consortium bactérien supposé bénéfique pour la réponse à l'immunothérapie. Ce consortium est cultivé au laboratoire, puis inoculé dans des souris immunodéficientes dont le microbiote endogène a été déplété au préalable par antibiothérapie. Nous sommes capables de détecter par séquençage 16S la présence de ces bactéries dans les selles plus d'un mois après l'inoculation.

En parallèle, nous avons humanisé le système immunitaire de souris immunodéficientes en injectant des cellules souches hématopoïétiques humaines CD34+. Cette greffe aboutit à un chimérisme du système immunitaire de la souris. Nous avons ensuite généré des tumeurs en sous-cutanée sur ces souris à partir de lignées commerciales de CPC.

Dans notre laboratoire, nous isolons en routine des CTCs provenant de patients diagnostiqués d'un CPC [1]. Nous les injectons ensuite en sous-cutanée afin de générer des CDXs (xénogreffes dérivées de CTCs). C'est ces CDXs que nous implanterons sur notre modèle de souris doublement humanisée.

Actuellement, nous sommes en train de mettre au point la génération de souris doublement humanisées pour le microbiote et le système immunitaire.



REFERENCES

[1] Ricordel C et al., Genomic characteristics and clinical significance of CD56+ circulating tumor cells in small cell lung cancer. Sci Rep. 2023 Mar 3;13(1):3626. doi: 10.1038/s41598-023-30536-9. PMID: 36869231; PMCID: PMC9984363.

« Évaluation de stratégies de ciblage multiple en ADCC dans les LAL-B pédiatriques »

A Grain^{1,2}; J. Ollier²; B. Le Calvez^{1,2}; Elodie Guiet²; Caroline Thomas¹; Marie-Laure Couec¹; Margaux Camuset¹; Fanny Rialland¹; M. Eveillard³; Emmanuel Scotet²; B. Clémenceau²

¹ Hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Nantes, Nantes, France

² Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, CRCI2NA, Equipe 12, Nantes, France

³ Hématologie biologique, CHU de Nantes, Nantes, France

Contexte : L'utilisation des Anticorps (Ac) monoclonaux ou des cellules CAR-T anti-CD19 autologues a révolutionné la prise en charge des leucémies aigües lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires (LAL-B R/R)(1,2). Cependant, au décours de ces thérapies ciblées, près de 50% des patients vont rechuter. Pour 40% d'entre eux l'échappement tumoral est lié à la perte d'expression de l'antigène cible (3). Le développement de stratégie de ciblage multiple et donc l'identification de nouveaux antigènes d'intérêt dans les LAL-B est donc nécessaire (4,5).

Méthode : L'expression membranaire de 360 antigènes, a été analysées, en utilisant le kit Human Cell Surface Marker Screening Kit (Biolegend®), dans 13 LAL-B primaires issues de patients pédiatriques. Des tests de cytotoxicité ont été conduits sur 24 heures, afin d'évaluer la lyse cellulaire médiée par les Ac (ADCC) induite suite à la reconnaissance des antigènes sélectionnés, en utilisant des lymphocytes T (LT) humains équipés du CD16 murin, capables d'ADCC après reconnaissance du fragment Fc des Ac murins.

Résultats : 13 antigènes fortement exprimés par la majorité des LAL-B ont été sélectionnés, parmi lesquels seuls quelques-uns étaient associés à une activité ADCC significative après reconnaissance par une IgG murine et les LT-CD16. Une activité ADCC importante était notamment obtenue en ciblant le CD24. Cette lyse spécifique semblait corrélée au niveau d'expression de l'antigène par les cellules blastiques. La double reconnaissance CD24-CD123 était associée à une activité ADCC un peu plus élevée (n=1). Enfin, les combinaisons de triple reconnaissance testées étaient associées à une diminution de l'ADCC observée.

Conclusion : CD24 apparaît comme une cible d'intérêt dans les LAL-B pédiatriques, et la combinaison CD24-CD123 comme une potentielle stratégie de double reconnaissance efficace. La combinaison de plusieurs modalités de reconnaissance (récepteur chimérique et CD16) doit être explorée, pour rechercher un éventuel effet synergique ou additif.

