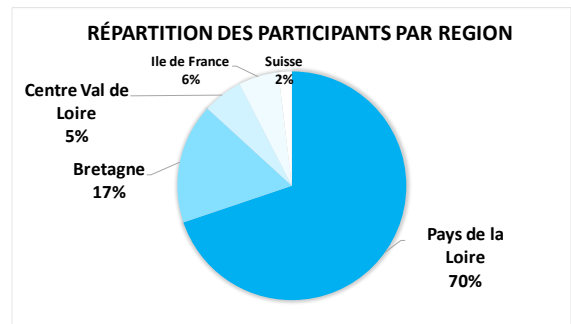




Retour sur les Journées Scientifiques du Réseau Immunothérapies 2026

Les journées scientifiques 2026, qui se sont déroulées au domaine de Port aux Rocs les 26 & 27 mars, ont réuni une nouvelle fois une **cinquantaine** de membres du **Réseau Immunothérapies du Cancéropôle Grand Ouest**.

Cet évènement a donné l'occasion à **12** équipes de recherche provenant des 3 Régions du Grand Ouest d'échanger sur leurs avancées scientifiques en Immunothérapies et d'accueillir **Emmanuel Donnadieu**, *INSERM UMR 1356, Next-Generation Immuno-Oncology Research and Therapy in Pediatric and Adult Cancers, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif* qui a exposé les avancées majeures et les défis actuels liés à la thérapie cellulaire par CAR-T ainsi que les succès et échecs des l'imagerie des cellules CAR-T. [En savoir plus](#)



Une session était dédiée à la présentation de deux projets financés via des **appels à projets du CGO** :

- **Projet « Morts cellulaires chimio-induites des cellules cancéreuses : quel contrôle paracrine sur les cellules immunitaires ? »** Appel d'offres Emergence 2025 CGO porté par **Aurélie Moreau**, CR2TI, Nantes pour le réseau « Immunothérapies » et **Sophie Barillé-Nion**, CRCI²NA, Nantes pour le réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants » présenté par **Alison Dumont**, CR2TI, Nantes. [En savoir plus](#)
- **Projet « SIGMACTIC - Role of Mitochondrial Calcium Signature on Antitumor Immunity and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Treatments »** Appel d'Offres Structurant 2024 Régions & CGO porté par **Maxime Guéguinou**, N2COx, Tours co-présenté par **Zoé Pineau-Grimaud**, INCIT, Nantes et **Soazic Garaud**, LBAI, Brest [En savoir plus](#)

Afin de **favoriser les interactions entre les réseaux thématiques du CGO**, ont été présentés des projets collaboratifs entre des équipes du réseau **Immunothérapies** et des équipes des réseaux

« Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies »

- **« Développement d'une signature basée sur l'intelligence artificielle et les données d'explicabilité moléculaire, cellulaire et tissulaire pour la prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules (MOSAIC-NSCLC). »**
Vincent Bourbonne, Institut de Cancérologie et d'Imagerie, CHU Brest. [En savoir plus](#)

et « Niches et Epigénétique des Tumeurs »

- **« (Re)programmation moléculaire des cellules stromales lymphoïdes : De la niche pro-tumorale du lymphome folliculaire au remodelage immunitaire induit par les virus oncolytiques dans le cancer du poumon »**
David Roulois, MOBIDIC - UMR INSERM U1236, Rennes. [En savoir plus](#)

Les domaines d'expertises de ces deux réseaux ont été présentés, ainsi que les aspects d'Immunothérapies qui sont développés au sein du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies ».

Les Jeunes chercheurs.ses du réseau ont été mis.es à l'honneur avec 8 communications orales, sélectionnées suite à l'appel à communications :

- « **Stratégies d'immunothérapies dirigées contre des antigènes de tumeurs issus d'ARN non codants** »
Zeinab EIDirany, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, U1302 Inserm, Nantes Université. [En savoir plus](#)
- « **Conception de nouveaux CARs anti-mésothéline avec un domaine de reconnaissance dérivé des affitines** »
Mégane Willems, Immunomodulation of the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Thoracic cancers (ITMI), Nantes-Anger Cancerology Research Center (CRCI2NA), INSERM U1307, CNRS U6075, Nantes University.
- « **Etude du rôle de PD-1 dans la physiologie du lymphocyte B** »
Emie Delmas & Soizic Garaud, UMR 1227, LBAI, Univ Brest, Inserm, Brest. [En savoir plus](#)
- « **Impact de la délétion des immune checkpoints PD-1 et TIGIT sur la réactivité antitumorale de lymphocytes T spécifiques de mélanome** »
James Goward, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, Nantes Université, Université d'Angers, Inserm, Nantes. [En savoir plus](#)
- « **Rôle de PD-1 dans le mécanisme régulateur des lymphocytes B** »
Pauline Kerleroux, LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest. [En savoir plus](#)
- « **Caractérisation multiparamétrique du microenvironnement immunitaire des adénocarcinomes nasosinusiens de type intestinal (ITAC) : nouveaux arguments pour l'essai d'immunothérapies** »
Charles Lépine, CHU de Nantes, Service d'anatomie et cytologie pathologiques & Nantes Université, INSERM, CNRS, INCIT, UMR 1302/EMR6001, Nantes.
- « **Classification automatisée et score pathomique des structures lymphoïdes tertiaires prédictifs de la survie et de la récurrence dans le cancer colorectal** »
Marion Le Rochais, LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest. [En savoir plus](#)
- « **Étude de la régulation des lymphocytes T régulateurs par les phagocytes mononucléaires tolérogènes** »
Mael Seite, Nantes Université, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, ITUN, Nantes. [En savoir plus](#)

Félicitations à **Emie Delmas**,
doctorante au sein du
Laboratoire, **LBAI, UMR 1227**,
Université de Brest qui a
obtenu le **prix de la meilleure
communication orale jeune
chercheur.se !**



De plus, trois autres projets développés par des équipes du réseau ont été présentés :

- « **Développement d'un anticorps radiomarqué pour la réalisation du suivi *In-Vivo* des CAR-T cells** »
Béatrice Clémenceau, CHU & INSERM, CRCI2NA, UMR1307, Nantes & **Patricia Le Saëc**, CRCI2NA, Nantes. [En savoir plus](#)
- « **L'inactivation d'un antagoniste viral de l'immunité innée transforme le vaccin contre la rougeole en un nouvel agent d'immunothérapie antitumorale.** »
Nicolas Boisgerault, Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, Nantes. [En savoir plus](#)
- « **Statut et rôle immunomodulateur d'une population de lymphocytes T régulateurs induits par le microbiote intestinal (DP8 α) dans le cancer colorectal chez l'homme** »
Emmanuelle Godefroy, Nantes Université, Univ Angers, CHU Nantes, INSERM, CNRS, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302/EMR6001, Nantes. [En savoir plus](#)

