

la lettre

n°1

Cher.e.s collègues, cher.e.s immunologistes,

C'est avec un grand plaisir que nous vous adressons la **1^{ère} lettre d'information** du réseau Immunothérapies du Cancéropôle Grand Ouest.

Après une (trop) longue période d'activité à vitesse réduite, le réseau a pu se remobiliser fin 2022 avec l'aide de Françoise Léost comme cheffe de projet et l'intégration de nouveaux membres dans le comité de pilotage du réseau : Nicolas Boisgerault, Aurélie Moreau, Tony Avril et Cédric Ménard. Chacune des villes qui compose le réseau a donc ses référents que vous pouvez solliciter.

Dans le cadre de la labellisation 2023-2027 du Cancéropôle Grand Ouest, l'année 2023 a été marquée par deux manifestations d'importance : les 20 ans du CGO et les **Journées Scientifiques du réseau**. Ces dernières ont été un vrai succès, avec pas moins de 50 participants, record absolu par rapport aux éditions précédentes. Cette forte mobilisation et un retour positif des participants soulignent l'importance de ces journées dans la structuration et la vie du réseau. Un grand merci encore aux orateurs pour la qualité des présentations et aux participants pour la qualité des discussions. Chacun retiendra aussi la très bonne ambiance qui a prévalu lors de la (trop courte) soirée. Souhaitons que les journées scientifiques 2024 soient également un réel succès.



Félicitations aux porteurs des projets lauréats du **1^{er} appel à projets inter-réseaux du CGO**, avec notamment 2 projets co-portés par des équipes du réseau sur les 4 retenus pour financement.

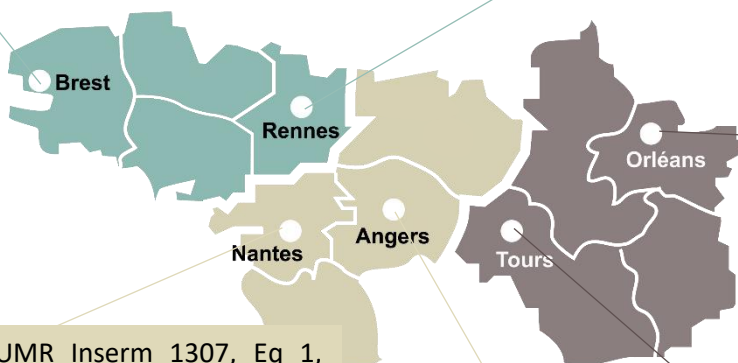
Cette lettre se veut une vitrine du réseau et de nos travaux scientifiques et un outil d'échange d'information. **Cette lettre est la vôtre, merci donc de la faire vivre !** Vous retrouverez à la fin de cette lettre toutes les indications nécessaires pour publier vos informations qui sont également disponibles sur le site du CGO (<http://www.canceropole-grandouest.com/>).

Nous vous souhaitons, avec un peu d'avance, d'excellentes fêtes de fin d'année et nous vous donnons rendez-vous en 2024 pour **la prochaine journée scientifique** du réseau qui aura lieu **le 12 Février à Nantes**.

Le Réseau

- Inserm UMR 1227, LBAI, **O Mignen**
- CHU Service Oncologie Médicale : **B Aubeger**
- CHU Pneumologie : **R Descourt**
- CHU, Service Dermatologie, **D Legoupil**
- CHU, Service Oncologie digestive, **PG Poureau**

- Inserm U1242, OSS, Eq PROSAC, **T Avril** & CEM, Dpt de Biologie, **V Quillien**
- Inserm U1242, OSS, Eq ASTER, **M Le Gallo**
- Inserm U1242, OSS, Eq PLATON & CHU, Centre de Ressources Biologiques, **C Ménard**
- CNRS IGDR, Eq GEO, **MD Galibert**
- IRSET, Eq 2IFEF, **M Samson**
- IRSET, Eq XENOBAR, **O Fardel**
- IRSET, Eq SMS, **C Martin-Chouly**
- IRSET, Eq URGENT & CHU, Service de gynécologie & Service d'anatomopathologie, **V Lavoué, N Rioux-Leclerc**
- CHU, Service d'Hématologie, **R Houot**



- CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Eq 1, ITMI, C Blanquart, N Boisgerault
- CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Eq 2, Oncologie Nucléaire, M Chérel
- CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Eq 10, PETRI, F Paris
- CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Eq 11 reMoVE-B, D Chiron
- CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Eq 12 : MITIC, E Scotet
- INCIT, UMR Inserm 1302, eq 1, F Altare
- INCIT, UMR Inserm 1302, Eq 2, B Dréno
- INCIT, UMR Inserm 1302, Eq 3, N Labarrière
- CR2TI, UMR Inserm 1064, Eq 1, R Josien, A Moreau
- CR2TI, UMR Inserm 1064, Eq 3, F Haspot
- CR2TI, UMR Inserm 1064, Eq 4, S Conchon, S Brouard
- CR2TI, UMR Inserm 1064, Eq 6, A Roquilly

- CRCI²NA, UMR INSERM 1307, Eq 4, Y Delneste & CHU, Service d'onco-pédiatrie, I Pellier
- CRCI²NA, UMR INSERM 1307, Eq 5 GLIAD, E Garcion

- CBM, CNRS UPR 4301, F Perche

- INRAE ISP UMR1282, Eq BIP, A Touzé
- INRAE ISP UMR1282, eq BIOMAP, I Dimier-Poisson
- Inserm U1259, MAVIVH, E Piver
- Inserm UMR 1100, V Gouilleux
- Labex MabImprove, H Watier
- Université de Tours, EA4245, Eq T2I, & Service, Pharmacologie Médicale, CHU, G. Paintaud
- Faculté de Pharmacie, EA6295, I Chourpa
- Inserm UMR 1069, N2C, C Vandier & CHU Service de gastro-entérologie T Lecomte

Carte interactive permettant d'accéder aux sites internet des équipes
En mauve les services cliniques associés aux équipes de recherche
En bleu les membres du CoPil

L'objectif du réseau est de mettre en phase **nos compétences et nos outils** afin de pouvoir construire des projets communs. Nous souhaitons pouvoir lors des prochaines éditions de la lettre du réseau mettre en avant les compétences, outils, cohortes originales présents en son sein.

Le réseau possède notamment des outils d'analyse multi-omique spatiale (Hyperion , Akoya..) uniques qui peuvent être utiles à tous vos projets. Alors préparez-vous à revenir vers nous pour mettre en lumière toutes les approches spécifiques du réseau.

Portrait

Christelle HARLY



« Je suis très intéressée par la diversification du système immunitaire au cours de l'évolution. »

Christelle Harly est Chargée de Recherche CNRS depuis 2020 dans l'équipe MITIC du CRCI²NA (INSERM U1307 – CNRS 6075, Nantes) qui s'intéresse notamment à la manipulation de différents types de lymphocytes pour des applications en immunothérapie. Cette équipe travaille aussi sur l'ingénierie de cytokines et d'anticorps et sur des projets plus fondamentaux qui visent à comprendre la biologie des lymphocytes et notamment des cellules lymphoïdes innées (ILCs). C'est sur ce dernier aspect que se concentre le travail de Christelle.

Pour commencer, dans quel laboratoire as-tu fais ta thèse ?

J'ai fait ma thèse à cheval entre le labo où je suis actuellement et l'unité Immunoconcept (Bordeaux) sous la direction des Drs Emmanuel Scotet et Julie Déchanet-Merville. Je travaillais sur les modalités d'activation de plusieurs sous-populations de lymphocytes $T\gamma\delta$ humains par les cellules cancéreuses. J'ai beaucoup travaillé sur l'activation de $T\gamma\delta$ par les phosphoantigènes et j'ai eu l'opportunité de décrire le rôle des butyrophilines dans ce contexte. Le modèle en vogue à l'époque suggérait que les phosphoantigènes des cellules stressées étaient présentés aux lymphocytes $T\gamma\delta$ selon un mécanisme proche de la présentation de peptides par le CMH ; **nous avons montré qu'en fait ces phosphoantigènes interagissent avec le domaine intracellulaire des butyrophilines, ce qui induit leur reconnaissance par les $T\gamma\delta$ (Harly et al., Blood, 2012).** Le mécanisme est encore loin d'être complètement résolu, mais on sait qu'il y a plusieurs autres molécules qui entrent en jeu.

Ensuite, tu pars aux Etats-Unis et pendant 7 ans et tu travailles sur un projet d'immunologie complètement différent.

