

# la lettre

## n°4

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

L'INCa prépare la 2<sup>ème</sup> feuille de route de sa **stratégie décennale pour la période 2026 – 2030** en concertation avec les cancéropôles. La direction scientifique du Cancéropôle Grand Ouest a sollicité ses réseaux thématiques pour contribuer à ce travail. Cette demande vise à identifier les besoins en lien avec les 4 axes de la stratégie décennale : améliorer la prévention, limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie, lutter contre les cancers de mauvais pronostic et s'assurer que les progrès bénéficient à tous, tels que les évolutions en cancérologie et les nouveaux besoins en recherche. Ce travail, qui se décline sur l'ensemble du territoire, vise notamment à définir la programmation des appels à projets qui seront soutenus par l'INCa dans les prochaines années.

Cette année, 6 projets ont été déposés dans le cadre de l'Appel d'Offres Structurant « Régions & CGO ». Le dossier porté par le Dr Thibault Kervarrec et qui implique 6 équipes du réseau Immunothérapies, fait partie des 4 dossiers qui ont été sélectionnés pour l'audition devant les Régions fin novembre (L'évaluation est en cours, un projet sera financé). Cette sélection illustre la dynamique du réseau et notre capacité à proposer des projets originaux et compétitifs.

Je suis heureux de vous annoncer que les prochaines Journées Scientifiques du réseau se tiendront les **6 et 7 mars 2025** au Domaine de Port aux Rocs (Le Croisic). Le format est identique aux années précédentes et se déroulera sur 2 demi-journées. Cette réunion, qui allie présentations scientifiques et brassage d'idées, est une action majeure pour la structuration du réseau, largement plébiscitée par les participants. Nous reviendrons vers vous prochainement avec un programme en cours de montage et **un appel à communications**.

**Merci de bloquer ces dates dans vos agendas !!**

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/>).

Je vous souhaite, ainsi qu'à vos proches, et avec un peu d'avance, d'excellentes fêtes de fin d'année.

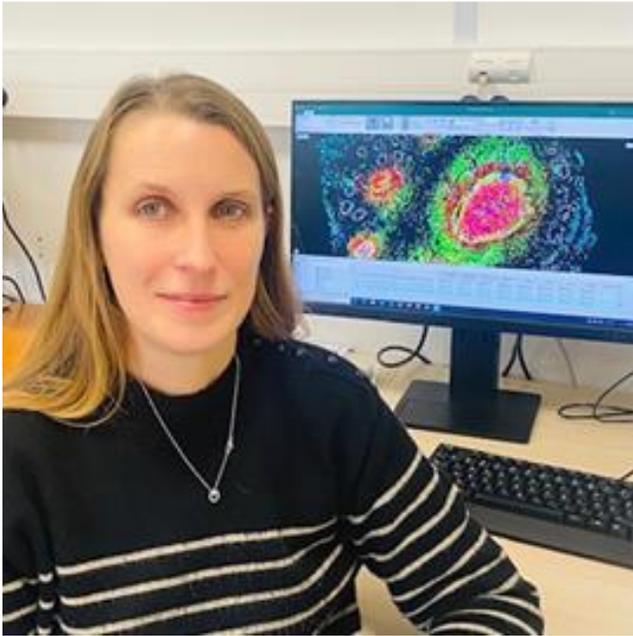
**Yves Delneste, coordinateur du réseau « Immunothérapies »**



# Portrait

## Soizic Garaud

"Lymphocytes B : au carrefour des maladies auto-immunes et des cancers, décryptons leurs secrets pour des thérapies de précision."