Une partie du programme (appel à manifestations d'intérêt) a donné l'occasion à **Enora Ferron**, Etablissement Français du Sang & équipe « Manipulation of Lymphocytes for Immunotherapy », INSERM UMR 1307, CNRS UMR 6075, CRCI²NA, Nantes de présenter le projet qu'elle prévoit de déposer à l'appel à projets « **Prix JC-JC** » du **CGO 2026** :

- « **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.** »

Ce fut l'occasion pour Enora Ferron de mettre en avant les collaborations sur les KIR2DL5 qu'elle recherche et pour l'auditoire d'apporter des conseils et des avis sur son projet, de permettre un échange d'idées pour progresser. [En savoir plus](#)

Une nouvelle équipe a rejoint le réseau Immunothérapies en ce début d'année 2026, l'**INSERM U1364 « Innovative Therapies and Nanomedecines - InTheRNA »** dirigée par Chantal Pichon, à Orléans. **Clémence Granier** a présenté son domaine d'expertise portant sur le « **Vieillesse lymphocytaire T dans le cancer et restauration par des ARN thérapeutiques** ».

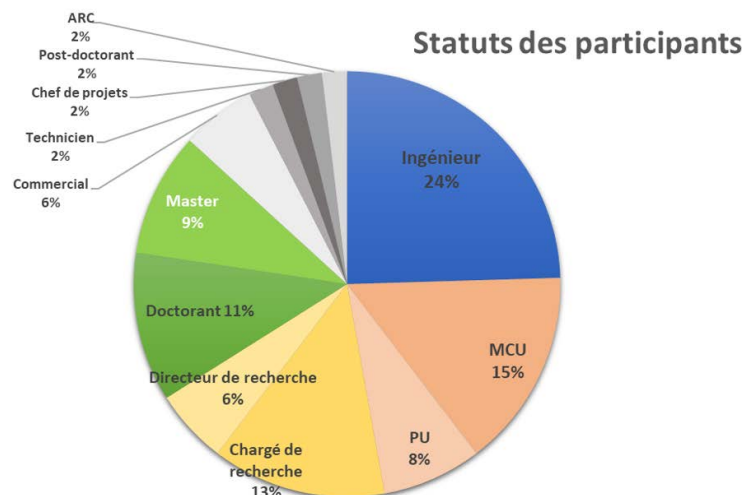


[En savoir plus](#)

Suite au questionnaire de satisfaction (taux de réponse 62 %), le format et le lieu des journées restent appréciés.

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

Les journées ont été permis de nombreux échanges entre des ingénieurs.es, enseignants.es-chercheurs.ses, chercheurs.ses, doctorants.es et étudiants.es en master principalement sur des thématiques correspondants aux attentes des participants.es (97% des répondants.es le confirment). Les retours sont positifs car les répondants.es se disent **majoritairement très satisfaits** (72%) et satisfaits (28%) **de leurs participations aux journées 2026.**





Le CoPil du réseau Immunothérapies remercie tous les intervenants.es et les sociétés Agilent et AcroBiosystems pour leur soutien financier, sans oublier le Cancéropôle Grand Ouest.



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

Emmanuel Donnadieu, *INSERM UMR 1356, Next-Generation Immuno-Oncology Research and Therapy in Pediatric and Adult Cancers, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif.*

"Thérapie cellulaire par CAR-T : des avancées majeures aux défis actuels"

avec la présentation du **réseau UNITC**, *1^{er} Consortium national de recherche sur les thérapies cellulaires et géniques en cancérologie, labellisé par l'INCa et créé en 2024,*

Les thérapies cellulaires par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ont transformé la prise en charge des hémopathies malignes, avec des taux de réponse sans précédent. Leur déploiement dans les tumeurs solides reste toutefois limité par plusieurs verrous biologiques majeurs : hétérogénéité antigénique, immunosuppression tumorale, défaut de migration et persistance, ainsi que toxicités potentielles. Cette présentation fera le point sur les avancées récentes en ingénierie CAR-T (optimisation des récepteurs, nouvelles cibles, stratégies combinatoires) et sur les approches visant à surmonter les barrières du microenvironnement tumoral. Elle introduira également le réseau UNITC, premier consortium national labellisé par l'INCa dédié aux thérapies cellulaires et géniques en cancérologie, créé en 2024, dont l'objectif est de structurer la recherche translationnelle, accélérer les développements précliniques et favoriser l'accès aux essais académiques innovants en France.

"Imagerie des cellules CAR-T : succès et échecs"

Comprendre le comportement des cellules CAR-T dans les tumeurs solides constitue un enjeu clé pour améliorer leur efficacité clinique. Les approches d'imagerie dynamique du tissu humain ex vivo permettent aujourd'hui de visualiser en temps réel la migration, les interactions cellulaires, la cytotoxicité et les mécanismes d'échec thérapeutique. Cette présentation illustrera comment sur coupes tumorales vivantes a permis d'identifier des barrières physiques et immunologiques limitant l'infiltration et la fonction des CAR-T. Seront discutés les succès observés dans certains contextes tumoraux, mais aussi les situations d'exclusion, d'épuisement fonctionnel ou de synapse inefficace. Enfin, l'apport de ces plateformes pour tester de nouvelles stratégies d'ingénierie cellulaire et de modulation du microenvironnement sera abordé dans une perspective translationnelle.



Projet « **Morts cellulaires chimio-induites des cellules cancéreuses : quel contrôle paracrine sur les cellules immunitaires ?** » *Appel d'offres Emergence 2025 CGO*

porté par **Aurélié Moreau**, CR2TI, Nantes pour le réseau Immunothérapies et **Sophie Barillé-Nion**, CRCI²NA, Nantes pour le réseau « *Cancers des Tissus Hormono-dépendants* »

L'immunothérapie apporte de nouvelles opportunités dans le traitement des cancers, parfois spectaculaires. Cependant les patientes atteintes de cancer du sein, et plus particulièrement celles atteintes de sous types agressifs, en bénéficient peu, alors que le besoin d'innovation thérapeutique les concernant est aigu. Nos travaux (équipe Sophie Barillé-Nion, CRCI²NA, Nantes) montrent que la chimiothérapie anti-mitotique active la signalisation de mort cellulaire dans les cellules tumorales selon un mode pyroptotique ou apoptotique consécutif à une course entre ces deux types de mort selon les acteurs moléculaires présents ; néanmoins, leurs conséquences sur le système immunitaire restent encore à approfondir. En alliant nos compétences sur la biologie de la réponse tumorale à la chimiothérapie (équipe Sophie Barillé-Nion, CRCI²NA, Nantes) et sur celle des cellules immunitaires (équipe Aurélié Moreau, CR2TI, Nantes), notre projet a pour objectif de comprendre l'effet de ces types de mort sur les cellules du système immunitaire afin de proposer de nouveaux traitements combinant chimiothérapie, immunothérapie et ciblage du type de mort. Pour cela, nous étudierons l'impact du mode de mort cellulaire (apoptose/pyroptose) sur les sécrétomes produits par les cellules de cancers du sein les plus agressifs (lignées et ascites) exposées à la chimiothérapie, d'un point de vue métabolique, protéomique et cytokinique. L'effet de ces sécrétomes sur les cellules immunitaires jouant un rôle clé en oncologie sera analysé. Ces travaux conduiront à une meilleure compréhension du dialogue tumeur traitée - système immunitaire et contribueront à l'identification de nouveaux acteurs impliqués dans la modulation de la réponse immune antitumorale lors des traitements par chimiothérapie.