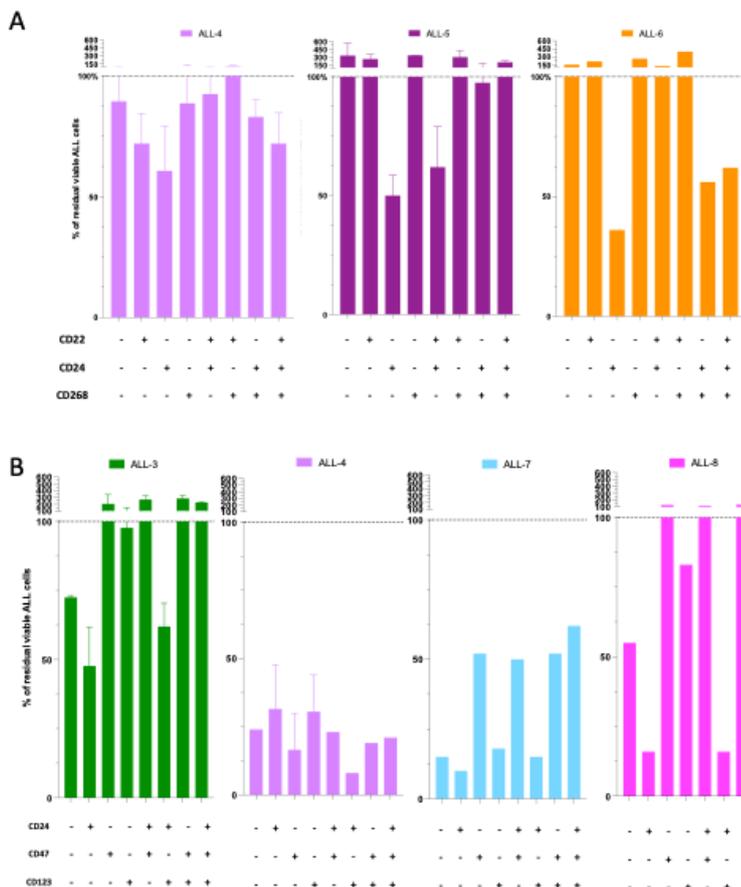


Figure : Tests ADCC en ciblage multiples: Les cellules de LAL-B primaires et les lymphocytes T-mCD16 sont mis en co-culture au ratio E:T 3:1 en milieu X-Vivo-15 avec ou sans anticorps murins purifiés à la concentration finale de 1 µg/mL et incubés à 37°C pour 24h. Au temps 0h (H0) and 24 heures (H24) de co-culture, les cellules viables résiduelles sont analysées en cytométrie de flux. A. Pourcentage de cellules leucémiques résiduelles viables en présence d'anticorps anti-CD22, -CD24, -CD268 (n=5, 3 LAL-B différentes). B. Pourcentage de cellules leucémiques résiduelles viables en présence d'anticorps anti-CD24, -CD47, -CD123 (n=5, 4 LAL-B différentes).

REFERENCES

1. Maude SL, Teachey DT, Porter DL, Grupp SA. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 25 juin 2015;125(26):4017-23.
2. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 mars 2021;325(9):833-42.
3. Lamble AJ, Myers RM, Taraseviciute A, John S, Yates B, Steinberg SM, et al. Preinfusion factors impacting relapse immunophenotype following CD19 CAR T cells. *Blood Advances*. 20 févr 2023;7(4):575-85.
4. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of Acquired Mutations and Alternative Splicing of CD19 Enables Resistance to CART-19 Immunotherapy. *Cancer Discov*. déc 2015;5(12):1282-95.
5. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M, et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med*. 2018;24(10):1504-6.



« Etude de l'immunovirothérapie antitumorale basée sur la souche atténuée Schwarz du virus de la rougeole »

Jean-François Fonteneau¹,

¹ Equipe ITMI, CRCl²NA, Nantes.