Oui, j'ai fait mon post-doctorat dans le laboratoire d'Avinash Bhandoola à Philadelphie, puis au NIH à Bethesda. Au départ, j'étudiais les mécanismes du développement des lymphocytes T, mais l'hypothèse sur laquelle je travaillais s'est révélée fautive. Au même moment, le laboratoire a identifié un précurseur des ILCs, des cellules qui venaient d'être découvertes. J'ai donc changé de thématique et je me

suis notamment intéressée au rôle du facteur de transcription TCF-1 dans le développement de ces cellules (Harly et al., Nature Immunology, 2019).

Une thématique sur laquelle tu continues de travailler dans l'équipe MITIC ?

Oui, j'ai eu un financement « Etoiles Montante » de la région PDL en 2021, puis un ANR « Jeune Chercheuse » en 2022 pour travailler sur **le contrôle transcriptionnel du développement des ILCs**. Avec plusieurs personnes de l'équipe, on essaie de **modéliser la structure et la fonction des facteurs de transcriptions grâce à des outils bio-informatiques**. Ensuite on teste les modèles sur les précurseurs d'ILC. Pour le moment, on travaille sur la souris, à la fois *in vivo* et *in vitro*, et on espère pouvoir bientôt étendre nos études à l'humain.

Quels outils originaux développes-tu pour répondre à ces questions ?

Avec Marie-Claire Devilder (Ingénieure de Recherche), nous mettons en place différents outils pour **modifier génétiquement les lymphocytes et leurs précurseurs**. Nous avons généré des **VLPs CRISPR** pour éteindre certains gènes. Le projet initial de création de ces VLPs avait été soutenu par le Réseau Immunothérapies du CGO (Emergence 2020), avec la preuve de concept réalisée sur le gène de la $\beta 2$ -microglobuline pour comprendre le rôle du CMH de classe I dans la reconnaissance par les $T\gamma\delta$. Il y avait aussi un aspect plus appliqué qui visait à éteindre le CMH I dans le cadre d'un transfert adoptif de $T\gamma\delta$ afin d'augmenter leur persistance et

donc leur effet contre le cancer. Ce projet est prolongé grâce à un financement du LabEx IGO pour l'appliquer au *knock-in*, toujours pour améliorer la persistance des T $\gamma\delta$ dans le cancer. Plus récemment, on a réussi à utiliser les VLPs sur des précurseurs d'ILC, on va donc pouvoir s'en servir pour tester certaines hypothèses issues des modèles bio-informatiques.

Et pour finir, un projet qui te fait rêver ?

Je suis très intéressée par la **diversification du système immunitaire au cours de l'évolution**. Quand j'étais en thèse, je suis tombée sur les travaux de Max Cooper sur la lamproie, qui mettaient en évidence un système immunitaire qui aurait émergé indépendamment du nôtre. Au départ, il identifiait des cellules semblables à des lymphocytes B, et d'autres semblables à des lymphocytes T, ce qui était déjà incroyable. Et ensuite, pendant mon post-doctorat, il a montré que les lamproies avaient en fait des cellules qui ressemblaient à des T $\alpha\beta$, et

d'autres à des T $\gamma\delta$. Et il travaille maintenant sur des ILCs de lamproie ! Ça pose énormément de questions, d'autant que toutes ces cellules ont des voies de développement similaires aux nôtres, et utilisent les mêmes facteurs de transcription. J'aimerais vraiment comprendre pourquoi et comment cette diversification aurait eu lieu deux fois, de façon si similaire. Par exemple, il pourrait y avoir un lymphocyte ancestral qui contienne l'ensemble des programmes transcriptionnels des lymphocytes ? Il y a peut-être quelque chose à creuser chez le concombre de mer... En attendant, j'adorerais en savoir plus sur la lamproie. **Donc si quelqu'un s'y connaît en lamproies ou sait comment s'en procurer, qu'il ou elle me fasse signe !**

Christelle HARLY

CRCI²NA – Equipe MITIC (Nantes)

christelle.harly@inserm.fr

Résultats Appel à projets

Appel à projets Emergence inter-réseaux 2023 du Cancéropôle Grand Ouest

12 projets ont été déposés, **4 projets ont été financés à hauteur de 30 k€** pour une période de 18 mois, dont **2 projets qui concernent le réseau Immunothérapies** :

« **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**, équipe 4 « Immunité innée et cancer, CRCI²NA, Nantes pour le réseau Immunothérapies et **Stéphanie Chadet**, Equipe « Nutrition, Croissance et Cancer », Tours pour le réseau 3MC.