Projet « SIGMACTIC - Role of Mitochondrial Calcium Signature on Antitumor Immunity and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Treatments »

Appel d'Offres Structurant 2024 Régions & CGO

porté par **Maxime Guéguinou**, *N2COx, Tours*.

Maxime Guéguinou¹, Soizic Garaud², Yves Delneste³, Nathalie Labarriere⁴, Claire Pecqueur⁵

¹ UMR INSERM 1069 N2CoX, Université de Tours

² UMR INSERM 1227 LBAI, Université de Brest

³ UMR Inserm 1307, CNRS UMR6075 CRCl²NA, TEAM 4, Université d'Angers

⁴ UMR INSERM 1302 INCIT, Université de Nantes

⁵ UMR Inserm 1307, CNRS UMR6075 CRCl²NA, TEAM 10, Université de Nantes

Au cours de la dernière décennie, l'immunothérapie ciblant le système immunitaire a profondément transformé le traitement du cancer, et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont connu des succès remarquables en induisant des rémissions durables dans divers types de tumeurs. Néanmoins, l'efficacité des immunothérapies demeure limitée dans de nombreux cas et des mécanismes de résistance existent. Ce projet vise à (i) mettre en lumière le rôle de la signalisation calcique mitochondriale dans les cellules cancéreuses en tant que pivot essentiel de leur sensibilité aux réponses immunitaires antitumorales et (ii) à déterminer si la modulation de la signalisation calcique mitochondriale, dans les cellules tumorales et/ou les cellules immunitaires infiltrant la tumeur, pourrait être un levier clé pour améliorer la réponse aux ICI dans les cancers colorectaux et le mélanome.

Ce projet repose sur la structuration et la connexion de cinq unités de recherche réparties sur les sites universitaires de Tours, Angers, Nantes et Brest, appartenant aux réseaux Molécules Marines, Métabolisme et Cancer (3MC) et Immunothérapie du Cancéropôle Grand-Ouest.

-L'équipe de Tours apportera son expertise dans l'étude de la signalisation calcique dans le cancer colorectal et le mélanome, ainsi que dans l'étude du métabolisme cellulaire.

-L'équipe d'Angers, spécialisée en immunité innée, éclaircira le rôle de la signalisation calcique mitochondriale dans les fonctions des macrophages humains.

-Les équipes de Nantes : une équipe est spécialisée dans la biologie des lymphocytes T et leur utilisation en immunothérapies. Cette équipe caractérisera les conséquences de la modulation de la signalisation calcique mitochondriale sur la fonction des lymphocytes infiltrant la tumeur ; la seconde équipe, spécialisée dans l'analyse des flux métaboliques cellulaires, analysera le dialogue entre les cellules tumorales et immunitaires par l'identification des métabolites régulés par la signalisation calcique et sécrétés par les cellules cancéreuses.

-L'équipe de Brest est spécialisée dans l'évaluation de la signalisation calcique dans les lymphocytes B et dispose de méthodologies pour l'imagerie du microenvironnement tumoral.



« Développement d'une signature basée sur l'intelligence artificielle et les données d'explicabilité moléculaire, cellulaire et tissulaire pour la prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules (MOSAIC-NSCLC). »

Vincent Bourbonne, *Institut de Cancérologie et d'Imagerie, CHU Brest.*

L'immunothérapie a transformé la prise en charge des cancers broncho-pulmonaire non à petites cellules. Les biomarqueurs disponibles dont le PD-L1 restent insuffisants pour prédire la réponse à l'échelle individuelle. La biopsie, centrée sur une seule lésion, ne reflète pas l'hétérogénéité inter-lésionnelle d'un même patient. L'hétérogénéité inter-lésionnelle, en faisant coexister chez un même patient des lésions aux microenvironnements immunitaires et profils de résistance différents, constitue une explication potentielle aux échappements thérapeutiques observés sous immunothérapie. L'imagerie scannographique ou TEP-TDM permet, elle, d'apprécier la maladie dans sa globalité mais sans avoir la granularité de l'évaluation microscopique.

Le projet MOSAIC-NSCLC, financé par SIGN'IT en 2025-2026, vise à développer une signature basée sur l'intelligence artificielle, interprétable et explicable, s'appuyant sur l'imagerie et ses données d'explicabilité moléculaire, cellulaire et tissulaire, afin de prédire la réponse à l'immunothérapie à 1 an en première ligne.

Le modèle intégrera des informations multimodales disponibles en soins courants (clinique et imagerie) et produira des cartes d'explicabilité identifiant les zones/les lésions contributives et donc les plus à risque de progression. La robustesse sera évaluée au sein d'une cohorte multicentrique rétrospective et prospective en partenariat avec les CHU de Rennes, CHU Nantes et CLCC Rouen et le Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Enfin, la caractérisation moléculaire exhaustive des lésions identifiées à risque permettra d'authentifier un continuum biologique du micro vers le macro, afin de garantir une signature non seulement performante, mais aussi biologiquement fondée et facilement implémentable en pratique clinique.

Remerciements : Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Ensemble des participants au projet (CHU Rennes, CHU Nantes, CLCC Henri Becquerel, GFPC), CHU Brest.