**Soizic Garaud est Chargée de Recherche Inserm, nommée tout récemment, en octobre 2024, au sein du laboratoire « Lymphocytes B, Autoimmunité et Immunothérapie » (LBAI), UMR 1227, à Brest. Elle y apporte son expertise en onco-immunologie pour mieux comprendre l'impact des thérapies anti-PD-1 sur la réponse des lymphocytes B.**

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

J'ai réalisé ma thèse au laboratoire « Lymphocytes B, Autoimmunité et Immunothérapies » (LBAI) – UMR1227, à l'Université de Bretagne Occidentale, sous la direction du Pr Yves Renaudineau. Mes travaux portaient sur le rôle de la molécule CD5 dans la physiologie des lymphocytes B (LB) et sa contribution aux maladies auto-immunes. J'ai démontré que le variant de CD5, CD5-E1B, régulé épigénétiquement par la méthyltransférase de l'ADN et le protéasome, conduit à une réduction de l'expression de la forme classique de CD5, CD5-E1A, à la membrane plasmique via la formation d'agrégats dans le cytoplasme. CD5-E1B, tout comme CD5-E1A, active de manière constitutive la voie MAPK ainsi que la voie PI3K/Akt/mTOR, influençant la production d'interleukines comme l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13. Nous avons également observé **l'expression de CD5-E1B dans les LB de patients atteints de lupus érythémateux systémique**, une maladie auto-immune, et montré que ce défaut de méthylation, induit par l'IL-6, est réversible par le blocage du récepteur de l'IL-6.

**Ensuite, tu pars à Bruxelles pour travailler en onco-immunologie pendant 11 ans ?**

Oui, j'ai effectué mon post-doctorat au laboratoire d'Immunologie Moléculaire de l'Institut Jules Bordet (centre intégré de cancérologie) à l'Université Libre de Bruxelles, sous la direction de Karen Willard-Gallo.

À mon arrivée en 2010, mes recherches portaient sur la fonction de FOXP1, un facteur de transcription, dans les lymphocytes T CD4+ normaux et chez des patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs. Cependant, je me suis rapidement orientée vers l'étude de la réponse immunitaire anti-tumorale dans le cancer du sein, une thématique centrale de l'équipe, avec un intérêt particulier pour le rôle des LB. J'ai mis en place une cohorte prospective regroupant plus de 600 patientes atteintes de cancer du sein, ainsi que les outils nécessaires pour analyser les lymphocytes infiltrant les tumeurs mammaires. Mes travaux ont permis de démontrer **l'implication des LB dans la réponse immunitaire anti-tumorale**, notamment par la sécrétion d'immunoglobulines et de cytokines, ainsi que par la formation de structures lymphoïdes tertiaires. J'ai également mis en évidence **la valeur pronostique des LB dans le cancer du sein**.

En 2018, face à l'évolution des traitements du cancer, comme la chimiothérapie néoadjuvante, aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie, j'ai décidé de prolonger mon post-doctorat au sein de l'équipe pour étudier l'impact de ces traitements sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Ces travaux ont révélé que **les traitements anti-cancéreux modulent la réponse immunitaire** et ont démontré la valeur pronostique des lymphocytes T et B infiltrant le mélanome après un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Ces résultats ouvrent la voie à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, en faveur d'une médecine de précision.

## Une thématique sur laquelle tu continues de travailler dans le laboratoire LBAI?

Oui, tout à fait. Lors de mon post-doctorat à Bruxelles, en étudiant l'impact de l'immunothérapie sur la réponse immunitaire anti-tumorale, j'ai été confrontée à une réalité clinique majeure : le développement d'effets indésirables liés au système immunitaire (irAE) chez la majorité des patients, mimant des pathologies auto-immunes et inflammatoires connues.

Grâce au programme BIENVENÛE (COFUND Marie Skłodowska-Curie), j'ai rejoint le LBAI, à Brest, en 2022, pour y étudier les mécanismes immunitaires sous-jacents à ces toxicités induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Nos travaux ont mis en évidence la présence de LB dans les organes touchés par les irAE, suggérant leur implication dans la physiopathologie de ces effets secondaires. Une meilleure compréhension de ces mécanismes immunitaires pourrait conduire à l'identification d'outils diagnostiques et prédictifs, améliorant ainsi la prise en charge des patients.

