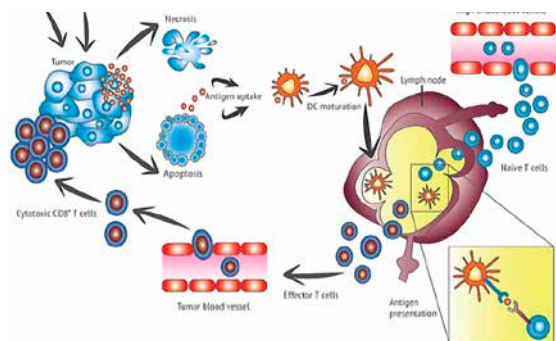


ImmunoPDT et Immunothérapie des Cancers

Rôle de l'immunologie dans la Thérapie Photodynamique

Contexte et enjeu

L'utilisation de la PDT dans le domaine de l'oncologie a déjà fait ses preuves et connaît depuis ces dernières années un intérêt grandissant. Aujourd'hui, il existe un réel rationnel pour penser que la PDT pourrait impacter la réponse immunitaire, en faveur d'une immunoactivation. Cette propriété serait un atout considérable dans la prise en charge des cancers si l'on prend en considération le succès de certaines immunothérapies anti-tumorales (anti-PD1, PDL1, CTLA-4...), en particulier depuis ces 3 dernières années.



Au sein de l'unité Oncothai, l'équipe ImmunoPDT travaille en étroite association avec l'équipe PhysicoPDT dirigée par le Dr Maximilien Vermandel, et en collaboration avec les cliniciens du CHRU de Lille et du Centre Oscar Lambret. Les 5 principaux projets développés au sein de l'équipe ont pour ambition de mieux comprendre l'impact de la PDT sur la réponse immunitaire en évaluant plus spécifiquement les mécanismes impliqués dans l'immuno-modulation du système immunitaire par la PDT.

La réalisation de ces projets nécessite de s'appuyer sur une double expertise, celle acquise historiquement par l'équipe « Immunorégulation des Cancers Viro-induits » dirigée par le Pr Nadira Delhem, dans les domaines de l'immunosurveillance et de l'immunothérapie des cancers, et celle acquise par l'unité INSERM U1189 de Serge Mordon dans le domaine des lasers et de la thérapie photodynamique. C'est en effet, la synergie de ces compétences qui permettra de comprendre en amont le rôle de la PDT dans la régulation immunitaire, afin de proposer des protocoles innovants dans le traitement des cancers.

Objectifs

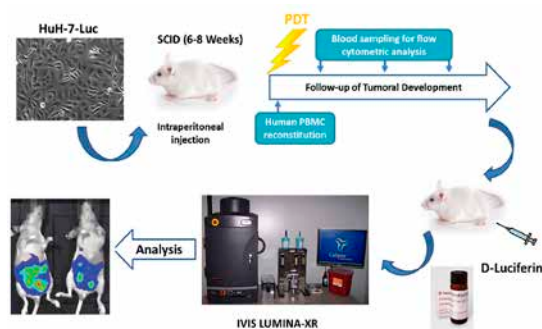
L'unité INSERM U1189, en collaboration avec les services cliniques de Gynécologie, de Transplantation digestive, de Neurochirurgie, de Dermatologie et de

Pneumologie du CHRU de Lille, ont débuté 5 projets ambitieux visant à évaluer, en parallèle de l'efficacité de la PDT tant que traitement anti-tumoral, l'impact de la PDT sur la régulation de la réponse immunitaire. Ces travaux se déroulent sous deux versants : clinique et recherche.

Sur le plan Recherche, l'équipe immunoPDT propose de développer des projets fondamentaux plus en amont de la recherche translationnelle, visant à comprendre au niveau biologique et moléculaire, l'impact de la PDT, à la fois sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires [Projets IM-PRODYNOV (carcinome ovarien) et HEPATOCAR (hépatocarcinome)].

Par ailleurs, l'équipe ImmunoPDT a développé des outils méthodologiques et techniques performants dans l'évaluation in vivo de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-tumorales.

L'équipe a notamment mis au point des modèles innovants de souris humanisées « à façon » qui associent la xeno-transplantation de tumeurs humaines exprimant la luciférase, à la reconstitution avec un système immunitaire humain complet.



Ces modèles, facilement exploitable en imagerie du petit animal, permettent de développer des stratégies anti-tumorales dans un contexte très proches de la physiopathologie humaine.

Afin d'évaluer dans ces modèles in vivo, l'efficacité de la PDT et son impact sur un système immunitaire humain, l'unité U1189 a développé des dispositifs innovants d'illumination in vivo des souris.