"(Re)programmation moléculaire des cellules stromales lymphoïdes : De la niche pro-tumorale du lymphome folliculaire au remodelage immunitaire induit par les virus oncolytiques dans le cancer du poumon »

David Roulois, *Honeycomb team, Equipe Labellisée par la Ligue Nationale Contre le Cancer, Univ Rennes, INSERM, EFS, UMR S1236, Rennes, France.*

Le lymphome folliculaire (FL) est un modèle pertinent de co-évolution entre la tumeur et son microenvironnement de soutien. Ce microenvironnement tumoral est un acteur majeur dans l'établissement d'une niche favorisant la survie, la dissémination, la résistance ou la réponse aux traitements des cellules tumorales. Au sein de cette niche tumorale on retrouve des fibroblastes associés au cancer (CAF), qui sont la contrepartie pathologique des cellules stromales lymphoïdes retrouvées à l'état physiologique. Ces cellules sont des organisateurs clés des réponses immunitaires au sein des organes lymphoïdes secondaires. A l'heure actuelle, les mécanismes moléculaires associés aux propriétés pro-tumorales de ces cellules stromales lymphoïdes dans le FL sont relativement peu connus. Au sein de cette niche, de nombreux signaux peuvent impacter son remodelage tel que l'IL-4 ou le TGF β . Ainsi notre projet vise à mieux caractériser l'impact de l'IL-4 produite par les lymphocytes T auxiliaires sur la polarisation des fibroblastes associés au cancer dans le FL (FL-CAF). En effet, nos données préliminaires sur l'intégration du signal IL-4 par les FL-CAF ont mis en évidence l'action de la voie des interférons et notamment STAT1. L'activation de ces voies étant associée à la production de signaux favorisant la survie des cellules B de FL.

Au-delà du FL, ces cellules stromales lymphoïdes sont également retrouvées au sein des structures lymphoïdes tertiaires (TLS) induites par l'inflammation et retrouvées dans les cancers. La présence de TLS à proximité des tumeurs a récemment été décrite comme prépondérante pour l'établissement de réponses immunitaires anti-tumorales et une bonne réponse aux immunothérapies ; la présence de ces TLS est alors corrélée à un meilleur pronostic. La modulation du microenvironnement tumoral, et l'induction de ces structures, apparaît donc comme une stratégie thérapeutique pertinente. Une de ces approches consiste en l'utilisation de virus anti-tumoraux dits « oncolytiques » (OVs) dont les propriétés immunostimulatrices favorisent la reprogrammation du TME. Notre objectif est d'exploiter ces propriétés en caractérisant l'impact des OVs sur les cellules stromales impliquées dans la formation de structures lymphoïdes.

Il apparaît ainsi comme étant primordial de comprendre les mécanismes moléculaires permettant de (re)programmer ces cellules stromales lymphoïdes afin de soutenir la réponse aux immunothérapies.



« Stratégies d'immunothérapies dirigées contre des antigènes de tumeurs issus d'ARN non codants »

EIDirany Zeinab¹, Labarrière Nathalie¹, Rabu Catherine¹, Lang François¹

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

L'immunothérapie, notamment avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), a révolutionné la prise en charge de certains cancers dont les mélanomes. Cependant, leur efficacité reste limitée, avec environ 25 % de rechutes dans les deux ans [1]. Pour améliorer ces résultats, une stratégie prometteuse consiste à combiner les ICI à des vaccins ciblant des antigènes tumoraux. Le choix de ces antigènes est crucial : au-delà des sources classiques, des travaux récents ont permis d'intégrer une nouvelle classe prometteuse d'antigènes spécifiques de tumeur dérivés de régions « non codantes » exprimées de manière aberrante (aeTSA) [2].

Dans ce cadre, notre équipe a récemment identifié des long non-coding RNAs (lncRNA) capable d'exprimer, dans les cellules de mélanome, et d'une manière potentiellement IRES-dépendante, des épitopes immunogènes dans le contexte HLA-A*02:01. Nos résultats de co-culture avec des populations T spécifiques de ces épitopes montrent que la présentation de ces épitopes par les cellules de mélanome est assez faible, mais augmente significativement avec le stress du RE [3]. Cependant, ce faible niveau d'expression spontanée est suffisant dans certains cas pour obtenir un niveau significatif de cytotoxicité des cellules tumorales par les lymphocytes T spécifiques.

Pour explorer les voies de présentation de ces épitopes, nous avons dans un premier temps souhaité augmenter leur niveau de traduction dans les cellules de mélanome. Pour ce faire, les ORFs pertinents ont été transfectés avec un système d'expression cap-dépendante comportant CD90 comme contrôle interne de traduction. Cependant, cela n'a pas amélioré la reconnaissance des lignées tumorales suggérant que ces épitopes CD8 ne sont pas présentés par la voie endogène classique. De fait, nous montrons que les cellules de mélanome sont capables d'internaliser des longs peptides et de présenter les épitopes correspondants aux lymphocytes T spécifiques. Nous cherchons actuellement sous quelle forme ces peptides sont externalisés afin d'explorer cette nouvelle voie originale de présentation d'antigènes par les cellules tumorales.

REFERENCES

[1] Ziogas et al., « Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma », Cancer Treat. Rev. 2023

[2] Laumont et al., « Noncoding Regions Are the Main Source of Targetable Tumor-Specific Antigens ». Science Translational Medicine. 2018

[3] Dupré et al., « Systematic Identification of lincRNA-Derived Immunogenic Peptides in Melanoma », Oncoimmunology. 2025



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

Emie Delmas¹, Charlotte Gandubert², 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. Si sa fonction dans les lymphocytes T est bien caractérisée, son implication dans les lymphocytes B (LB) reste méconnue. Des effets à la fois intrinsèques³ et extrinsèques⁴⁻⁵ ont été suggérés, sans qu'un rôle fonctionnel clair n'ait encore été établi chez l'Homme. Ce projet vise à caractériser le rôle de PD-1 dans les LB dans différents contextes physiopathologiques.

Une analyse par cytométrie en flux montre que les LB PD-1+ représentent environ 2 % des LB circulants et 14 % des LB d'amygdale chez des donneurs sains. La stimulation du récepteur à l'antigène et du Toll-like Receptor 9, en présence d'interféron- α , induit significativement l'expression de PD-1. Cette expression est associée à un phénotype plus différencié, et à une augmentation des marqueurs d'activation, de prolifération et de production d'IL-10. Des analyses transcriptomiques, en bulk et en cellules uniques, ont mis en évidence une signature spécifique des LB PD-1+ ainsi qu'une hétérogénéité, permettant d'identifier quatre profils distincts liés à la différenciation, la prolifération et l'épuisement. Par ailleurs, les LB PD-1+ sont observés dans le sang de patients atteint de cancer mais également dans des agrégats lymphocytaires des tissus inflammatoires chroniques et tumoraux.

En conclusion, ces résultats apportent de nouveaux éléments sur le rôle de la voie PD-1/PD-L1 dans la physiologie des LB. Avec le soutien financier de BMS, l'impact du blocage de cette voie sera évalué sur les fonctions des LB, ainsi que les effets des thérapies anti-PD-1 sur l'activité des LB *ex vivo* chez les patients, en exploitant la biocollection de l'étude brestoise TADIG-P.

