

Ecole doctorale Environnements-Santé
Dossier de projet de thèse « Contrat doctoral Etablissements »
ANNEE 2025

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : Godet

Prénom : Yann

Section CNU : 82

Grade : PU-PH

HDR : Date de soutenance 14/02/2017 Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) :

8 rue du Dr JFX Girod, 25020 Besançon

Yann.godet@univ-fcomte.fr

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) :

RIGHT, INSERM, UMR1098, Olivier Adotévi

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

RIGHT INSERM UMR1098 équipe TICI (Therapeutic Innovations in Cancer Immunology)

Besançon

Yann Godet

Yann.godet@univ-fcomte.fr

- titre du projet

Optimisation des thérapies cellulaires adoptives anti-tumorales par invalidation génique de points de contrôles immunitaires intracellulaires

- **description du projet (2 pages maximum)**

Depuis 2011 et l'apparition des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) dans l'arsenal thérapeutique anti-tumoral, ils occupent une place prépondérante dans les traitements des patients. Ces traitements visent à réactiver les lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales. En effet au cours du développement du cancer celui-ci a pu développer des stratégies visant à activer des mécanismes de rétrocontrôles négatifs du système immunitaire. Les ICI utilisés actuellement sont des anticorps monoclonaux qui viennent bloquer des récepteurs membranaires (CTLA-4, PD-1/PDL1, LAG-3). Bien que les résultats cliniques de l'utilisation de cette approche thérapeutique aient pu changer radicalement le pronostic des patients (ie mélanome métastatique), ces traitements ne fonctionnent toutefois pas pour tous les cancers ni tous les patients.

Les stratégies de transfert cellulaire adoptif (ACT) restent une alternative prometteuse, en monothérapie ou en combinaison thérapeutique avec les ICI. Des résultats récents ont documenté l'efficacité thérapeutique de l'injection de TIL, ce qui a conduit à l'approbation par la FDA de cette stratégie chez les patients réfractaires aux ICI et aux thérapies ciblées (Rohaan MW et al., Schoenfeld AJ et al.). Cependant, bien que la thérapie

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

par TIL ait démontré une efficacité relative dans les tumeurs solides, en particulier dans le mélanome, cette efficacité pourrait encore être grandement améliorée en associant ACT et ICI et plusieurs essais cliniques sont en cours.

Les points de contrôle immunitaire intracellulaires (iICP) sont des molécules qui régulent à la baisse les cascades de signalisation déclenchées par l'engagement du TCR (T Cell Receptor) et constituent une famille en expansion de nouvelles cibles pour les immunothérapies (Laletin V et al.). Contrairement aux points de contrôle immunitaire membranaires les iICP ne peuvent être ciblés par des anticorps monoclonaux. L'inactivation génique est une stratégie envisageable pour optimiser l'approche d'ACT (Stadtmauer EA et al.). L'inhibition de deux iICP, CBL-B et CISH, dans les TIL par un composé pharmacologique ou CRISPR/Cas9 est ainsi en cours d'évaluation dans les essais cliniques. Le profil d'expression et d'activation des iICP dans les TIL n'est pas extensivement documentée et l'implication de l'inactivation des iICP sur la biologie des lymphocytes T doit encore être pleinement caractérisée.

Le projet a pour objectif d'évaluer l'expression des iICPs par cytométrie intracellulaire et western blotting dans les TILs de mélanome et de cancers colorectaux (CRC). Les TIL et les cellules tumorales seront obtenus à partir de prélèvements tumoraux des hôpitaux de Besançon et de Nantes dans le cadre du projet SO'TIL soutenu par la ligue contre le cancer dans le cadre de l'AAP 2024 Thérapies cellulaires innovantes. Ensuite, en utilisant le système CRISPR/Cas9, l'iICP le plus approprié sera édité en fonction du cancer ciblé. Cette approche est maîtrisée à RIGHT, Valentine de Castro y a réalisé sa thèse de doctorat sur l'inactivation par CRISPR/Cas9 du facteur de transcription AhR dans les lymphocytes T. La réactivité des populations de TIL éditées sera évaluée contre des lignées de cellules tumorales autologues dans le mélanome, et dans le CRC contre des lignées de cellules allogéniques d'abord et avec des cellules cancéreuses autologues ou tumoroïdes lorsque cela est possible.