L'immunovirothérapie antitumorale consiste à utiliser des virus oncolytiques (OV) qui vont se répliquer exclusivement dans les cellules tumorales provoquant une mort cellulaire immunogène qui va stimuler la réponse immunitaire antitumorale. Avec Le Dr Frédéric Tangy, de l'Institut Pasteur et de la startup Oncovita, nous étudions l'activité oncolytique de la souche Schwarz du virus de la rougeole (MV : Measles virus), pour le traitement des cancers thoraciques. Nous étudions les mécanismes de l'activité oncolytique du MV afin d'améliorer leur efficacité [1]. Nous avons montré que le MV est sensible à la réponse antivirale interféron de type I et se réplique dans les cellules tumorales qui ont un défaut de cette voie. Nous étudions aussi les effets du MV sur le microenvironnement tumoral, en particulier les macrophages [2]. Nous poursuivons ces travaux grâce à des modèles de culture en 3D de biopsies tumorales ou de lignées tumorales sous forme de sphéroïdes simples ou complexes. Nos travaux ont permis à la startup Oncovita de lever des fonds afin de démarrer un essai clinique à l'Institut Gustave Roussy en 2026 avec le MVdeltaC qui est un MV modifié plus immunogène que nous avons breveté avec Frédéric Tangy. Le MVdeltaC sera injecté intratumoralement à des patients souffrant de mésothéliome pleural malin et de cancer du sein triple négatif.

REFERENCES

1. Delaunay T, Achard C, Boisgerault N, Grard M, Petithomme T, Chatelain C, *et al.* Frequent Homozygous Deletions of Type I Interferon Genes in Pleural Mesothelioma Confer Sensitivity to Oncolytic Measles Virus. *J Thorac Oncol.* 2020; 15:827–842.
2. Chatelain C, Berland L, Grard M, Jouand N, Fresquet J, Nader J, *et al.* Interplay between oncolytic measles virus, macrophages and cancer cells induces a proinflammatory tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 2024; 13:2377830.



« Conséquences fonctionnelles de la délétion de PD-1 et TIGIT sur des lymphocytes T spécifiques de mélanome »

Goward James¹, Beauvais Tiffany¹, Cadiou Gwenann¹, Lambot Sylvia¹, Celis-Gutierrez Javier², Malissen Bernard², Labarriere Nathalie¹

¹ Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, Nantes Université, Univ Angers, Inserm, Nantes, France

² Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix Marseille Université, INSERM, CNRS, Marseille, France

La découverte de l'implication du système immunitaire dans le contrôle de la croissance tumorale a motivé la mise au point d'immunothérapies visant à stimuler la réponse immunitaire antitumorale. Parmi elles, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (Immune checkpoints) et le transfert adoptif sont les deux immunothérapies les plus prometteuses dans les tumeurs solides. Néanmoins, l'efficacité de ces traitements et leur innocuité peuvent encore être optimisées.^{[1],[2]}

Notre équipe explore l'intérêt de combiner ces deux thérapies en utilisant des lymphocytes T (LT) dépourvus d'expression d'immunes checkpoints grâce à l'outil d'édition génomique CRISPR-Cas9. Une preuve de concept a été obtenue dans des modèles clonaux de LT dans lesquels les gènes codant PD-1 ou TIGIT^{[3],[4]} avaient été invalidés. Ces clones T montraient une plus grande réactivité envers des cellules de mélanome *in vitro*, et un meilleur contrôle de la croissance tumorale dans un modèle de souris immunodéficientes. Néanmoins, l'invalidation totale de l'expression de PD-1 dans ces clones T affectait également la prolifération de ces cellules, contrairement à l'invalidation de TIGIT qui n'avait que très peu d'impact sur les propriétés intrinsèques de lymphocytes T.

Ces observations montrent la faisabilité de l'invalidation de ces gènes dans des LT spécifiques de tumeurs mais nécessitent d'être confirmées sur des populations polyclonales afin de s'affranchir de biais liés à l'utilisation de clones T et de valider qu'à l'échelle polyclonale, l'invalidation de ces gènes permet d'optimiser les fonctions effectrices de LT antitumoraux, sans affecter de façon notable leurs propriétés intrinsèques.