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)
- [3] Ogishi M, Kitaoka K, Good-Jacobson KL, et al. Impaired development of memory B cells and antibody responses in humans and mice deficient in PD-1 signaling. *Immunity*. Published online November 22, 2024:S1074-7613(24)00495-3. doi:10.1016/j.immuni.2024.10.014
- [4] Xiao X, Lao XM, Chen MM, et al. PD-1hi Identifies a Novel Regulatory B-cell Population in Human Hepatoma That Promotes Disease Progression. *Cancer Discov.* 2016;6(5):546-559. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-1408
- [5] Floudas A, Neto N, Marzaioli V, et al. Pathogenic, glycolytic PD-1+ B cells accumulate in the hypoxic RA joint. *JCI Insight.* 2020;5(21). doi:10.1172/jci.insight.139032



« Impact de la délétion des immune checkpoints PD-1 et TIGIT sur la réactivité antitumorale de lymphocytes T spécifiques de mélanome »

GOWARD James¹, **BEAUVAIS Tiffany**¹, **DUCOIN Kathleen**¹, **AHONDO Mawuena**¹, **CADIOU Gwenann**¹, **LAMBOT Sylvia**¹, **RULLI Samuel**², **LABARRIERE Nathalie**¹

¹ *Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, Nantes Université, Université d'Angers, Inserm, Nantes, France*

² *QIAGEN Sciences 6951 Executive Way Frederick MD USA 21703*

Les immunothérapies du mélanome ont permis une augmentation importante de la survie des patients. Néanmoins, l'efficacité de ces traitements et leur innocuité peuvent encore être optimisées.^{[1],[2]}

Notre équipe souhaite donc développer une nouvelle approche de thérapie cellulaire combinant la sélection des lymphocytes T infiltrant les tumeurs (TIL) réactifs aux cellules tumorales, basée sur la co-expression de PD-1 et TIGIT (DPOS)^[3], et l'édition génomique de ces immune checkpoints, pour optimiser leur réactivité dans le microenvironnement tumoral. Grâce à une approche intégrée combinant tri sélectif, phénotypage approfondi, analyse du répertoire TCR et tests fonctionnels, nous avons démontré que cette sous-population de TIL DPOS est enrichie en cellules T réactives aux tumeurs ayant subi une expansion clonale. Cette population présente des capacités cytotoxiques, de production de cytokines et de prolifération accrues par rapport aux TIL non sélectionnés^[4], et constitue une option prometteuse pour une immunothérapie personnalisée du mélanome. Néanmoins, la co-expression de PD-1 et TIGIT par les TIL DPOS, signe de leur activation, peut aussi les exposer à une inhibition dans le microenvironnement tumoral où les ligands de ces molécules sont exprimés, ce qui limiterait leur efficacité thérapeutique. Ainsi, l'inactivation de PD-1 et de TIGIT via CRISPR-Cas9 dans ces TIL DPOS, permettrait d'optimiser leur efficacité thérapeutique. Dans ce contexte, notre équipe a déjà obtenu la preuve de concept de l'efficacité de cette approche d'édition génomique dans un modèle de clones T CD8⁺ ^{[5][6]}. Dans le cadre de mes travaux de thèse, j'ai donc invalidé les gènes codant PD-1 et/ou TIGIT dans les TIL DPOS issus de 4 patients, sans que cela n'affecte la diversité du répertoire T de ces populations. Ensuite, par le biais de cocultures avec la lignée autologue, j'ai montré que l'édition de PD-1 et/ou de TIGIT améliorait sensiblement la capacité de dégranulation de ces TIL, comparés aux TIL DPOS. Néanmoins, un premier essai de transfert adoptif dans un modèle de souris immunodéficientes greffées avec la tumeur autologue a montré que seule la délétion de PD-1 permettait d'améliorer le contrôle de la croissance tumorale. Ces résultats suggèrent que certaines invalidations génomiques pourraient avoir un impact inattendu sur la fonctionnalité des cellules *in vivo*. Des analyses transcriptomiques et phénotypiques approfondies sur les différentes populations de TIL, éditées ou non, sont actuellement en cours, afin de vérifier l'impact de la délétion de PD-1 et TIGIT sur les propriétés intrinsèques des TIL.



« Rôle de PD-1 dans le mécanisme régulateur des lymphocytes B »

Pauline Kerleroux-Trebaol¹, Emie Delmas¹, Divi Cornec^{1,2}, Sophie Hillion^{1,2}, Soizic Garaud¹

¹ LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France

² CHU de Brest, Brest, France

Les lymphocytes B régulateurs (Bregs) jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie immunitaire. Ils sont notamment induits par la stimulation de Toll-Like Receptor 9 (TLR9) et par des signaux issus des lymphocytes T (LT). Ils exercent leurs fonctions suppressives via la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-35, TGF- β) et par l'expression de molécules inhibitrices de surface, incluant les points de contrôle immunitaire de l'axe PD-1/PD-L1 et PD-L2 [1]. De récents travaux ont décrit, dans le carcinome hépatocellulaire, une population de LB mémoires CD5^{high} PD-1⁺, enrichie en IL-10, favorisant la progression tumorale en réduisant la réponse antitumorale des LT CD8⁺ [2]. Toutefois, le rôle précis de PD-1 dans les mécanismes régulateurs des LB humains reste encore insuffisamment caractérisé. L'objectif de ce projet est de définir la contribution de PD-1 dans l'activité immunorégulatrice des LB humains et d'évaluer l'impact des thérapies anti-PD-1 sur ces cellules.

Premièrement, des LB PD-1⁺ sont induits *in vitro* à partir de sang de donneurs sains puis mis en coculture avec des LT autologues en présence de CpG (ligand du TLR9). Les propriétés suppressives sont évaluées par l'analyse de la prolifération des LT en cytométrie en flux. Les premiers résultats montrent une diminution de la prolifération des LT en présence des LB PD-1⁺, comparativement aux LB PD-1⁻. Des analyses complémentaires sont en cours afin de déterminer leur impact sur l'induction des LT régulateurs et sur les profils cytokiniques des LT. De plus, le blocage de PD-1 par le nivolumab, un anticorps antagoniste, réduit l'effet suppressif des LB PD-1⁺, suggérant l'implication fonctionnelle directe de cette voie de signalisation dans les fonctions immunosuppressives des LB.

Ces résultats mettent en évidence le rôle de la voie PD-1 dans les fonctions régulatrices des LB et ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension et la modulation thérapeutique de la réponse antitumorale.

REFERENCES

[1] Catalán, Diego, Miguel Andrés Mansilla, Ashley Ferrier, et al. « Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells ». *Frontiers in Immunology* 12 (2021): 611795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>.

