

## **CICON – SEVENTH INTERNATIONAL CANCER IMMUNOTHERAPY CONFERENCE**

### **Translating science into survival**

**Pr Yfat Merbl** (Weizmann Institut, Israel)

Le professeur Yifat Merbl évoluant à l'institut Weizmann en Israël a présenté ses travaux sur le rôle du profilage du protéasome dans la compréhension des mécanismes de l'immunité antitumorale du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), parus dans le journal Nature Cancer en 2023 (Javitt et al., 2023).

L'immunothérapie a transformé les options de traitement du cancer, mais la résistance observée chez de nombreux patients demeure insuffisamment comprise. Les protéasomes cellulaires ont été identifiés comme des acteurs dans la modulation de l'immunité antitumorale, influençant les mécanismes assurant la présentation de l'antigène, la signalisation inflammatoire, et l'activation des cellules immunitaires. Cependant, la manière dont l'hétérogénéité des protéasomes peut influencer la progression tumorale et la réponse à l'immunothérapie reste une question ouverte. Cette étude dévoile une variabilité significative dans la composition du complexe du protéasome entre différents cancers, ayant un impact sur les interactions entre la tumeur et le système immunitaire ainsi que sur le microenvironnement tumoral.

En analysant le profil des machineries de dégradation des protéines dans des échantillons de CBNPC dérivés de patients, l'équipe du professeur Yifat Merbl a pu observer une sur-représentation du régulateur du protéasome PSME4 dans les tumeurs, associée à une altération de l'activité des protéasomes dans le tissu cancéreux. PSME4, a été identifié comme un nouvel inhibiteur de l'immunoprotéasome, jouant un rôle anti-inflammatoire dans le cancer. L'étude de PSME4 a montré qu'une augmentation de son expression était corrélée à une mauvaise survie chez les patients atteints de CBNPC. Leurs analyses sur les activités protéolytiques des protéasomes en présence de PSME4 montrent que PSME4 diminue l'antigénicité des peptides tumoraux, notamment par la réduction de leur présentation antigénique.

Par ailleurs, des analyses protéomiques ont montré que l'absence de PSME4 dans les tumeurs permettait une augmentation de la sécrétion de cytokines inflammatoires dans un modèle murin de CBNPC. Ces résultats associés aux données montrant la résistance à l'immunothérapie dans plusieurs types de cancers surexprimant PSME4 suggèrent que ce régulateur favorise une signature tumorale anti-inflammatoire dite « froide », en altérant l'immunogénicité des peptides générés par le protéasome. Ces éléments mis en évidence par l'équipe du professeur Yifat Merbl ouvrent les questionnements sur l'importance de la composition et l'hétérogénéité des protéasomes dans le contexte du cancer et de leur réponse à l'immunothérapie.

*Javitt, A., Shmueli, M.D., Kramer, M.P., Kolodziejczyk, A.A., Cohen, I.J., Radomir, L., Sheban, D., Kamer, I., Litchfield, K., Bab-Dinitz, E., Zadok, O., Neiens, V., Ulman, A., Wolf-Levy, H., Eisenberg-Lerner, A., Kacen, A., Alon, M., Rêgo, A.T., Stacher-Priehse, E., Lindner, M., Koch, I., Bar, J., Swanton, C., Samuels, Y., Levin, Y., da Fonseca, P.C.A., Elinav, E., Friedman, N., Meiners, S., Merbl, Y., 2023. The proteasome regulator PSME4 modulates proteasome activity and antigen diversity to abrogate antitumor immunity in NSCLC. Nat. Cancer 4, 629–647. <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00557-4>*

*En raison de l'interdiction explicite qui a été faite de communiquer, de manière écrite ou orale, les données non publiées présentées lors de ce congrès, le présent résumé a été volontairement limité aux avancées ayant déjà fait récemment l'objet de publications scientifiques. Laura KALFEIST pour la FITC*

## **CICON – SEVENTH INTERNATIONAL CANCER IMMUNOTHERAPY CONFERENCE**

### **Translating science into survival**

**Pr Guido Kroemer** (Institut Gustave Roussy, France)

Le professeur Guido Kroemer, chercheur à l'Institut Gustave Roussy a présenté les résultats du travail de son équipe publiés et résumés respectivement dans les journaux Cancer Discovery en novembre 2023 (Zhao et al., 2023) et Cell Death & Differentiation en décembre 2023 (Liu et al., 2023), concernant les effets du vénétoclax, un inhibiteur de la protéine Bcl-2. Bcl-2 est une oncoprotéine impliquée dans l'inhibition de l'apoptose (aussi appelé mort programmée des cellules).

Des inhibiteurs pharmacologiques de Bcl-2 ont été développés dans le but d'induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses exprimant Bcl-2. L'antagoniste de Bcl-2, le vénétoclax, a été cliniquement approuvé pour traiter certaines leucémies et lymphomes. Cependant, il semble que le vénétoclax et l'inhibition de Bcl-2 puissent exercer leurs effets anticancéreux de manière indirecte. En effet, les résultats montrent que le vénétoclax ne permet pas d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses chez des souris immunodéficientes porteuses de tumeur, ce qui souligne l'implication du système immunitaire dans ce phénomène induit par la molécule chez la souris.