Malgré des avancées significatives en termes de survie grâce notamment aux anticorps thérapeutiques ciblant les checkpoints immunitaires, certains patients présentant un cancer colorectal (CCR) ne répondent pas ou peu à ces traitements. Les CCR se caractérisent par un important infiltrat de macrophages mais leur rôle dans le processus de résistance n'est pas encore établi. La signalisation calcique mitochondriale est essentielle dans les balances pro- vs anti-tumorale et survie vs mort cellulaire et sa dérégulation participe au développement des CCR. Le but du projet est de décrypter, dans un système intégré, comment les acteurs calciques mitochondriaux des cellules de CCR contrôlent l'infiltrat immunitaire inné et la sensibilité aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

« **Caractérisation et rôle des monocytes dans l'évolution des néoplasies myéloprolifératives** », porté par **Damien Luque Paz**, Equipe 4 « Immunité innée et cancer, CRCI²NA, Nantes pour le réseau Immunothérapies et **Eric Lippert**, équipe « ASTRE : Alternative Splicing & Translation Regulation », GGB, Brest pour le réseau Niches et Epigénétique des Tumeurs.

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont caractérisées par un excès de production de cellules myéloïdes matures dû le plus souvent à une mutation acquise touchant les voies de prolifération. Ces mutations « driver » sont souvent associées à des mutations additionnelles modifiant la régulation épigénétique ou de l'épissage. L'inflammation due aux monocytes/macrophages mutés semble favoriser la croissance des cellules souches anormales et le développement de la fibrose. Ce projet vise à caractériser les monocytes/macrophages des NMP sur le plan phénotypique et fonctionnel, en particulier leur secrétome et, parallèlement, à mettre au point des modèles d'étude cellulaire permettant de démontrer et d'analyser l'influence des monocytes/macrophages du clone sur la prolifération et la différenciation des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques, aboutissant à l'évolution de la maladie. Cette étude du dialogue entre les cellules matures et immatures du clone permettra de préciser le rôle des mutations additionnelles, en particulier affectant l'épigénétique et l'épissage, dans chacune des populations et de tester des inhibiteurs pharmacologiques ciblant spécifiquement ces anomalies.

Pour accéder à l'ensemble des résultats, [cliquez ici](#).



Kathleen Ducoin, Romain Oger, Linda Bilonda Mutala, Cécile Deleine, Nicolas Jouand, Juliette Desfrancois, Juliette Podevin, Emilie Duchalais, Jonathan Cruard, Housseem Benlalam, Nathalie Labarrière, Céline Bossard, Anne Jarry, Nadine Gervois-Segain. *Targeting NKG2A to boost anti-tumor CD8 T-cell responses in human colorectal cancer.* [Oncoimmunology, 2022, 11, 1, e2046931](#)

Description du rôle du point de contrôle NKG2A dans des TILs de tumeurs colorectales : (i) TILs enrichis en lymphocytes NKG2A+ par rapport à la muqueuse colique, (ii) phénotype résident mémoire et majoritairement « exhausted », (iii) « boostables » avec un anti-NKG2A et donc avec une application possible en immunothérapie.



Kathleen Ducoin, Linda Bilonda-Mutala, Cécile Deleine, Romain Oger, Emilie Duchalais, Nicolas Jouand, Céline Bossard, Anne Jarry and Nadine Gervois-Segain. *Defining the Immune Checkpoint Landscape in Human Colorectal Cancer Highlights the Relevance of the TIGIT/CD155 Axis for Optimizing Immunotherapy.* [Cancers 2022, 14, 4261](#)

Définition d'un atlas d'expression des points de contrôle immunitaires et de leurs ligands sur une collection de tumeurs colorectales (cytométrie en flux et immunohistochimie). Prédominance de l'expression de TIGIT et de son ligand CD155.



Marion Drouin, Vanessa Gauttier, Bérangère Evrard, Géraldine Teppaz, Sabrina Pengam, Caroline Mary, Ariane Desselle, Virginie Thepenier, Emmanuelle Wilhelm, Emmanuel Merieau, Camille Ligeron, Isabelle Girault, Maria-Dolores Lopez, Cynthia Fourgeux, Debajyoti Sinha, Irène Baccelli, Aurélie Moreau, Cédric Louvet, Régis Josien, Jérémie Poschmann, Nicolas Poirier, Elise Chiffolleau. *CLEC-1 is a death sensor that limits antigen cross-presentation by dendritic cells and represents a target for cancer immunotherapy.* [Science Advances, 2022, eabo7621](#)

Le blocage du récepteur de l'immunité innée CLEC-1 permet de restaurer l'activation des cellules myéloïdes et une réponse immune anti-tumorale efficace dans des modèles murins. CLEC-1 exprimé par les cellules myéloïdes reconnaît les cellules nécrotiques et agit comme point de contrôle immunitaire en limitant la présentation d'antigènes aux lymphocytes T et la sécrétion de cytokines et chimiokines. Un anticorps ciblant le CLEC-1 humain montre une efficacité dans des modèles précliniques.