Dans le cadre de mes travaux de thèse, j'ai donc invalidé les gènes codant PD-1 et/ou TIGIT dans des LT polyclonaux spécifiques de mélanome, provenant de PBMC ou de LT infiltrant les tumeurs (TILs) [Figure 1A], et montré que cette édition n'affectait pas la diversité du répertoire T de ces populations [Figure 1B], ni leur avidité fonctionnelle.

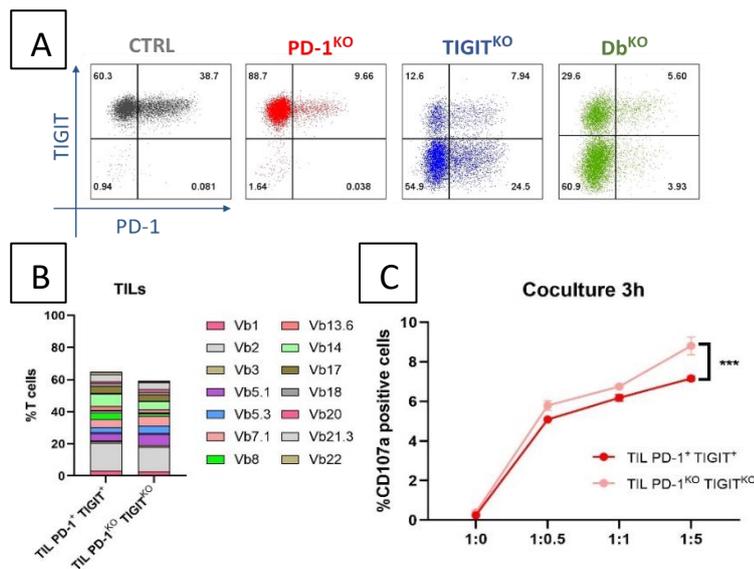


Figure 1 (A) : Profils d'expression d'une population de LT issue de PBMC de patients invalidée pour son expression de PD-1 et/ou TIGIT. (B) : Histogrammes montrant la diversité du répertoire T de TIL édités (droite) ou non (gauche) pour leur expression de PD-1 et TIGIT. (C) Pourcentage de TIL exprimant le marqueur de dégranulation CD107a suite à une coculture de 3 heures avec des cellules tumorales issues de la lignée autologue.

Enfin, nous avons également montré *in vitro* que la délétion de PD-1 et de TIGIT améliore la réactivité des TILs en réponse à la lignée autologue [Figure 1C]. Les perspectives de ce programme sont de documenter l'impact de ces différentes populations de TILs sur le contrôle de la croissance tumorale, par leur transfert adoptif dans des souris NSG préalablement greffées avec la lignée autologue.

REFERENCES

- [1] Ribas A, Wolchok J. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar4060>
- [2] Rosenberg S, Restifo N. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science. 2015. https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaa4967?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
- [3] Marotte et al. Increased antitumor efficacy of PD-1-deficient melanoma-specific human lymphocytes. JITC. 2019. <https://jitc.bmj.com/content/8/1/e000311>
- [4] Cadiou et al. Differential impact of genetic deletion of TIGIT or PD-1 on melanoma-specific T-lymphocytes. Oncoimmunology. 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38983599/>
- [5] Celis-Gutierrez et al. Quantitative Interactomics in Primary T Cells Provides a Rationale for Concomitant PD-1 and BTLA Coinhibitor Blockade in Cancer Immunotherapy. Cell Rep. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581740/>



« Etude du rôle de PD-1 dans la physiologie du lymphocyte B »

Emie Delmas¹, Christelle Le Dantec¹, Yuna Delarue¹, Pierre Pochard¹, Divi Cornec^{1,2}, Sophie Hillion^{1,2}, Soizic Garaud¹

¹ UMR 1227, LBAI, Univ Brest, Inserm, Brest, France

² CHU Brest, Brest, France

La protéine PD-1 (Programmed cell Death Protein 1), exprimée à la surface des cellules immunitaires activées¹, joue un rôle crucial dans régulation de la tolérance immunitaire². Bien que son implication dans les lymphocytes T soit bien documentée, sa fonction dans les lymphocytes B (LB) reste méconnue. Ce projet vise à étudier l'expression de PD-1 sur les LB de donneurs sains et à caractériser son rôle dans leur physiologie.