Depuis ma nomination en tant que Chargée de Recherche Inserm cette année, je dirige un programme de recherche visant à élucider **le rôle du point de contrôle immunitaire PD-1 dans la physiologie des LB, ainsi que l'impact des thérapies anti-PD-1 sur leur réponse**. Avec le soutien de plusieurs membres de l'équipe, nous mettons en place des modèles d'étude in vitro à partir de cellules primaires humaines.

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

Travailler sur des échantillons humains est souvent un défi de taille ! Pour cela, en collaboration avec le Dr Benjamin Auberger, oncologue au CHU de Brest, et divers cliniciens, nous avons lancé l'essai clinique prospectif TADIG-P. Cet essai inclura 200 patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et collectera des données cliniques et des prélèvements sanguins avant, pendant le traitement, et à l'apparition des irAE pour monitorer la réponse immunitaire. Cette biocollection, que je coordonne, est essentielle pour étudier l'impact des thérapies anti-PD-1 sur les LB. Parallèlement, nous avons mis en place un essai clinique rétrospectif multicentrique pour caractériser le microenvironnement immunitaire des organes cibles des irAE. Au LBAI, nous développons des approches d'imagerie tissulaire comme l'immunohistochimie multiplex, l'immunofluorescence high-plex et l'imagerie de masse, ainsi que des outils d'analyse pour identifier les cellules impliquées dans les toxicités induites par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

**Soizic Garaud**

**LBAI, UMR 1227, Brest.**

[Soizic.Garaud@univ-brest.fr](mailto:Soizic.Garaud@univ-brest.fr)

## Focus Publications



Mortier L, Villabona L, Lawrence B, Arance A, Butler MO, Beylot-Barry M, Saiag P, Samimi M, Ascierto PA, Spada F, De Pontville M, Maio M, Berrocal A, Espinosa E, Capdevila J, Levin M, Das D, Krepler C, Grebennik D, Chiarion-Sileni V. ***Pembrolizumab for the First-Line Treatment of Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma: Results from the Single-Arm, Open-Label, Phase III KEYNOTE-913 Study.*** *Am J Clin Dermatol.* 2024 Nov;25(6):987-996.

Les patients (N = 55) atteints d'un CCM localement avancé ou métastatique récurrent ont reçu 200 mg de pembrolizumab par voie intraveineuse comme traitement de première intention toutes les 3 semaines (~ 2 ans). Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (ORR). L'ORR était de 49 % (IC à 95 % 35-63), avec 12 réponses complètes et 15 réponses partielles. La PFS médiane était de 9,3 mois (IC à 95 % 3-26) et le taux de PFS à 24 mois était de 39 %. La survie globale médiane était de 24,3 mois (IC à 95 % de 12,4 à non atteinte) et le taux de survie globale à 24 mois était de 51 %. Le pembrolizumab présente une activité antitumorale durable et une survie prometteuse chez les patients atteints d'un CCM localement avancé ou métastatique récurrent, ce qui soutient son utilisation dans cette population.

# Focus Publications



Pineau R, Le Reste PJ, Avril T, Jarry U, Chevet E, Pelizzari-Raymundo D. *Protocol to generate two distinct standard-of-care murine glioblastoma models for evaluating novel combination therapies.* *STAR Protoc.* 2024 Sep 20;5(3):103304.



Cet article présente un protocole pour générer un modèle murin de glioblastome grâce à l'injection intracérébrale de cellules tumorales. Y sont décrites les étapes de culture cellulaire, la procédure d'implantation intracérébrale, les traitements standards adaptés et le protocole de monitoring de la croissance tumorale par bioluminescence.



Jarry U, Bostoen M, Archambeau J, Pineau R, Chaillot L, Jouan F, Solhi H, Ferrari H, Le Guevel R, Mennessier V, Lena H, Corre R, Ricordel C, Guillaudoux T, Pedoux R. *Afatinib or Bevacizumab in combination with Osimertinib efficiently control tumor development in orthotopic murine models of non-small lung cancer.* *PLoS One.* 2024 Jun 27;19(6):e0304914.