Sur le plan clinique, l'équipe ImmunoPDT développe des projets de recherche plus translationnels visant à caractériser les effets de la PDT, combinée à la chirurgie ou à l'immunothérapie, sur le phénotype et l'activation des cellules immunitaires (immunomonitoring) et sur la régulation de la réponse immunitaires (lymphocytes T régulateurs, DC tolérogènes, exo-

somes tumoraux...). L'ensemble de ces études sont réalisées à partir de prélèvements issus de patients inclus dans des essais cliniques ou des études ancillaires [Projets IM-INDYGO (glioblastome), IMCUTALA (mélanome) et IMPALA (mésothéliome)].



Où en sommes nous ?

Grâce au soutien financier de la SATT Nord de France et Grand-Est, un brevet sur un nouveau photosensibilisateur (PS), ciblant spécifiquement des carcinomes ovariens péritonéale, a été déposé. Le photosensibilisateur (PS-FOL) présenté ici est le produit d'une synthèse originale réalisée par l'équipe du Laboratoire de Réactions et Génie des Procédés (LRGP - UMR 7274 CNRS - Université de Lorraine). L'objectif de cette synthèse est d'associer le photosensibilisateur (PS) à une molécule d'adressage (acide folique) ciblant FR avec une forte affinité. Nous ne pouvons détailler davantage la nature de ce composé pour des raisons de confidentialité.



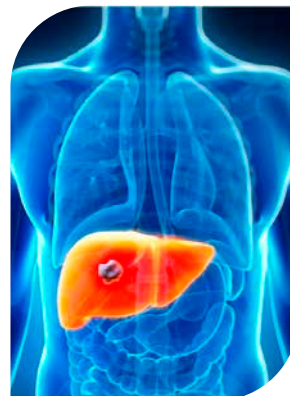
Notre objectif principal était d'évaluer la PDT dans cette indication, ainsi que son impact sur la réponse immunitaire. Les premiers résultats in vitro ont montré l'excellente efficacité de la PDT sur les lignées cellulaires humaines de carcinome ovarien.

Par ailleurs, la PDT a également un effet bénéfique sur le système immunitaire. Les résultats observés montrent que les cellules tumorales soumises à la PDT produisent des facteurs favorisant l'immunostimulation en induisant une augmentation de la prolifération des cellules immunitaires humaines. La PDT permet également d'induire une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules tumorales et une augmentation de cytokine favorable à la survie et la prolifération et l'activation des cellules immunitaires telles que les cytokines IL2, IFN-gamma et les cellules lymphocytaires T CD4+ et T CD8+.

Dans le contexte des carcinomes hépatocellulaires (PDT), nous avons pu obtenir des premiers résultats très prometteurs grâce à l'obtention d'un financement de thèse internationale. L'objectif principal de cette

étude est de comprendre, dans le contexte du CHC, les effets directs et indirects de la PDT médiée par l'Acide 5-Aminolevulinic (5-ALA). Dans ce contexte, des lignées cellulaires de cancer hépatique ont été utilisées dans un premier temps : HuH7 (surexprimant p53), Hep3B (délétion partielle de p53) et HepG2 (exprimant p53 sauvage) et dans un second temps des cellules primaires de CHC issues d'exérèse chirurgicale seront utilisées.

Nos résultats préliminaires ont démontré que la PDT peut être efficace contre les trois lignées cellulaires différentes de CHC car elles expriment les enzymes clés responsables de la conversion de la pro-drogue 5-ALA en Porphyrine IX (PpIX), le PS final.



Ainsi, le traitement par PDT au 5-ALA de ces lignées, induit une mort cellulaire dépendante de la dose de 5-ALA et de la durée d'illumination.

De façon intéressante, nous avons également observé que ces trois lignées cellulaires répondent de manière variable à la PDT par 5-ALA selon un schéma qui semble lié au profil d'expression de p53.

Par ailleurs, grâce à un réseau de collaboration très étroit avec des cliniciens du CHRU de Lille et du centre Oscar Lambret et grâce au soutien logistique et financiers d'industriels (Novartis, BMS et MSD), nous avons initié 2 nouveaux projets dans le cadre du Mélanome et des mésothéliums.

Les immunothérapies, comme les anticorps anti-PD-1, sont apparues ces dernières années comme un outil thérapeutique majeur dans de nombreux cancers. Ainsi, les avantages apportés à la fois par l'immunothérapie et la PDT nous ont conduits à proposer une combinaison des deux traitements afin d'améliorer l'effet anti-tumoral local chez des patients présentant un mélanome avec métastases cutanées, ou présentant des mésothélium.

Sur la base d'un rationnel d'effet synergique de la PDT et des inhibiteurs de checkpoint immunitaires, nous espérons induire une forte réponse immunitaire anti-tumorale, en l'absence de toxicités cumulatives et menant à une meilleure issue pour ces patients.

Contacts

Nadira Delhem

nadira.delhem@ibl.cnrs.fr

Serge Mordon

serge.mordon@inserm.fr