Dans un premier temps, l'expression de PD-1 a été analysée par cytométrie en flux sur des LB issus du sang périphérique et des amygdales. Les résultats montrent que 2% des LB circulants et 14% des LB d'amygdales expriment PD-1. Cette protéine est exprimée à tous les stades de maturation des LB, avec une augmentation dans les sous-populations mémoires (non-commutées, commutées, double-négatives, et plasmablastes). L'immunohistochimie a confirmé la présence des LB PD-1+ dans les zones extrafolliculaires des amygdales. Dans un second temps, des tests *in-vitro* ont révélé que l'expression de PD-1 sur les LB est induite après stimulation via le BCR en présence de CpG-ODN (agoniste du Toll-Like Receptor 9), et amplifiée par l'interféron α . L'expression de PD-1 est associée à une augmentation des marqueurs d'activation (CD25, CD86 et HLA-DR) et à une production d'interleukine-10. Enfin, une analyse transcriptomique (bulk RNA-seq) a révélé plus de 500 gènes différentiellement exprimés entre les LB PD1+ et PD1- activés, notamment une surexpression de CD27, AICDA, ID2, TOX, TIGIT, et IGHG dans les LB PD-1+. Les voies biologiques mises en évidence suggèrent l'implication de PD-1 dans le cycle cellulaire et les interactions cytokiniques.

Des études complémentaires, incluant des analyses transcriptomiques en cellules uniques ainsi que l'exploration de la prolifération, de la viabilité et des voies de signalisation du BCR dans les LB PD-1+, sont en cours pour approfondir notre compréhension du rôle de PD-1 dans les LB.

REFERENCES

[1] Agata Y, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996 May;8(5):765-72. doi: 10.1093/intimm/8.5.765. PMID: 8671665.

[2] Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. & Honjo, T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* **11**, 141–151 (1999)



« Diversité des interactions moléculaires entre les cellules NK et les cellules de leucémies aiguës : KIR2DL5 limite drastiquement les réponses des cellules NK contre les cellules leucémiques »

Enora Ferron^{1,2,3}, Maxime Jullien^{2,3}, Martin Braud⁴, Gaëlle David^{1,2,3}, Cynthia Fourgeux⁴, Mathilde Bastien⁵, Perla Salameh^{1,2,3}, Catherine Willem^{1,2,3}, Nolwenn Legrand^{1,2,3}, Alexandre Walencik^{1,6}, Thierry Guillaume⁵, Pierre Peterlin⁵, Katia Gagne^{1,2,3}, Jeremie Poschmann⁴, Patrice Chevallier⁵, Christelle Retière^{1,2,3*}

¹Etablissement Français du Sang, Nantes, 44011, France

²INSERM UMR1307, CNRS UMR 6075, CRCI2NA, team 12, 44000, Nantes, France

³LabEx IGO "Immunotherapy, Graft, Oncology", 44000, Nantes, France

⁴CR2TI, UMR 1064, ITUN, 44000, Nantes, France

⁵Département d'hématologie, CHU de Nantes, Nantes, France

⁶Laboratoire d'histocompatibilité, Etablissement Français du Sang de Centre-Pays de la Loire, 44011, Nantes, France