A partir de lignées cellulaires établies à partir de tumeur de patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, l'équipe a développé des modèles murins précliniques orthotopiques de cancer bronchique non à petites cellules. Par bioluminescence, ces modèles permettent un monitoring aisé de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique et ainsi l'analyse de la réponse à diverses thérapies ciblées, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.



Hirigoyen U, Guilbaud C, Krejbich M, Fouet M, Fresquet J, Arnaud B, Com E, Pineau C, Cadiou G, Burlaud-Gaillard J, Erbs P, Fradin D, Labarrière N, Fonteneau JF, Petithomme T, Boisgerault N. *Oncolytic viruses alter the biogenesis of tumor extracellular vesicles and influence their immunogenicity.* *Mol Ther Oncol.* 2024 Sep 26;32(4):200887.



Ce travail décrit comment l'infection par des virus oncolytiques modifie les vésicules extracellulaires produites par les cellules tumorales. Celles-ci contiennent notamment des molécules immunogènes d'origines virale et cellulaire. Elles sont aussi plus efficaces pour transférer leur contenu aux cellules voisines du fait de la présence de glycoprotéines virales à leur surface. Ces résultats suggèrent que les virus oncolytiques modifieraient de façon importante les communications par vésicules au sein du microenvironnement tumoral.



L'Orphelin JM, Lancien U, Nguyen JM, Coronilla FJS, Saiagh S, Cassecuel J, Boussemart L, Dompmartin A, Dréno B. *NIVO-TIL: combination anti-PD-1 therapy and adoptive T-cell transfer in untreated metastatic melanoma: an exploratory open-label phase I trial.* *Acta Oncol.* 2024 Nov 7;63:867-877.

Cet article décrit un essai clinique exploratoire visant à évaluer la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité d'une stratégie d'immunothérapie combinant l'injection de TIL (lymphocytes infiltrant les tumeurs) autologues et d'anticorps anti-PD-1, à des patients porteurs de mélanome métastatique. Les patients ont reçu un traitement néo-adjuvant par anti-PD-1, suivi de deux injections de TILs autologues, espacées d'un mois et combinées à un traitement par anti-PD-1. Sur les 4 patients traités, 3 patients ont expérimenté des réponses complètes à la fin de l'étude, avec une moyenne de survie sans progression de 615 jours.



Mortier L, Blom A, van Hille B, Samimi M, Luciani L, Cahuzac C, Robert C, Quereux G, Maubec E, Miotti H, Maillard C, Aubin F, Lenormand C, Solbes MN, Joly P, Kachaner I, Lebbé C, Dutriaux C, Saiag P. *Avelumab as second-line or later treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: Analysis of real-world outcomes in France using the CARADERM database linked to the French national healthcare database.* *Eur J Cancer.* 2024 Sep;209:114261.

L'avelumab a été approuvé dans le monde entier pour le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique (mMCC). Cette étude a évalué les résultats chez des patients atteints de mMCC en France qui ont reçu de l'avelumab en traitement de deuxième ligne ou plus. Chez les patients évaluable (base de données CARADERM), la médiane de survie sans progression était de 3,6 mois (IC à 95 %, 2,7-7,5) et le taux de réponse objective était de 55,3 % (IC à 95 %, 45,3-65,4), y compris une réponse complète chez 31,9 %. Les résultats sont en accord avec les essais cliniques, ce qui soutient la recommandation de l'avelumab comme « standard of care ».



Jeroundi N, Roy C, Basset L, Pignon P, Preisser L, Blanchard S, Bocca C, Abadie C, Lalande J, Gueguen N, Mabilieu G, Lenaers G, Moreau A, Copin MC, Tcherkez G, Delneste Y, Couez D, Jeannin P. *Glycogenesis and glyconeogenesis from glutamine, lactate and glycerol support human macrophage functions.* *EMBO Rep.* 2024.

Cette étude s'intègre dans les travaux visant à comprendre comment les macrophages sont capables de survivre dans un environnement altéré. Les auteurs montrent que les macrophages sont capables de synthétiser du glycogène à partir de substrats glucidiques et non glucidiques et qu'ils utilisent le glycogène comme une source privilégiée pour fonctionner. De manière intéressante, les macrophages associés aux tumeurs (ovaire, poumon) contiennent du glycogène et sont capables d'en stocker.

