

Immunothérapie moléculaire du cancer et ingénierie immunitaire

Rapport de 3^{ème} année

Noms des chercheurs participant à ce projet :

Chercheur principal : Ping-Chih Ho

Post-doctorant : Yi-Ru Yu

Doctorant(e)s : Wan-Chen Cheng, Haiping Wang, Fabien Franco

Nom de l'institution :

Département d'oncologie fondamentale, UNIL Centre Ludwig, Lausanne

Résultats principaux

1^{er} sous-projet : Un phénotype de type M2 dans les macrophages associés à la tumeur est engendré par des régulations métaboliques.

Nous avons découvert que par libération de lipides les cellules tumorales favorisent une activation M2 dans les macrophages. Au niveau mécanistique, les lipides libérés par les cellules tumorales perturbent l'homéostasie de la membrane du réticulum endoplasmique (RE), conduisant ainsi à des réactions de stress du RE. L'activation d'XBP-1, une branche importante du stress du RE, s'accorde avec STAT3 pour diriger le programme transcriptionnel dans les macrophages. Un modèle génétique murin servira à analyser ces résultats. Nous déterminerons ensuite s'il est possible de reprogrammer le micro-environnement tumoral en instruisant les macrophages associés à la tumeur à favoriser l'immunité anti-tumorale de l'hôte par un ciblage du stress du RE dans les macrophages associés à la tumeur ou de la biosynthèse des lipides dans les cellules tumorales.

2^e sous-projet : Le métabolisme lipidique dans le micro-environnement tumoral module l'immunité anti-tumorale.

Nos résultats indiquent que les lymphocytes T régulateurs (Treg) intratumoraux promeuvent leur propre formation par une augmentation sélective du taux du transporteur d'acides gras CD36. Par la technique de l'ablation génétique, nous avons pu confirmer qu'une délétion Treg-spécifique de CD36 réprime l'accumulation de Treg intratumoraux en augmentant leur mort cellulaire. Cette réduction des Treg intratumoraux conduit à des réponses anti-tumorales améliorées des lymphocytes T CD8+ et effecteurs CD4+ infiltrant la tumeur. Elle est associée à une progression tumorale réduite dans plusieurs modèles de tumeurs greffées. Nous avons également découvert qu'un traitement de blocage PD-1 est capable d'induire des réponses anti-tumorales plus importantes dans des souris présentant une déficience CD36 Treg-spécifique. Point important : nos résultats suggèrent également qu'un ciblage de CD36 dans les Treg frappe sélectivement les Treg intratumoraux, tout en préservant la fonction et la stabilité d'autres Treg périphériques. Nous nous employons également à déterminer si, en ciblant CD36, il est possible de fortifier les effets thérapeutiques d'un blocage de point de contrôle immunitaire, tout en minimisant les effets

secondaires en rapport avec un syndrome d'auto-immunité. À cet effet, nous nous servons d'une approche basée sur les nanogels, en collaboration avec des chercheurs travaillant à l'EPFL.

3^e sous-projet : Reprogrammation de tumeurs froides en tumeurs chaudes, dans le but d'améliorer la réponse thérapeutique à un blocage PD-1.

L'hypothèse à la base de ce sous-projet est que les cellules tumorales font usage de leurs processus bioénergétiques dérégulés pour faire obstacle à l'infiltration des lymphocytes T et aux réponses immunitaires dans le micro-environnement tumoral. L'identification de l'activité métabolique cruciale des cellules tumorales entravant l'immunité anti-tumorale engendrée par les lymphocytes T pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles pour une synergie avec les immunothérapies actuelles. Dans ce but, nous avons effectué des analyses informatiques d'échantillons humains issus du Cancer Genome Atlas ainsi qu'un dépistage par CRISPR pour identifier les enzymes métaboliques associées à une réponse anti-tumorale réduite et à l'évasion immunitaire. Nous avons pu démontrer que l'expression de la protéine mitochondriale UCP2 (uncoupling protein 2) dans les cellules tumorales détermine le profil immunitaire de la tumeur. Plus surprenant encore, l'induction de l'expression d'UCP2 s'avère une stratégie intéressante pour enflammer les tumeurs froides et sensibiliser au traitement anti-PD-1 les mélanomes résistants au blocage PD-1. Sur la base de ces résultats, nous analysons d'autres enzymes candidates et cherchons à déterminer si l'expression d'UCP2 dans les tumeurs peut servir de biomarqueur pour la prédiction de la réponse thérapeutique à un blocage de point de contrôle immunitaire.