Les leucémies représentent 3 % des cancers dans le monde. Les cellules « Natural Killer » (NK) constituent une première ligne de défense contre les cellules leucémiques¹. Leur activation repose sur un équilibre entre les signaux reçus par les récepteurs inhibiteurs et les récepteurs activateurs. Les récepteurs inhibiteurs, KIR et CD94/NKG2A, se lient aux molécules HLA de classe I, dont l'expression peut être altérée à la surface des cellules leucémiques². Les récepteurs activateurs se lient à des ligands dont l'expression est induite à la surface des cellules leucémiques³. Nous avons précédemment montré une grande diversité du répertoire NK et suggéré que les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et lymphoblastiques (LAL) étaient reconnues différemment⁴. A partir de 200 donneurs de sang, nous avons identifié les sous-populations NK NKG2A⁺ et NKG2A⁺KIR⁺ comme étant respectivement les plus efficaces contre les cellules leucémiques lymphoïdes et myéloïdes. Ces sous-populations NK NKG2A⁺KIR^{+/−}CD57[−] présentent une forte expression de récepteurs activateurs et un profil transcriptomique fonctionnel, mais différent dans l'expression de KIR2DL5. La fréquence des cellules NK KIR2DL5⁺ augmente avec le nombre de KIR exprimés, avec une co-expression préférentielle avec KIR2DL1. A l'inverse, son expression est régulée négativement par NKG2A. L'expression de CD57 est associée à une expression réduite des récepteurs activateurs, corrélant avec un potentiel cytotoxique réduit. Parallèlement, à partir de prélèvements de 33 patients leucémiques, nous avons mis en évidence une forte expression du ligand PVR sur les blastes issus de patients atteints de LAM. Nous avons montré que les sous-populations NK KIR2DL5⁺ sont fortement inhibées contre les lignées leucémiques PVR⁺, confirmant l'importance de l'interaction KIR2DL5/PVR dans la limitation des réponses des cellules NK. L'intégration de ces données est importante pour l'optimisation des immunothérapies à base de cellules NK, la sélection des donneurs de cellules NK représentant un paramètre clé pour l'amélioration de ces thérapies.

REFERENCES

1. Kiessling, R., Klein, E. & Wigzell, H. 'Natural' killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* **5**, 112–117 (1975).
2. Kärre, K., Ljunggren, H. G., Piontek, G. & Kiessling, R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature* **319**, 675–678 (1986).
3. Bottino, C., Castriconi, R., Moretta, L. & Moretta, A. Cellular ligands of activating NK receptors. *Trends Immunol* **26**, 221–226 (2005).
4. Makanga, D. R. *et al.* Genetic and Molecular Basis of Heterogeneous NK Cell Responses against Acute Leukemia. *Cancers (Basel)* **12**, E1927 (2020).



« Identification de phagocytes mononucléés humains tolérogènes et glycolytiques au sein du microenvironnement tumoral »

Alexandre Maye¹, Mathieu Rouel¹, Cecile Girard², Murielle Corvaisier³, Elvire Pons-Tostivint³, Myriam Ammi⁴ & Aurélie Moreau¹

¹ CR2TI-U1064, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology

² Tumorothèque du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes

³ Unité d'oncologie thoracique, CHU de Nantes

⁴ Service de chirurgie vasculaire et thoracique, CHU d'Angers

Les phagocytes mononucléés (MNP), dont les macrophages, sont des cellules clés du microenvironnement tumoral, certains MNP pro-tumoraux pouvant favoriser la croissance tumorale. Il est donc important de caractériser ces cellules, de comprendre comment elles acquièrent des propriétés pro-tumorales et de développer des stratégies pour les cibler.

Nous avons montré dans un modèle *in vitro* que des MNP glycolytiques peuvent inhiber la prolifération de lymphocytes T CD4⁺ via leur forte sécrétion de lactate (1). Une autre étude a montré que l'absence d'expression de la Lactate Deshydrogenase (LDH), l'enzyme permettant la synthèse du lactate, spécifiquement dans les monocytes/macrophages, conduit à une réduction de la croissance tumorale (2). À partir de ces données, nous avons émis l'hypothèse que cibler le métabolisme de MNP pro-tumoraux potentiellement glycolytiques pourrait être prometteur pour les reprogrammer et obtenir un effet anti-tumoral.