[2] Xiao, Xiao, Xiang-Ming Lao, Min-Min Chen, et al. « PD-1hi Identifies a Novel Regulatory B-Cell Population in Human Hepatoma That Promotes Disease Progression ». *Cancer Discovery* 6, n° 5 (2016): 546-59. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1408>.



« Classification automatisée et score pathomique des structures lymphoïdes tertiaires prédictifs de la survie et de la récurrence dans le cancer colorectal »

Le Rochais Marion¹, Ikram Brahim², Marie Morvan³, Servane Bouzeloc³, Matthieu Guillard¹, Pierre Le Noac'h⁴, Rachid Zeglache⁵, Divi Cornec¹, Sophie Hillion¹, Soizic Garaud², Arnaud Uguen¹

¹ LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France ; CHU de Brest, Brest, France

² LBAI, UMR1227, Univ Brest, Inserm, Brest, France

³ Registre des Tumeurs Digestives du Finistère, CHU de Brest, Brest, France

⁴ CHU de Brest, Brest, France

⁵ Univ Brest, Inserm, CHU de Brest, LaTIM, UMR1101, Brest, France

Introduction :

Les structures lymphoïdes tertiaires (TLS) jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire antitumorale et semblent constituer des biomarqueurs pronostiques prometteurs dans le cancer colorectal (CCR). Toutefois, leur évaluation en pratique courante reste limitée en raison de l'absence de standardisation et des limites de la coloration HES. Nos objectifs étaient (i) de développer une méthode automatisée de classification des stades de maturation des TLS basée sur l'intelligence artificielle et (ii) de proposer un score pathomique TLS prédictif de la survie et de la récurrence des patients atteints de CCR.

Matériels et méthodes :

Pour le développement du modèle automatisé, 656 patients atteints de CCR disposant de lames d'immunohistochimie (IHC) double CD21/CD23 numérisées ont été inclus. Les TLS ont été annotées selon leur stade de maturation pour l'entraînement de plusieurs architectures de deep learning, puis leurs performances ont été comparées.

En parallèle, une analyse pronostique a été conduite sur 7 895 TLS identifiées chez 806 patients à partir de lames HES et IHC numérisées. La localisation, la densité et le stade de maturation des TLS ont été évalués et corrélés à la survie et au risque de récurrence.

Résultats :

Le modèle le plus performant, nommé TLS-PAT, a atteint une précision de 0,845 et un coefficient kappa de 0,761 pour la classification des stades de maturation des TLS sur lame IHC.

En parallèle, il a été montré qu'une densité élevée de TLS et la présence de TLS matures étaient associées à une meilleure survie et à un risque plus faible de récurrence. L'intégration de ces paramètres dans un score pronostique « pathomique » a permis une stratification pronostique des patients atteints de CCR.

Conclusion :

La densité et le stade de maturation des TLS constituent des biomarqueurs pronostiques robustes dans le CCR. L'intégration d'un score TLS combiné à une classification automatisée ouvre la voie à une stratification plus fine des patients et à une implémentation standardisée en pathologie numérique de routine.

REFERENCES

[1] Le Rochais M, Brahim I, Zeglache R, Redoulez G, Guillard M, Le Noac'h P, Castillon M, Bourhis A, Uguen A. Automated classification of tertiary lymphoid structures in colorectal cancer using TLS-PAT artificial intelligence tool. *Sci Rep.* 2025 Mar 21;15(1):9845. doi: 10.1038/s41598-025-94664-0. PMID: 40119179; PMCID: PMC11928541.

[2] Le Rochais M, Morvan M, Bouzeloc S, Nousbaum JB, Guillard M, Le Noac'h P, Garaud S, Uguen A. A Tertiary lymphoid structures-based pathological score predicts survival and recurrence in colorectal Cancer patients. *Immunobiology.* 2025 May;230(3):152911. doi: 10.1016/j.imbio.2025.152911. Epub 2025 May 9. PMID: 40398138.



« Étude de la régulation des lymphocytes T régulateurs par les phagocytes mononucléaires tolérogènes »

Mael SEITE¹, Alison DUMONT¹, Laurence DELBOS¹, Claire Pecqueur², Aurélie MOREAU¹

1. Nantes Université, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, ITUN, F-44000, Nantes, France

2. CRCI²NA, Inserm 1307, CNRS UMR 6075, Nantes Université, Université Angers, F-44000, Nantes, France

Dans le microenvironnement tumoral, les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont reprogrammés et participent au développement tumoral notamment via l'expansion et l'activation des lymphocytes T régulateurs (Treg). Un élément métabolique central de ce microenvironnement est l'acide lactique. Une production élevée de ce métabolite est associée à un pronostic défavorable dans de nombreux cancers, en favorisant notamment le développement de cellules immunes immunosuppressives. L'acide lactique est sécrété par des cellules hautement glycolytiques, pouvant être les cellules tumorales mais également certaines cellules myéloïdes de la tumeur.

Pour étudier ces cellules myéloïdes immunosuppressives et glycolytiques, nous utilisons un modèle expérimental, les phagocytes mononucléés tolérogènes (ToIMNP). Ces cellules sont dérivées de monocytes différenciés en présence de faibles doses de GM-CSF et inhibent la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et favorisent l'induction de Treg. Nos résultats indiquent que l'exposition de lymphocytes T CD4⁺ activés au sécrétome des ToIMNP entraîne une augmentation significative de Treg, principalement par induction de novo plutôt que par expansion. L'acide lactique semble clairement impliqué dans ce phénomène. Ces Treg présentent une phosphorylation oxydative accrue (OCR), une expression renforcée d'IL-10. Les résultats préliminaires de l'analyse phénotypique n'ont pas révélé de modifications majeures des marqueurs classiques de Treg (PD-1, CTLA-4, HLA-DR). Nous réalisons actuellement des études en cytométrie en flux multiparamétrique pour détecter d'éventuelles sous-populations présentant un phénotype particulier.

Ainsi, ce modèle de phagocytes tolérogènes reproduisant des caractéristiques essentielles des TAM, semble pertinent pour étudier la modulation des Treg par les macrophages pro-tumoraux. A terme, ces travaux contribueront à mieux comprendre l'échappement tumoral et apporteront des bases pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques visant à rétablir l'équilibre immunitaire au sein des tumeurs.