## Agenda

- 29-31 Janvier 2025, 6<sup>ème</sup> Symposium International du CRCL de Lyon.  
[Plus d'information](#)
- 30 -31 janvier, SiRIC Curamus - Symposium: Brain Tumor Microenvironment, à Paris.  
[Plus d'information](#)
- 19-20 Mars 2025, 9<sup>ème</sup> édition du congrès France Bioproduction, à Tours.  
<https://www.france-bioproduction.com/>
- 8-10 Avril 2025, 4<sup>th</sup> Resolution days, à Francfort, Allemagne.  
<https://www.resolutiondays.co/>
- 12-14 Mai 2025, 22<sup>nd</sup> CIMT Annual Meeting, à Mayance, Allemagne.  
<https://www.meeting.cimt.eu/>
- 13-15 Mai 2025, EACR - Conference: Defence is the Best Attack, à Barcelone, Espagne.  
[Plus d'information](#)

# Agenda

- **22-24 Mai 2025, Tumor Immunology meets Oncology XIX 2025**, à Branderburg, Allemagne.  
[Plus d'information](#)
- **24-27 Juin 2025, FOCIS 2025 Annual Meeting**, à Boston, Massachusetts, United States.  
[Plus d'information](#)
- **17-22 Août 2025, 19<sup>th</sup> International Congress of Immunology**, à Vienne, Autriche.  
[Plus d'information](#)
- **13-14 Novembre 2025, 56<sup>th</sup> annual congress of the Société Française d'Immunologie**, à Paris.  
[Plus d'information](#)

## Des appels à projets en cours

### ● LA FONDATION ARC

#### ✦ Programmes labellisés 2025

Les Programmes labellisés Fondation ARC visent à soutenir des travaux d'envergure, portés par une équipe ou un consortium de recherche, s'appuyant sur des bases solides qui aboutiront à une meilleure compréhension et une meilleure prise en charge des cancers..

Date limite de candidature : **9 décembre 2024 à 15h.**

[En savoir plus](#)

### ● INCA

#### ✦ Appel à projets : LABREXCMP 2025

L'INCa lance la 2<sup>e</sup> édition de son appel à candidatures de labellisation de réseaux de recherche d'excellence spécialisés dans les cancers de mauvais pronostic. Dans cet appel à candidatures 2025, les localisations concernées sont les suivantes : foie, œsogastrique, système nerveux central, et les leucémies aigües des suites d'une transformation d'un syndrome myéloprolifératif ou d'une myélodysplasie.

Date limite de candidature : **10 décembre 2024 à 16h.**

[En savoir plus](#)

### ● INSERM

#### ✦ Programme « Impact Santé »

Le programme Impact Santé, confié à l'Inserm par l'État, a pour objectif de soutenir le développement de solutions pour faire face aux grands défis scientifiques, technologiques et sociétaux dans le domaine de la santé humaine. Les projets "d'amorçage" ou "d'accélération" contribueront notamment :

- à l'ouverture d'un nouveau champ de recherche ;
- à l'essor d'applications ou d'outils s'appliquant à toute la communauté scientifique ;
- au développement de nouveaux produits de santé ou dispositifs médicaux ;
- à une amélioration du système de santé pour les patients, les soignants, ou du parcours de soin global ;
- à une meilleure coordination entre la médecine de ville et l'hôpital.