-Rohan MW, Borch TH, van den Berg JH, Met Ö, Kessels R, Geukes Foppen MH, Stoltenberg Granhøj J, Nuijen B, Nijenhuis C, Jedema I, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;387(23):2113–2125. doi:10.1056/NEJMoa2210233

-Schoenfeld AJ, Lee SM, Doger De Spéville B, Gettinger SN, Häfliger S, Sukari A, Papa S, Rodríguez-Moreno JF, Graf Finckenstein F, Fiaz R, et al. Lifileucel, an Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocyte Monotherapy, in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Discovery*. 2024;14(8):1389–1402. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-1334

-Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD, Weber KL, Lancaster E, Mangan PA, Kulikovskaya I, Gupta M, Chen F, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*. 2020;367(6481):eaba7365. doi:10.1126/science.aba7365

-Laletin V, Bernard P-L, Costa Da Silva C, Guittard G, Nunes JA. Negative intracellular regulators of T-cell receptor (TCR) signaling as potential antitumor immunotherapy targets. *J Immunother Cancer*. 2023;11(5):e005845. doi:10.1136/jitc-2022-005845

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat)

Un financement de fonctionnement de 52K€ a été obtenu pour ces travaux dans le cadre d'un projet collaboratif de 600K€ porté par le Dr Nathalie Labarrière (INCIT Nantes) dans le cadre de l'appel à projet Thérapies cellulaires innovantes 2024. Le projet pourra également s'appuyer sur le consortium public/privé formé dans le cadre du projet Feder Biolmp (17,8M€ en 2024) et dont RIGHT est partenaire.

- connaissances et compétences requises

Connaissances requises : Biologie des lymphocytes T – Immunologie des cancers - Système CRISPR/Cas – Signalisation cellulaire à partir de récepteurs membranaires

Compétences requises : Culture cellulaire de lignées - Culture de lymphocyte T - Inactivation génique par CRISPR/Cas – Cytométrie en flux - Western Blotting

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Depuis 2011 et l'apparition des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) dans l'arsenal thérapeutique, ils occupent une place prépondérante dans les traitements des cancers. Ces traitements visent à réactiver les lymphocytes T spécifiques des cellules tumorales. En effet au cours du développement du cancer celui-ci a pu développer des stratégies visant à activer des mécanismes de rétrocontrôles négatifs du système immunitaire. Toutefois, ces traitements ne fonctionnent pas pour tous les cancers ni tous les patients.

Les stratégies de transfert cellulaire adoptif (ACT) sont une alternative prometteuse. Des résultats récents ont documenté l'efficacité thérapeutique de l'injection de TIL. Cependant, bien que la thérapie par TIL ait démontré une efficacité relative dans les tumeurs solides cette efficacité pourrait encore être améliorée en associant ACT et ICI et plusieurs essais cliniques sont en cours.

Les points de contrôle immunitaire intracellulaires (iICP) constituent une famille en expansion de nouvelles cibles pour les immunothérapies. Contrairement aux points de contrôle immunitaire membranaires les iICP ne peuvent être ciblés par des anticorps monoclonaux. L'invalidation génique par CRISPR/Cas est une stratégie envisageable pour optimiser l'approche d'ACT. Le profil d'expression et d'activation des iICP dans les TIL n'est pas extensivement documentée et l'implication de l'invalidation des iICP sur la biologie des lymphocytes T doit encore être pleinement caractérisée.

Le projet a pour objectif d'évaluer l'expression des iICPs dans les TILs de mélanome et de cancers colorectaux (CRC), d'invalider les iICP les plus pertinents et d'évaluer l'efficacité de cette approche par dans différents modèles.

Since 2011 and the appearance of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the therapeutic arsenal, they occupy a prominent place in cancer treatments. These treatments aim to reactivate tumor cell-specific T lymphocytes. Indeed, during the development of cancer, the latter has been able to develop strategies aimed at activating the immune system's negative feedback mechanisms. However, these treatments do not work for all cancers or all patients. Adoptive cell transfer (ACT) strategies are a promising alternative. Recent results have documented the therapeutic efficacy of TIL injection. However, although TIL therapy has demonstrated relative efficacy in solid tumors, this could be further improved by combining ACT and ICI, and several clinical trials are currently underway.

Intracellular immune checkpoints (iICPs) represent an expanding family of novel targets for immunotherapies. Unlike membrane immune checkpoints, iICPs cannot be targeted by monoclonal antibodies. Gene invalidation by CRISPR/Cas is a possible strategy for optimizing the ACT approach. The expression and activation profile of iICPs in TILs is not extensively documented, and the implication of iICP invalidation on T cell biology has yet to be fully characterized.

The project aims to assess iICP expression in melanoma and colorectal cancer (CRC) TILs, invalidate the most relevant iICPs and evaluate the efficacy of this approach in different models.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous (2 choix possibles maximum – ne pas modifier les intitulés : ils sont imposés par certains sites web) :

Biologie

Santé, médecine humaine, vétérinaire

Mots clés :