« Développement d'un anticorps radiomarqué pour la réalisation du suivi *In-Vivo* des CAR-T cells »

RAMEE.B¹, LE SAEC.P², GUILLOUX.Y², BOURGEOIS.M^{1,2}, CLEMENCEAU.B¹, CHEREL.M²

¹ CHU Nantes

² INSERM, CRCI²NA, UMR1307

INTRODUCTION

Les CAR-T cells sont une modalité thérapeutique en pleine expansion, présentant des résultats particulièrement probants chez les patients atteints d'hémopathies malignes en rechute ou réfractaires. Malgré ces excellents résultats, ces cellules peuvent être responsables d'effets indésirables graves liés à des réactions inflammatoires disproportionnées. À l'inverse, certains patients ne présentent aucune réponse aux CAR-T cells. Afin d'améliorer les connaissances sur la pharmacodynamie *In-Vivo* de ce traitement, un anticorps radiomarqué est actuellement en développement dans notre laboratoire afin de réaliser un suivi TEP dans un modèle pré-clinique.

MATERIEL ET METHODE

Afin de réaliser ce suivi, un anticorps anti-ICOS (marqueur de l'activation lymphocytaire) est modifié par un motif NHS-Tz. Le motif complémentaire BCN-DOTAGA, préalablement radiomarqué à 95°C, est ensuite couplé par chimie « click » sur l'anticorps. Le ⁸⁹Zr et le ⁶⁴Cu, avec des demi-vies respectives de 78,4h et 12,7h, ont été utilisés dans cette étude. Les premiers tests de radiomarquage ont été réalisés au ⁶⁴Cu et la méthode est en cours de transposition au ⁸⁹Zr, avec de nombreuses variables de radiomarquages testées. L'immunoréactivité de l'anticorps modifié est évaluée par des billes magnétiques fonctionnalisées avec l'antigène.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats de la méthode de radiomarquage en deux étapes au ⁶⁴Cu sont très satisfaisants avec une pureté radiochimique finale supérieure à 95% et une immunoréactivité conservée d'environ 92%. La transposition au ⁸⁹Zr a révélé une précipitation de l'isotope au décours du radiomarquage. Les différentes conditions de radiomarquages testées ont révélé la nécessité d'utiliser un intermédiaire réactionnel et ont permis de définir les conditions de radiomarquage.

CONCLUSION

La stratégie de radiomarquage en deux étapes par chimie click s'avère efficace et respectueuse de l'intégrité de l'anticorps anti-ICOS, illustrée par les résultats de rendements ou d'immunoréactivité obtenus au ⁶⁴Cu. La finalisation de la transposition au ⁸⁹Zr, dont la demi-vie longue est indispensable au suivi longitudinal des CAR-T cells, permettra d'initier prochainement les études d'imagerie TEP *In-Vivo* sur des modèles précliniques.

REFERENCES

- [1] Lyashchenko, S. K. *et al.* Radiolabeling of CHX-A''-DTPA-Antibody Conjugates with [⁸⁹Zr]ZrCl₄. *Journal of Nuclear Medicine* <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.270508> (2025) doi:10.2967/jnumed.125.270508.
- [2] Basuli, F. *et al.* Preparation of a Zirconium-89 Labeled Clickable DOTA Complex and Its Antibody Conjugate. *Pharmaceuticals* **17**, 480 (2024).



« L'inactivation d'un antagoniste viral de l'immunité innée transforme le vaccin contre la rougeole en un nouvel agent d'immunothérapie antitumorale. »

Aleksandr Barinov^{1,2}, Heidy Vera-Peralta^{1,2}, Joëlle S Nader³, Valérie Najburg², Chantal Combredet², Atousa Arbabian¹, Ségolène Gracias¹, Phanramphoie N Frantz^{1,2}, Roseline Vibert², Eddy Simard², Marie Coateval¹, Daniel Pouliquen³, Tacien Petithomme³, Matthieu Prot⁴, Etienne Simon-Lorière⁴, David Hardy⁵, Sarra Loulizi⁵, Bernadette Brzezicha⁶, Jens Hoffmann⁶, Véronique Riebbels¹, Jean-François Le Bigot¹, Marc Grégoire³, Jean-François Fonteneau³, Anastassia V. Komarova^{2,7}, **Nicolas Boisgerault^{3*}**, Frédéric Tangy^{1,2*}

¹Oncovita, Paris, France

²Institut Pasteur, Université Paris Cité, Pasteur-Oncovita Joint Laboratory, Paris, France

³Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA, F-44000 Nantes, France

⁴Institut Pasteur, Université Paris Cité CNRS UMR2000, Evolutionary genomics of RNA viruses Unit, Paris, France

⁵Institut Pasteur, Université Paris Cité, Histology platform, Paris, France

⁶EPO Experimental Pharmacology & Oncology Berlin-Buch GmbH, Berlin, Germany

⁷Institut Pasteur, Université Paris Cité, Interactomics, RNA and Immunity laboratory, Paris, France

Les virus oncolytiques sont des virus atténués capables d'induire la destruction spécifique des cellules tumorales soit directement, soit en activant l'immunité antitumorale. Dans cette étude, nous montrons que la suppression de la protéine C du virus de la rougeole Schwarz, un antagoniste viral clé de l'immunité innée, reprogramme cette souche vaccinale atténuée en un agent d'immunothérapie dont l'activité dépend partiellement du senseur cytoplasmique RIG-I. Le nouveau virus MVdeltaC induit notamment l'accumulation de génomes viraux défectifs qui activent la signalisation RIG-I/MAVS et déclenchent des réponses cytokiniques dont la voie interféron de type I. MVdeltaC tue les cellules tumorales plus rapidement et plus efficacement que le virus parental et induit des marqueurs de mort cellulaire immunogène – par exemple la libération de la protéine HMGB1 – conduisant à une meilleure activation des cellules dendritiques. L'administration intra-tumorale chez des souris immunocompétentes porteuses de neuroblastomes syngéniques induit une régression tumorale complète chez 90 % des animaux et établit une mémoire antitumorale à long terme. Les réponses antitumorales dépendent des cellules T CD8⁺ et NK et celles-ci sont renforcées soit par une combinaison avec une thérapie anti-CTLA-4, soit par la déplétion des cellules T CD4⁺. Une immunisation préalable contre la rougeole accélère par ailleurs l'élimination des tumeurs, indiquant une réponse renforcée par le vaccin. MVdeltaC contrôle également la croissance de xénogreffes de mésothéliome humain, de mélanome et de cancer du sein triple négatif, ainsi que de tumeurs dérivées de patients dans des modèles immunodéficients. Ces résultats établissent MVdeltaC comme un agent immunothérapeutique qui relie l'activation de RIG-I par la génération de génomes viraux défectifs à l'induction d'une immunité antitumorale forte et durable. Un essai clinique de phase I doit débiter d'ici 2027 afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de ce virus chez des patients atteints de cancers solides.