Cette action indirecte repose sur une activation augmentée des cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) permettant une meilleure costimulation des lymphocytes T, notamment par une hausse de l'expression des molécules de costimulation CD80 et CD86, des récepteurs aux chimiokines et de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Ces effets induits par le vénétoclax, ont été retrouvés chez la souris et chez l'Homme, renforçant ainsi l'immunosurveillance tumorale. Mécaniquement, l'inhibition de Bcl-2 entraîne une meilleure présentation de l'antigène par la population de cDC1 via l'activation de la voie des interférons de type I (IFN de type I). Grâce aux effets autocrines et paracrines des IFN de type I sur leur récepteur IFNAR1, les cDC1 subissent alors une reprogrammation transcriptionnelle et fonctionnelle. Cela permet d'améliorer leur capacité de migration dans les tumeurs permettant la présentation antigénique et donc l'activation des lymphocytes T. De plus, l'augmentation de l'expression des récepteurs PD-1 et CTLA-4 a été observée sur les cDC1.

Cette cascade d'événements déclenchés par l'inhibition de Bcl-2 permet l'infiltration des lymphocytes T spécifiques de l'antigène dans la tumeur augmentant l'immunosurveillance et la sensibilisation des tumeurs à l'immunothérapie ciblant PD-(L)1. Ces résultats appuient l'idée selon laquelle les médicaments antinéoplasiques agissent de manière indirecte, en modulant le système immunitaire plutôt qu'en exerçant des effets cellulaires autonomes sur les cellules cancéreuses.

Zhao L, Liu P, Mao M, Zhang S, Bigenwald C, Dutertre CA, Lehmann CHK, Pan H, Paulhan N, Amon L, Buqué A, Yamazaki T, Galluzzi L, KloECKner B, Silvin A, Pan Y, Chen H, Tian AL, Ly P, Dudziak D, Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. BCL2 Inhibition Reveals a Dendritic Cell-Specific Immune Checkpoint That Controls Tumor Immunosurveillance. *Cancer Discov.* 2023 Nov 1;13(11):2448-2469. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-1338.

Liu, P., Zhao, L., Zitvogel, L., Kepp, O., Kroemer, G., 2023. The BCL2 inhibitor venetoclax mediates anticancer effects through dendritic cell activation. *Cell Death Differ.* <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01232-y>

## CICON – SEVENTH INTERNATIONAL CANCER IMMUNOTHERAPY CONFERENCE

### Translating science into survival

#### Pr Fatima Mechta-Grigoriou (Institut Curie, France)

Le docteur Fatima Mechta-Grigoriou effectuant ses recherches à l'institut Curie à Paris a présenté ses dernières recherches portant sur la cartographie de l'hétérogénéité stromale dans le cancer du sein en s'appuyant sur l'article publié en 2018 dans le journal Cancer Cell (Costa et al., 2018).

Les fibroblastes associés au cancer (CAFs) jouent un rôle crucial dans le microenvironnement tumoral. L'étude de l'équipe du Dr Mechta-Grigoriou se concentre sur la caractérisation et la répartition spatiale des différentes sous-population de CAFs. Ils ont mis en évidence l'existence de quatre sous-populations de CAF présentes dans les tumeurs du sein (S1 à S4), chacune présentant des propriétés et des niveaux d'activation distincts. Alors que les cancers du sein luminaux sont enrichis par la population CAF-S2, les cancers du sein de type HER2+ sont enrichis en CAF-S3. Dans les cancers du sein triple négatif (CSTN), les deux sous-populations myofibroblastiques (CAF-S1, CAF-S4) sont augmentées.

Les fibroblastes CAF-S1 induisent un environnement immunosuppresseur par un mécanisme en plusieurs étapes. La première étape est la sécrétion de CXCL12 par les CAF-S1, permettant l'attraction des lymphocytes T-CD4+ CD25+ ainsi que leur rétention par l'expression de divers récepteurs (OX40-L, PD-L2, JAM2) par les CAF-S1. Ils favorisent la survie de ces lymphocytes T-CD4+CD25+ ainsi que leur différenciation en lymphocytes T régulateurs (CD25<sup>High</sup> FOXP3<sup>High</sup>) par l'expression des molécules B7H3, CD73 et DPP4. Enfin, contrairement au CAF-S4, les CAF-S1 améliorent la capacité des lymphocytes T régulateurs à inhiber la prolifération des lymphocytes T effecteurs.

Ces observations concordent avec l'accumulation de lymphocytes T-CD4+FOXP3+ dans les CSTN enrichis en CAF-S1, illustrant ainsi comment une sous-population spécifique de CAF contribue à l'immunosuppression au sein des tumeurs. La suite du travail présentée par le Dr Mechta-Grigoriou explore la répartition spatiale et la colocalisation de ces sous-populations de CAFs avec les différentes populations cellulaires du microenvironnement ainsi que les répercussions de ces clusters cellulaires sur la réponse au traitement par immunothérapie et sont en cours de valorisation.

*Costa, A., Kieffer, Y., Scholer-Dahirel, A., Pelon, F., Bourachot, B., Cardon, M., Sirven, P., Magagna, I., Fuhrmann, L., Bernard, C., Bonneau, C., Kondratova, M., Kuperstein, I., Zinovyev, A., Givel, A. M., Parrini, M.-C., Soumelis, V., Vincent-Salomon, A., Mechta-Grigoriou, F., 2018. Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. Cancer Cell 33, 463-479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>*

**Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité des auteurs qui sont garants de son objectivité.**

*En raison de l'interdiction explicite qui a été faite de communiquer, de manière écrite ou orale, les données non publiées présentées lors de ce congrès, le présent résumé a été volontairement limité aux avancées ayant déjà fait récemment l'objet de publications scientifiques. Laura KALFEIST pour la FITC*