

## **KEYSTONE SYMPOSIA MEETING – WHISTLER CONFERENCE CENTER**

### **B Cells and Tertiary Lymphoid Structures : Emerging Targets in Cancer Therapeutics**

**Aaron M. Ring** (Yale School of Medicine, USA)

#### ***The Importance of Antigen Specificity for Intratumoral B Cell Function***

L'étude présentée met en lumière l'impact significatif des auto-anticorps dirigés contre le protéome extracellulaire dans le contexte des immunothérapies contre le cancer. La majorité des anticorps fonctionnels ciblent le protéome extra-cellulaire. La méthode novatrice REAP (Rapid Extracellular Antigen Profiling) (Wang et al, 2022) a permis la découverte de 6500 cibles d'auto-anticorps en contexte tumoral, révélant ainsi un paysage complexe d'auto-anticorps difficilement détectables par d'autres technologies.

L'observation selon laquelle les patients traités avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), en particulier l'anti-CTLA4, présentent un taux élevé d'auto-anticorps, souligne le lien entre la réponse immunitaire et l'efficacité des immunothérapies. De plus, la corrélation positive entre la présence d'auto-anticorps anti-IFN de type 1 et une réponse positive aux immunothérapies suggère un potentiel biomarqueur prédictif de la réponse au traitement.

Dans un modèle tumoral de souris reposant sur l'induction des néoantigènes de novo (souris NINJA), le traitement avec des anticorps dirigés contre les IFN de type 1 conduit à une meilleure survie, soulignant le rôle thérapeutique potentiel des auto-anticorps. Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à exploiter ces auto-anticorps dans le traitement du cancer.

Cependant, la présence d'auto-anticorps inhibant la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle témoigne de la nécessité de mieux comprendre ces mécanismes pour optimiser l'efficacité des immunothérapies.

En résumé, cette étude suggère que la détection et la caractérisation des auto-anticorps pourraient jouer un rôle crucial dans la personnalisation des immunothérapies contre le cancer. En identifiant des biomarqueurs prédictifs de réponse, cette approche ouvre la voie à des traitements plus ciblés et efficaces, représentant ainsi une avancée majeure dans l'amélioration des résultats cliniques pour les patients atteints de cancer traités par immunothérapie.

*Wang EY, Dai Y, Rosen CE, Schmitt MM, Dong MX, Ferré EMN, Liu F, Yang Y, González-Hernández JA, Meffre E, Hinchliff M, Koumpouras F, Lionakis MS, Ring AM. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. Cell Rep Methods. 2022 Feb 28*

## KEYSTONE SYMPOSIA MEETING – WHISTLER CONFERENCE CENTER

### B Cells and Tertiary Lymphoid Structures : Emerging Targets in Cancer Therapeutics

**Chrystal M. Paulos** (Emory University School of Medicine, USA)

#### ***The Importance of B Cells in Adoptive Cell Therapies***

L'étude repose sur l'utilisation de CpG, agoniste de Toll Like Receptor 9 (TLR9), pour conditionner *ex vivo* les lymphocytes intratumoraux, chez la souris et chez l'homme. L'objectif est de produire des lymphocytes antitumoraux efficaces contre la tumeur dans le cadre de thérapie cellulaire adoptive en évitant les toxicités liées à l'administration des agonistes de TLR9 directement chez les patients.

Le transfert adoptif de lymphocytes T CD8+ exprimant un TCR transgénique reconnaissant l'épitope gp100 (modèle pmel-1) expansus *ex vivo* en présence de CpG dans des souris porteuses de tumeurs de mélanome B16F10 conduit à un effet thérapeutique majeur et persistant *in vivo*. L'expansion de lymphocytes T CD8+ antitumoraux est dépendante de cellules présentatrices de l'antigène activées par le CpG.

Les lymphocytes T CD8+ conditionnés par CpG ont acquis une signature protéomique unique caractérisée par un phénotype IL-2R $\alpha$ <sup>high</sup>ICOS<sup>high</sup>CD39<sup>low</sup> et un profil métabolique altéré, tous deux dépendants des lymphocytes B, et non des cellules dendritiques, présents dans la culture. L'élimination des lymphocytes B de la culture *ex vivo* au moment du conditionnement des lymphocytes T par le CpG conduit à la perte de l'efficacité antitumorale de la thérapie cellulaire adoptive. Par ailleurs, l'ajout de lymphocytes B avec du CpG lors de la culture *ex vivo* se révèle crucial pour générer des lymphocytes T CD8+ antitumoraux, soulignant l'importance de l'interaction B-T dans la génération de réponses antitumorales efficaces. Ce travail met ainsi en lumière un rôle central des lymphocytes B activés par TLR9 dans la génération de lymphocytes T CD8+ doués d'une immunité antitumorale puissante.

