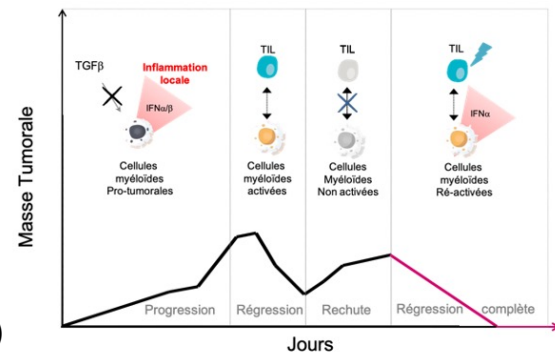




"Prix de Thèse GREMI 2020 - Michel CHIGNARD" (ex-aequo)

Marion Guérin Institut Cochin, Inserm U1016



### Dynamique des interactions entre cellules immunes lors de régressions tumorales

Malgré des avancées significatives, l'immunothérapie anticancéreuse ne permet pas systématiquement de provoquer une régression tumorale. De plus, si une régression est obtenue, elle est souvent suivie d'une rechute. Il est donc urgent de mieux comprendre et caractériser ce qui conditionne une réponse immunitaire efficace contre des tumeurs solides.

Dans le contexte des tumeurs, les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont souvent présentés comme ayant des fonctions antagonistes : les CTL activés peuvent tuer spécifiquement les cellules cancéreuses alors que les TAM empêchent leur fonction cytotoxique et favorisent la croissance tumorale. Néanmoins, si l'on considère l'importance des macrophages dans les réponses immunitaires anti-infectieuses, on peut prédire que des réactions anti-tumorales efficaces pourraient bénéficier de la réactivation des TAM. En effet, les TAM sont à la fois une source majeure de chimioattractants des cellules T, mais aussi des cellules capables de présenter des antigènes associés aux tumeurs pour réactiver localement les CTL. C'est pourquoi l'équipe a proposé que l'induction d'une inflammation locale et transitoire est cruciale à la fois pour augmenter l'efficacité de la coopération cellulaire mais aussi pour construire une réponse immunitaire anti-tumorale appropriée (Bercovici et Trautmann, 2012).

Fort de cette hypothèse, deux modèles de tumeurs solides transplantées ont été mis en place, l'un utilisant des cellules pulmonaires TC1, l'autre des cellules mammaires PyMT. Pour induire la régression tumorale, deux modes d'action distincts ont été choisis. D'une part, l'utilisation d'une vaccination (Sx-TB-E7 + IFN $\alpha$ ) pour le modèle TC1 et d'autre part, celle du DMXAA, agoniste du récepteur STING (Stimulator of interferon genes) impliqué dans la lutte infectieuse. Ces deux thérapies ont pour point commun d'induire une inflammation locale via la présence d'interférons (IFN). Grâce à cela, nous avons pu montrer de manière robuste que les TAM peuvent agir en synergie avec les CTL dans une tumeur en régression et que cette coopération, essentielle pour induire la régression tumorale, implique des interactions cellulaires et moléculaires complexes qui varient dans le temps et dans l'espace (Weiss, Guérin et al., 2017). En effet, il a été montré que les TAM isolés de tumeurs en régression sont capables de tuer les cellules tumorales par la production de TNF $\alpha$  et que cette activité tumoricide est renforcée en présence de CTL producteurs d'IFN $\gamma$ . En contrepartie, les TAM se sont révélés importants pour le recrutement et l'activation des CTL. Ce point de vue défie l'opinion répandue selon laquelle les interactions entre les cellules myéloïdes et les lymphocytes T sont néfastes pour l'immunité anti-tumorale.

Suite à cela, nous nous sommes demandé s'il était possible d'observer ces régressions tumorales, induites par la coopération CTL/TAM, dans un modèle de tumeur mammaire spontané, semblable à un carcinome humain.

De manière très surprenante, le DMXAA ne permet pas d'induire cette même régression tumorale chez les souris qui développent spontanément les tumeurs PyMT. Nous avons montré que ceci est dû à une inhibition de la production d'IFN $\alpha/\beta$  par le TGF $\beta$ . Or, les IFN sont les cytokines clés de la régression tumorale puisqu'elles conditionnent à la fois la première vague de mort cellulaire mais aussi le recrutement rapide des différentes cellules immunes dans la masse tumorale. D'un point de vue mécanistique, il se trouve que le TGF $\beta$ , en s'accumulant dans les tumeurs spontanées, biaise la polarité des cellules myéloïdes vers un phénotype immunosuppresseur ce qui empêche la phosphorylation d'IRF3 en aval de STING et par conséquent, la production d'IFN $\alpha/\beta$ . Enfin, le blocage du TGF $\beta$  au sein des tumeurs spontanées est suffisant pour induire la régression des tumeurs mammaires spontanées (Guérin et al., 2019).

Malgré de très belles régressions tumorales observées dans nos trois modèles de tumeurs, la majorité des tumeurs rechutent. Nous avons émis l'hypothèse qu'il est possible d'empêcher ces rechutes, obtenues dans les modèles de tumeurs TC1 et PyMT après une régression tumorale incomplète, en maintenant une coopération cellule T/ cellules myéloïdes. Pour empêcher ces rechutes, nous avons utilisé un traitement combiné anti-PD1 en i.p associé à l'IFN $\alpha$  en local, afin de restimuler respectivement les CTL et les TAM toujours présents dans les tumeurs. Nos données indiquent que l'administration de ce traitement après la phase de régression initiale réduit très fortement le taux de rechute qui tombe de 70 à 15%. Nous suggérons que la combinaison anti-PD1 + IFN $\alpha$  agisse en empêchant l'épuisement des CTL et en permettant le maintien de TAM cytotoxiques dans la tumeur puisque les CTL et les TAM, purifiées des tumeurs traitées par la combinaison anti-PD1 + IFN $\alpha$  sont de nouveau cytotoxiques lorsque nous les mettons en présence de cellules TC1.

**Ainsi, l'ensemble de ces travaux m'ont donc permis de mettre en évidence l'importance de l'induction d'une inflammation aiguë et locale au site tumoral, nécessaire pour mobiliser les cellules myéloïdes au côté des T et permettre la régression de tumeurs. Enfin, ces résultats permettent de proposer de nouvelles combinaisons thérapeutiques antitumorales, qui tireront parti non seulement des lymphocytes T, mais aussi des cellules myéloïdes qui constituent la principale population infiltrant les tumeurs humaines.**