

Thèse MAbImprove 2015

Equipe : «Immunité et Cancer», Responsable Dr. N. Bonnefoy
IRCM U1194 – Montpellier
Site web: <http://www.ircm.fr>

Encadrant : Dr. Laurent Gros
Email : laurent.gros@inserm.fr
Tel : 04 67 61 24 28

Titre : Renforcement des effets immunomodulateurs d'un anticorps monoclonal anti-tumoral : Etude des effets potentialisateurs de thérapies combinées et analyse des mécanismes impliqués

Résumé: Les programmes de recherche développés dans notre équipe visent une meilleure compréhension des relations entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire, avec la volonté de mieux connaître la contribution des effecteurs de l'immunité au traitement du cancer dans le cadre d'immunothérapies à base d'AcMs anti-tumoraux.

En utilisant le modèle de greffe de cellules de mélanome B16F10 chez la souris C57BL/6 nous avons montré que le traitement par l'AcM anti-tumoral TA99 (dirigé contre l'antigène TYRP1 surexprimé dans les mélanocytes tumoraux), permet un retard significatif de la progression tumorale et une augmentation de la survie, sans cependant induire de protection à long terme. L'analyse du microenvironnement immunitaire de la tumeur, prélevée chez les souris traitées au cours de la phase d'échappement, révèle une augmentation significative de la présence de lymphocytes T (LT) effecteurs CD4⁺ et CD8⁺ chez les souris traitées comparativement aux souris non traitées, indiquant un effet immunomodulateur du traitement par l'AcM TA99. Cependant ces LT expriment fortement les marqueurs d'épuisement Tim3, PD1 et co-expriment les ectonucléotidases CD39 et CD73 responsables de la synthèse d'adénosine, une molécule fortement immunosuppressive qui pourrait être à l'origine de l'échappement observé. D'autre part, on observe une forte infiltration de LT régulateurs co-exprimant ces mêmes marqueurs. Suite à ces résultats notre objectif est de mieux caractériser différents mécanismes d'échappement de la tumeur face au système immunitaire et d'utiliser ce modèle afin de faire la preuve de concept de stratégies anti-tumorales combinant un AcM ciblant la cellule tumorale avec des inhibiteurs des voies d'échappement afin de révéler les fonctions immunomodulatrices de l'AcM anti-tumoral et de déclencher une réponse anti-tumorale efficace et durable. Les objectifs spécifiques du projet de thèse seront :

- **de déterminer la cinétique d'expression des mécanismes immunosuppresseurs impliqués dans l'échappement des tumeurs au traitement par l'AcM TA99.** Nous étudierons en cinétique le phénotype des populations immunitaires lymphoïdes et myéloïdes infiltrant la tumeur, avec un intérêt particulier sur l'influence du traitement TA99 dans l'expression de molécules immunosuppressives (quelles molécules/voies d'immunosuppression, à quel(s) stade(s) du développement tumoral). Nous analyserons alors l'impact fonctionnel de ces molécules et la manière dont leur expression est liée au phénotype d'épuisement des LT.

- **d'élaborer des stratégies de thérapies combinées afin de potentialiser l'effet de l'AcM TA99.** Sur la base de la mise en évidence de la cinétique d'expression des différents marqueurs d'immunosuppression, on s'attachera à démontrer *in vivo* et *ex-vivo* que la neutralisation de voies immunosuppressives associée à l'immunothérapie TA99 permet de générer une réponse mémoire spécifique de la tumeur et protectrice sur le long-terme.

- **d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les effets immunomodulateurs de l'AcM TA99 lors de thérapies combinées.** Nous nous focaliserons sur le rôle des cellules présentatrices d'antigènes recrutées au sein du microenvironnement tumoral dans l'établissement de la réponse immunitaire. Nous comparerons l'impact d'une thérapie combinée *in vivo* sur le phénotype des macrophages et des cellules dendritiques infiltrant la tumeur, et sur leur profil cytokinique ainsi que leur capacité de maturation et de stimulation *in vitro*.