Campagne de sélection des projets: **mi-décembre**

[En savoir plus](#)

# Des appels à projets en cours

## ● INSERM

◆ **Approches interdisciplinaires des processus oncogéniques : apports de la physique, de la chimie et des sciences de l'ingénieur à l'oncologie (PCSI)**

Date limite de candidature: **13 Décembre 2024.**

[En savoir plus](#)

◆ **Approches interdisciplinaires des processus oncogéniques et perspectives thérapeutiques : apports des mathématiques et de l'informatique à l'oncologie (MIC)**

Date limite de candidature: **19 Décembre 2024**

[En savoir plus](#)

## ● ANR

◆ **AAP SRSEI 2024**

Le programme Soutien aux réseaux scientifiques européens ou internationaux de l'Agence nationale de la recherche aide des équipes françaises ayant déposé, en tant que coordinatrices, un projet de recherche à des appels collaboratifs européens (Horizon Europe) ou internationaux, à renforcer la qualité de leur candidature pour la dernière étape de l'appel visé.

Date limite de candidature : **31 Décembre 2024.**

[En savoir plus](#)

## ● HORIZON EUROPE

◆ **ERC « Consolidator Grant 2025 »**

Date limite de candidature: **14 janvier 2025**

[En savoir plus](#)

## ● LES FONDATIONS ARC et FRM

◆ **4<sup>ème</sup> année de thèse en cancérologie**

La Fondation ARC et la Fondation pour la recherche médicale mutualisent désormais leur aide à la réalisation d'une 4e année de thèse en cancérologie en lançant, en fin d'année, un appel à projets conjoint pour l'année 2025.

Date limite de candidature (ouverture le 18 décembre 2024) : **27 janvier 2025 à 15h.**

[En savoir plus](#)

## ● INSERM

◆ **Caractérisation des lésions préneoplasiques et stratification de leurs risques évolutifs (PNP)**

Date limite de candidature: **30 janvier 2025.**

[En savoir plus](#)

## ● HORIZON EUROPE

◆ **Marie-Sklodowska-Curie Action : MSCA Staff Exchanges 2024**

The objective of the Marie-Sklodowska-Curie Action Staff Exchanges Call for proposals is to develop a sustainable collaboration among different organisations from the academic and private sectors based in Europe and beyond.

Date limite de candidature : **5 février 2025 à 17h00.**

[En savoir plus](#)

## ● INSERM

◆ **Soutien pour la formation à la recherche fondamentale et translationnelle en cancérologie - Doctorat en sciences (FRFT-Doc)**

Date limite de candidature : **4 mars 2025.**

[En savoir plus](#)

# Des appels à projets en cours

## ● La Fondation ARC:

### ◆ AAP : Cancer & Vieillessement 2025

Ce programme de la Fondation ARC a pour objectif de soutenir des recherches visant à approfondir la compréhension des spécificités de la biologie des cancers chez les patients âgés.

Date limite de candidature : **4 mars 2025 à 15h.**

[En savoir plus](#)

## ● HORIZON EUROPE

### ◆ ERC Proof of Concept 2025

The ERC Proof of Concept Grants aim at facilitating exploration of the commercial and social innovation potential of ERC funded research and are therefore available only to Principal Investigators whose proposals draw substantially on their ERC funded research.

Date limite de candidature : **13 mars 2025.**

[En savoir plus](#)

### ◆ Marie-Sklodowska-Curie Action : MSCA Cofund 2025

The objective of the Marie-Sklodowska-Curie Action Cofund Call for proposals is to provide complementary funding for doctoral or postdoctoral programmes managed by entities established in EU Member States or Horizon Europe Associated Countries.

Date limite de candidature : **24 juin 2025 à 17h00.**

[En savoir plus](#)

### ◆ ERC « Advanced Grant 2025 »

Date limite de candidature: **28 août 2025**

[En savoir plus](#)

# Répertoire de compétences des équipes du réseau Immunothérapies

Vous recherchez une **compétence particulière au sein du réseau Immunothérapies** du CGO ? **Le répertoire, accessible en cliquant [ici](#), peut vous aider !**

Les compétences des différents membres du réseau Immunothérapies sont répertoriées en 4 catégories:

- **Expertises scientifiques**
- **Expertises technologiques**
- **Modèles précliniques étudiés**
- **Accès aux cohortes humaines**

Vous accéderez aux coordonnées des membres du réseau Immunothérapies en cliquant sur les items qui vous intéressent.

***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](mailto:francoise.leost@univ-nantes.fr)