Notre projet vise à mettre en évidence des populations de MNP glycolytiques et pro-tumoraux. Nous avons d'abord réalisé des études *in silico* à partir de données publiques de single-cell-RNA-Seq provenant de tumeurs pulmonaires humaines, permettant l'identification de plusieurs populations de macrophages ayant un métabolisme glycolytique élevé et une faible activité pro-inflammatoire. Ensuite, pour confirmer la présence de ces populations *in vivo*, à partir d'échantillons de tumeurs pulmonaires humaines, nous avons mis en place des panels de cytométrie en flux spectrale comprenant des marqueurs dédiés à la caractérisation des MNP tumoraux, ainsi que des marqueurs glycolytiques et des cytokines. Ce panel a permis d'identifier plusieurs clusters de MNP cohérents avec la littérature. Certains d'entre eux, présentant un profil « pro-tumoral » basé sur l'expression des marqueurs CD206, CD163 et Folate Receptor β , sont enrichis dans la tumeur et semblent présenter une expression plus élevée de la LDH. L'identification de ces populations est une première étape vers le développement de nouvelles stratégies de reprogrammation de MNP tumoraux vers un profil « anti-tumoral » en ciblant leur métabolisme.

REFERENCES

1. Marin E, Bouchet-Delbos L, Renoult O, Louvet C, Nerriere-Daguin V, Managh AJ, et al. Human Tolerogenic Dendritic Cells Regulate Immune Responses through Lactate Synthesis. *Cell Metab.* déc 2019;30(6):1075-1090.e8.
2. Seth P, Csizmadia E, Hedblom A, Vuerich M, Xie H, Li M, et al. Deletion of Lactate Dehydrogenase-A in Myeloid Cells Triggers Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 1 juill 2017;77(13):3632-43.



« Développement d'une nouvelle stratégie de vaccination à partir de longs peptides synthétiques artificiels dans le mélanome »

Guiho Amélie¹, Lambot Sylvia¹, Labarrière Nathalie¹, Rabu Catherine¹, Lang François¹

¹ Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, U1302 Inserm, Nantes Université

L'immunothérapie par la vaccination représente une avancée significative dans le domaine du traitement du cancer. Il est maintenant connu que l'efficacité d'un vaccin thérapeutique contre le cancer repose sur une activation robuste des lymphocytes T, qui est atteinte si les épitopes CD4 et CD8 sont présentés ensemble [1]. Récemment des essais cliniques dans le mélanome ont montré que la vaccination ciblant des néoantigènes mutés propres à chaque patient pouvait efficacement stimuler le système immunitaire et induire des régressions tumorales [2,3]. Cependant chez les patients vaccinés, les réponses T CD8 obtenues restaient largement moins fréquentes que les réponses CD4, indiquant que la cross présentation aux cellules CD8 n'était pas optimale.

Mon projet consiste à développer une stratégie de vaccination anti-tumorale avec des longs peptides synthétiques artificiels (aSLP) optimisés. Cette optimisation repose sur plusieurs améliorations : (1)



Fig 1: Schéma du long peptide synthétique artificiel (aSLP) PAN-CD4/MELOE-1 développé pour la vaccination anti-tumorale contenant un linker sensible aux cathepsines endosomales séparant un épitope CD4 « universel » et un épitope CD8 « tumeur spécifique » permettant d'augmenter la cross-présentation par les DCs.

l'intégration au sein du même aSLP d'un épitope CD4 et d'un épitope CD8 sélectionnés et séparés par un linker clivable permettant d'augmenter l'immunogénicité du vaccin [4] ; (2) le choix d'un épitope CD4 « universel » présenté dans plusieurs molécules HLA DR et donc surpassant les restrictions liées au typage HLA des patients ; (3) la personnalisation de l'épitope CD8 « spécifique à la tumeur » selon le cancer ciblé, ici l'antigène spécifique du mélanome MELOE-1. (Fig1)

Par mes travaux, j'ai montré que notre stratégie de vaccination par un aSLP PAN-CD4/MELOE-1 est immunogène *in vitro* et *in vivo* contre les antigènes associés et permettait un contrôle de la croissance tumorale dans un modèle pré-clinique murin.