« Statut et rôle immunomodulateur d'une population de lymphocytes T régulateurs induits par le microbiote intestinal (DP8 α) dans le cancer colorectal chez l'homme »

Mathilde Deiber^{1,2}, Cécile Deleine^{1,2}, Céline Bossard³, Emilie Duchalais⁴, Francine Jotereau^{1,2}, Nadine Gervois-Segain^{1,2}, Frédéric Altare^{1,2}, Anne Jarry^{1,2}, **Emmanuelle Godefroy**^{1,2}

¹ Nantes Université, Univ Angers, CHU Nantes, INSERM, CNRS, Immunology and New Concepts in ImmunoTherapy, INCIT, UMR 1302/EMR6001, F-44000 Nantes

² LabEx ImmuNE, Nantes Université, Nantes, France

³ Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Nantes

⁴ Service de Chirurgie Digestive, CHU de Nantes

Le cancer colorectal (CCR) se caractérise par des interactions complexes entre cellules tumorales, système immunitaire et microbiote intestinal. Une réponse lymphocytaire T CD8 anti-tumorale, de bon pronostic, peut être inhibée par la présence d'un microenvironnement immunosuppresseur incluant les lymphocytes T régulateurs (Treg). Dans le CCR, les Treg représentent une population très hétérogène. Notre laboratoire a identifié, dans la muqueuse colique humaine, une population non conventionnelle de Treg induite par une bactérie du microbiote intestinal, co-exprimant le CD4 et le CD8 α , dénommés DP8 α . Cette population se distingue par un phénotype unique (CD3⁺/CD4⁺/CD8 α ^{low}/CD25^{int}/CCR6⁺/CXCR6⁺)^[1-3] et possède des propriétés immunomodulatrices, en partie dépendantes de la voie purinergique impliquant CD39 et CD73, démontrées dans des modèles murins humanisés de colite induite et de GvHD intestinale^[4,5].

Dans cette étude descriptive et fonctionnelle, nous avons recherché le statut des DP8 α dans le CCR et leur implication potentielle dans la modulation de la réponse lymphocytaire T, jusqu'ici inconnus dans le cancer.

Nous montrons que les DP8 α , dont la fréquence a été évaluée par cytométrie en flux multiparamétrique dans 34 cas de CCR (CHU de Nantes) sont plus abondants dans la tumeur que dans la muqueuse colique normale appariée. De plus, dans ces DP8 α , le niveau d'expression des molécules immunosuppressives et/ou pro-tumorales (CD39, CD73, CCR5) est plus élevé dans la tumeur que dans le colon normal apparié.

Ces données suggèrent un potentiel immunosuppresseur des DP8 α augmenté dans la tumeur, qui pourrait participer à l'inhibition de la réponse T anti-tumorale dans le CCR. Une étude fonctionnelle basée sur un modèle de co-culture entre des DP8 α isolés/triés à partir de tumeur de CCR et des lymphocytes T CD4 et CD8 issus de PBMC de donneurs sains, montre que les DP8 α inhibent efficacement la prolifération des lymphocytes T *via* 1) la voie purinergique (CD39/CD73) et 2) la consommation de l'IL-2 de l'environnement, cytokine indispensable à la réponse T anti-tumorale.

Ces résultats, montrant la capacité des Treg DP8 α à réguler les réponses lymphocytaires T, suggèrent que cette population de Treg pourrait participer à l'échappement tumoral dans le CCR et constituer une cible thérapeutique.

REFERENCES

[1] Sarabayrouse G, et al. PLoS Biol 2014;12:e1001833.

[2] Godefroy E, et al. Gastroenterology 2018;155:1205-1217.

[3] Jotereau F, et al. Front Immunol 2022;13:1026994.

[4] Touch S, et al. JCI Insight 2022;7:e154722.

[5] Godefroy E, et al. JCI Insight 2024;9:e179458.



« 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}, Maxime Jullien², Martin Braud³, Gaëlle David^{1,2}, Cynthia Fourgeux³, Mathilde Bastien⁴, Perla Salameh^{1,2}, Catherine Willem^{1,2}, Nolwenn Legrand^{1,2}, Alexandre Walencik^{1,5}, Thierry Guillaume⁴, Pierre Peterlin⁴, Katia Gagne^{1,2}, Jeremie Poschmann³, Patrice Chevallier⁴, Christelle Retière^{1,2}

¹Etablissement Français du Sang, Nantes, 44011, France

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

³CR2TI, UMR 1064, ITUN, 44000, Nantes, France

⁴Département d'hématologie, CHU de Nantes, Nantes, France

⁵Laboratoire d'histocompatibilité, Etablissement Français du Sang de Centre-Pays de la Loire, 44011, Nantes, France

Les cellules « Natural Killer » (NK) sont naturellement capables d'éliminer les cellules cancéreuses¹. 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.

Nos travaux récents identifient un nouvel axe inhibiteur majeur : l'interaction KIR2DL5 (NK) – PVR (cellules leucémiques), qui réduit fortement la dégranulation des cellules NK⁴. Pourtant, le rôle biologique de KIR2DL5 demeure largement méconnu, tant dans la biologie des NK que dans le contexte tumoral. De plus, PVR est surexprimé dans de nombreux cancers⁵, suggérant que cet axe pourrait représenter une cible d'immunothérapie d'intérêt au-delà des leucémies.

L'objectif de mon projet est double : (i) décrypter la fonction biologique de KIR2DL5 dans la régulation des réponses NK, et (ii) développer une stratégie innovante de cellules CAR-NK KIR2DL5⁺. Cette approche vise à lever un nouveau mécanisme d'échappement immunitaire et à proposer une immunothérapie cellulaire applicable à toutes les cellules cancéreuses exprimant PVR. Dans le cadre du réseau Immunothérapies du Cancéropôle Grand Ouest, ce projet a vocation à s'enrichir de collaborations, notamment pour l'évaluation du CAR-NK KIR2DL5 dans différents modèles tumoraux.

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.* 1975;5(2):112-117. doi:10.1002/eji.1830050208
2. Kärre K, Ljunggren HG, Piontek G, Kiessling R. Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature.* 1986;319(6055):675-678. doi:10.1038/319675a0
3. Bottino C, Castriconi R, Moretta L, Moretta A. Cellular ligands of activating NK receptors. *Trends Immunol.* 2005;26(4):221-226. doi:10.1016/j.it.2005.02.007
4. Ferron E, Jullien M, Braud M, et al. Broad diversity of molecular interactions engaged between NK cells and acute leukemic cells: KIR2DL5 limits drastically NK cell responses against leukemic cells. *Journal of Clinical Immunology.* Published online 2025. doi:10.1007/s10875-025-01913-y
5. Ren X, Peng M, Xing P, et al. Blockade of the immunosuppressive KIR2DL5/PVR pathway elicits potent human NK cell-mediated antitumor immunity. *J Clin Invest.* 2022;132(22). doi:10.1172/JCI163620