Vinatier E, Poli C, Giltat A, Nunes-Gomes C, Orvain C, Hunault-Berger M, Jeannin P, Thépot S. *Progressive multifocal leukoencephalopathy after durvalumab treatment for acute myeloid leukemia: a consequence of an immune reconstitution inflammatory syndrome?* [eJHaem. 2022;3\(3\):958](#)

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) est une maladie démyélinisante fatale du système nerveux central résultant de la réactivation du virus JCV. La LMP peut survenir lors d'une immunosuppression associée au syndrome de reconstitution immunitaire. Dans cette étude, les auteurs rapportent un cas de LMP chez un patient atteint de leucémie myéloïde aiguë qui est apparu après l'arrêt d'un traitement par Ac anti-PD-L1. Les résultats suggèrent que la LMP peut être liée à deux mécanismes non exclusifs : (i) une inhibition de la réponse protectrice des cellules T spécifiques du JCV suite au blocage de la voie PD1-PDL1 et/ou (ii) une réponse neuro-inflammatoire responsable de la réactivation du virus.

Agenda

- **11-12 Décembre 2023**, "The GO Immuno meeting 2023", organisé par le LabEX IGO à Nantes.
<https://go-immuno-2023.sciencesconf.org/>
- **21-23 Mars 2024**, 10th Immunotherapy of Cancer Conference, Munich, Germany.
<https://www.itoc-conference.eu/>
- **20-22 Mars 2024**, "First Symposium CRCI²NA", à Nantes.
<https://www.atoutcom.com/crci2na/>
- **15-17 Mai 2024**, "The international symposium of Institut Curie" à Paris.
<https://www.curiesymposium.fr/>
- **13-14 Juin 2024**, Congrès Incit 24', à Nantes.
<https://incit.fr/congres-incit-24/>
- **18-21 Juin 2024**, "FOCIS 2024 Annual Meeting", organisé par Federation of Clinical Immunology Societies, San Francisco, USA.
<https://www.focisnet.org/meetings/focis-2024/>

Divers

- En 2022 a été créé le **Club Macrophage du Grand Ouest** qui a pour but de favoriser les échanges scientifiques et techniques entre les équipes de l'Ouest travaillant sur les macrophages et autres phagocytes mononucléés, en situations physiologiques et pathologiques, dont le cancer. L'animation repose sur des séminaires donnés par de jeunes chercheurs et par une journée scientifique annuelle. Le site hébergera prochainement un forum pour le partage d'expérience (protocoles, approches technologiques, ...). Si vos projets de recherche vous amènent à vous intéresser aux macrophages, n'hésitez pas à vous inscrire, c'est gratuit !!

<https://macrophage-grandouest.fr>
- Différentes **formations médicales et scientifiques** existent en France sur la thématique de l'**immunothérapie des cancers**. La Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer répertorie ces formations sur son site internet :

<https://www.fitcancer.fr/formations>
- **ARC - SIGN'IT 2024 "Signatures en immunothérapie" - 6 mars 2024**
La Fondation ARC réaffirme son ambition de permettre l'**identification et/ou la validation de signatures de réponse aux immunothérapies** en renouvelant son AAP SIGN'IT pour la septième année consécutive. Jusqu'à 600 k€ sur 24/36 mois. **Date limite de saisie du dossier complet : 06/03/2024** [En savoir plus >>](#)
- **Offre de recrutement pour un(e) Ingénieur(e) d'étude en techniques biologiques** (CDD d'un an) au sein du CR2TI UMR1064 à Nantes. Des connaissances en immunologie, ainsi qu'une maîtrise de la culture cellulaire et de la cytométrie de flux sont souhaitées. [En savoir plus >>](#)

Cette Lettre est la vôtre ! Faites-nous part des informations que vous souhaitez communiquer auprès des autres équipes du réseau Immunothérapies

Contact : francoise.leost@univ-nantes.fr