Les résultats issus de ce programme pourraient donc permettre de définir une nouvelle stratégie de vaccination qui serait plus efficace, et ce, chez un plus large panel de patients et qui pourrait être personnalisée selon le type de cancer dont le patient est atteint en changeant simplement l'épitope CD8 qui est « tumeur-spécifique » ce qui permettrait d'ouvrir des perspectives d'immunothérapie innovante pour tous les patients.

REFERENCES

- [1] Melief CJ & al, Therapeutic cancer vaccines. J Clin Invest. 2015
- [2] Ott PA & al, An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. Nature. 2020
- [3] Sahin U & al, An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. Nature. 2020
- [4] Rabu C & al, Cancer vaccines: designing artificial synthetic long peptides to improve presentation of class I and class II T cell epitopes by dendritic cells. Oncoimmunology. 2019



« Influence des cellules tumorales du mésothéliome pleural sur les sous-populations de macrophages présentes dans le microenvironnement tumoral »

Tiphaine Delaunay¹, Guillaume Tosato², Sophie Deshayes¹, Judith Fresquet¹, Maya Arnould², Clément Meiller², Didier Jean², **Christophe Blanquart**¹

¹ Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, F-44000 Nantes, France.

² Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Université Paris Cité, Sorbonne Université, Functional Genomics of Solid Tumors, Paris, France.

Introduction : Le mésothéliome pleural (MP) est un cancer agressif lié à l'amiante dont la survie médiane est faible et les options thérapeutiques limitées. L'immunothérapie, en particulier la combinaison anti-CTLA-4/anti-PD-1 qui constitue la première ligne de traitement, ne bénéficie qu'à 20 % des patients. Il est donc crucial de trouver de nouvelles stratégies, notamment en ciblant les macrophages associés aux tumeurs (TAM) qui favorisent la croissance tumorale et la résistance aux traitements. Ce projet vise donc à caractériser les sous-populations de macrophages dans le MP afin d'identifier les plus immunosuppressives et développer des thérapies spécifiques de ces sous-populations.

Méthodes : Pour cette étude, nous avons utilisé des tumeurs congelées de patients (n=15) et des sphéroïdes tumoraux multicellulaires (MCTS) (n=12), qui reproduisent l'organisation 3D des tumeurs in situ et, entre autres, la différenciation des macrophages en phénotypes immunosuppresseurs de type M2. Nous concentrons notre étude sur la caractérisation moléculaire des sous-populations de macrophages, en analysant leur hétérogénéité par séquençage de l'ARN à l'échelle du noyau cellulaire (snRNA-seq) et par cytométrie en flux.

Résultats : L'analyse snRNAseq réalisée par l'équipe du Dr. Didier Jean sur des tumeurs de patients nous a permis d'identifier 10 clusters représentant les différents types cellulaires présents dans les tumeurs. De plus, au sein du cluster correspondant aux cellules myéloïdes, nous avons identifié huit sous-populations distinctes. Avec le modèle MCTS, les analyses par cytométrie de flux et RNASeq ne montrent pas d'effet dépendant du donneur de monocytes sur les profils de macrophages obtenus. Nos résultats préliminaires, obtenus sur 12 modèles de MCTS par cytométrie en flux et snRNASeq, indiquent une diversité de sous-populations macrophagiques en fonction des lignées cellulaires de MP utilisées, confirmant la pertinence de l'approche. Pour mener des études fonctionnelles plus approfondies, nous avons commencé à trier des sous-populations de macrophages à partir de sphéroïdes dissociés et avons démontré la faisabilité de l'approche.

Conclusion : Les MCTS reproduisent, au moins partiellement, l'hétérogénéité des macrophages observée dans les tumeurs PM. Les cellules PM induisent différents profils de sous-populations de macrophages et donc différents niveaux d'immunosuppression. Nous envisageons maintenant de trier les sous-populations de macrophages dans les MCTS afin d'identifier les plus immunosuppresseurs par des études fonctionnelles. L'objectif sera d'améliorer les traitements de la MP en modulant le microenvironnement immunitaire de la tumeur par le ciblage spécifique de ces macrophages pro tumoraux.