Le CD2 est identifié comme un acteur clé dans les interactions entre les lymphocytes T et B. Le blocage du CD2 entraîne une absence de réponse et du phénotype des lymphocytes T antitumoraux. Chez l'homme, l'activation du CD2 sur les lymphocytes infiltrant la tumeur augmente ce phénotype, suggérant une application potentielle en clinique chez les patients atteints de cancer.

L'étude s'est également intéressée à la combinaison avec d'autres immunothérapies. L'anticorps anti-PD-1 réduit l'efficacité des lymphocytes infiltrant la tumeur, alors que SEMA4D sauve ce phénotype, suggérant des pistes pour une utilisation en synergie avec d'autres immunothérapies.

En conclusion, ce travail offre une perspective novatrice pour améliorer les immunothérapies contre le mélanome en utilisant le CpG pour conditionner les lymphocytes T *ex vivo*, soulignant l'importance des interactions B-T dans la génération de réponses antitumorales. Ces découvertes pourraient avoir un impact significatif sur le développement de nouvelles stratégies d'immunothérapie contre le cancer.

*Smith AS, Knochelmann HM, Wyatt MM, Rangel Rivera GO, Rivera-Reyes AM, Dwyer CJ, Ware MB, Cole AC, Neskey DM, Rubinstein MP, Liu B, Thaxton JE, Bartee E, Paulos CM. B cells imprint adoptively transferred CD8+ T cells with enhanced tumor immunity. J Immunother Cancer. 2022*

## KEYSTONE SYMPOSIA MEETING – WHISTLER CONFERENCE CENTER

### B Cells and Tertiary Lymphoid Structures : Emerging Targets in Cancer Therapeutics

**Hong I. Wan** (Tallac Therapeutics, USA)

#### ***TAC-001, a Toll-Like Receptor (TLR9) Agonist Antibody Conjugate Targeting B Cells, Promotes Anti-Tumor Immunity***

La présentation explore des stratégies thérapeutiques basées sur l'activation immunitaire. L'utilisation d'agonistes du TLR9 (CpG ODN) et d'anticorps agonistes du TLR9 conjugués (TRAAC) est présentée comme une approche prometteuse pour stimuler une réponse immunitaire robuste. En particulier, les expériences chez la souris révèlent une activation significative du système immunitaire, y compris la prolifération des lymphocytes B, leur différenciation en plasmocytes, et une infiltration accrue de cellules B activées dans le micro-environnement tumoral.

L'article associé approfondit l'application de l'immunothérapie *in situ* en situation néoadjuvante dans des modèles tumoraux précliniques chez la souris (CT26 et 4T1), soulignant les avantages de cette approche par rapport aux thérapies systémiques traditionnelles. L'utilisation combinée d'un ligand synthétique de TLR9 (CpG) et d'un anticorps agoniste de OX40 déclenche des réponses immunitaires antitumorales systémiques, éradiquant même des métastases non traitées. L'accent est mis sur l'importance du timing précis entre l'immunothérapie néoadjuvante et la chirurgie, avec des données indiquant que des intervalles trop courts peuvent compromettre l'efficacité de l'immunothérapie.

Les résultats précliniques soulignent la pertinence de cette approche pour divers types de tumeurs solides, avec des effets bénéfiques augmentés par l'ajout d'un anticorps anti-PD1. Les bénéfices observés incluent une amélioration de la survie, un contrôle plus efficace de la maladie systémique, et une réduction des récurrences locales. L'accent est mis sur la nécessité de traduire ces découvertes en essais cliniques, offrant une perspective prometteuse pour l'évaluation de cette combinaison en néoadjuvant.

En conclusion, l'immunothérapie administrée localement en situation néoadjuvante, démontre une efficacité notable dans l'élimination des métastases, l'amélioration de la survie, et la création d'une immunité tumorale durable. Ces résultats prometteurs suggèrent une nouvelle avenue pour le traitement du cancer, mettant en avant la nécessité d'essais cliniques pour valider ces découvertes et guider le développement de futures thérapies immunologiques.

*Hong WX, Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Sallets A, Levy R. Neoadjuvant Intratumoral Immunotherapy with TLR9 Activation and Anti-OX40 Antibody Eradicates Metastatic Cancer. Cancer Res. 2022*

**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. Gabriel CHEMIN pour la FITC*