Liste des communications et publications

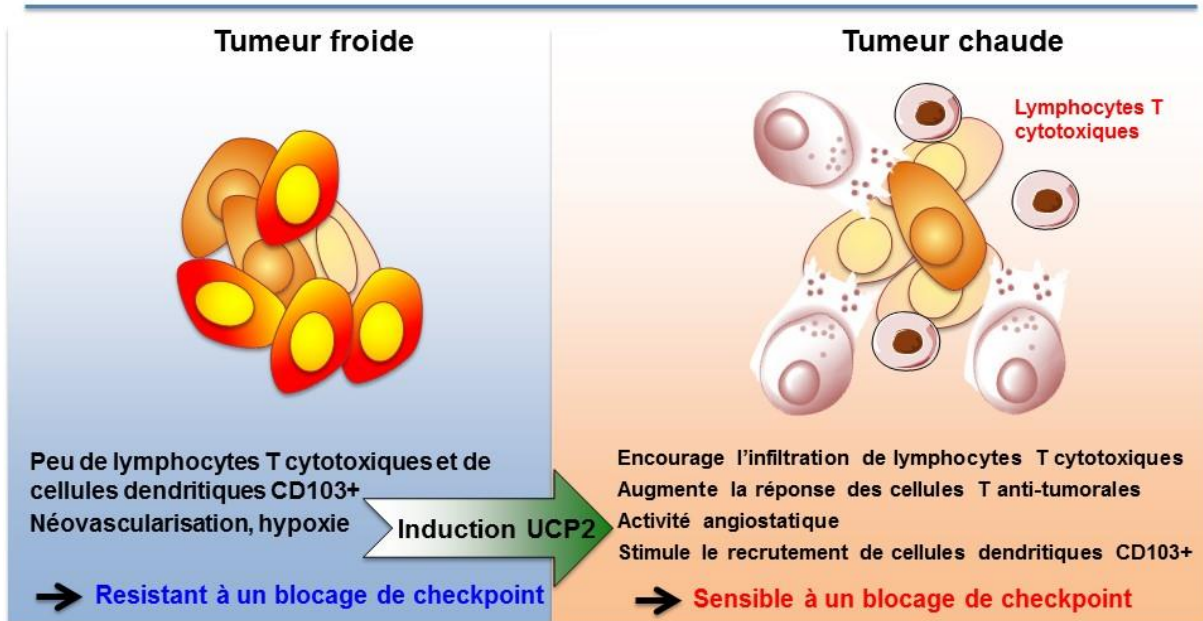
Conférences et séminaires

- 2018 Frontiers in BioAgricultural Research, Academia Sinica, Taipei, Taïwan
- 2018 The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Pays-Bas
- 2018 27th International Congress of The Transplantation Society, Madrid, Espagne
- 2018 Forum Graduate Schools Infection and Immunity, Genève, Suisse
- 2018 Cell Symposium: Translational Immunometabolism, Bâle, Suisse
- 2018 Chugai Pharmaceutical, Tokio, Japon
- 2018 National Cancer Center, Tokio, Japon
- 2018 National Health Research Institute, Hsinchu, Taïwan
- 2018 National Yang Ming University, Taipei, Taïwan
- 2018 National Health Research Institute, Hsinchu, Taïwan
- 2018 AACR Annual Meeting 2018, Major Session - Overcoming the tumor microenvironment, Chicago, USA
- 2018 AACR Annual Meeting 2018, Educational Session, Chicago, USA
- 2018 5th International Cancer Immunotherapy Conference, Berlin, Allemagne
- 2018 MRC Center for Reproductive Health, Université d'Edimbourg, Edimbourg, UK
- 2018 Pfizer, San Diego, USA
- 2018 Idorsia, Bâle, Suisse
- 2018 Centre de lutte contre le cancer, Lyon, France
- 2018 Life Sciences Switzerland Annual Meeting, Lausanne, Suisse
- 2018 Barts Cancer Institute, University of London, Londres, UK
- 2018 VIB-KU Leuven Department of Oncology, Louvain, Belgique

Publications de la 3ème année

- Wan-Chen Cheng, Yao-Chen Tsui, Simone Ragusa, Marco Mina, Viktor Koelzer, Fabien Franco, Heinz Laubli, Benjamin Tschumi, Alfred Zipellius, Pedro Romero, Tatian Petrova, Kirsten Mertz, Giovanni Ciriello, and **Ping-Chih Ho** (2018) Targeting UCP2 induces immunostimulatory shift in the tumor microenvironment. **Nat. Immunol.** (en cours de révision)
- Mastelic-Gavillet B, Navarro Rodrigo B, Décombaz L, Wang H, Ahmed R, Derre L, Nguyen-Ngoc T, Kandalaf L, Coukos G, Jandus C, Menetrier-Caux C, Caux C, **Ping-Chih Ho**, Romero P, Harari A and Viganó S (2018) Adenosine mediates peripheral and tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes immunosuppression and metabolic rewiring through A2A/PKA/mTORC1 pathway. **Nat. Med.** (en cours d'examen)
- N. Vannini, V. Campos, S. Ragusa, E. Stefanidis, D. Ryu, M Girotra, Semilietof, Y. Yersin, E. Panopoulos, L. Tauzin, E. Pirinen, W.-C. Cheng, T.V. Petrova, D. Vanhecke, **Ping-Chih Ho**, G. Coukos, J. Auwerx, M.P. Lutolf, and O. Naveiras (2018) The NAD-booster nicotinamide riboside potently stimulates hematopoiesis through increased mitochondrial clearance. **Cell Stem Cell** (en cours de révision)
- Shahjahan Miah, Charlene Niogret, Giorgia Rota, Nicolas Fonta, Haiping Wang, Werner Held, Walter Birchmeir, Veronika Sexi, Wentian Yang, Eric Vivier, **Ping-Chih Ho**, Laurent Brossay and Greta Guarda (2018) Shp-2 is essential for ERK engagement downstream of IL-15 receptor and calibrates NK cell response as a function IL-15 concentration. **Nat. Immunol.** (en cours d'examen)
- Daniel Thommen, Viktor Koelzer, Petra Herzig, Andreas Roller, Marcel Trefny, Sarah Dimeloe, Anna Kiiialainen, Jonathan Hanhart, Catherine Schill, Christoph Hess, Spasenija Savic Prince, Mark Wiese, Didier Lardinois, **Ping-Chih Ho**, Christian Klein, Vaios Karanikas, Kirsten Mertz, Ton Schumacher, Alfred Zippelius (2017) A transcriptionally and functionally distinct CD8⁺ T cell pool with predictive potential in non-small cell lung cancer. **Nat. Med.** (sous presse)
- Wilson Castro, Sonia Chelbi, Charlene Niogret, Cristina Ramon-Barros, Suzzane P.M Welten, Kevin Osterheld, Haiping Wang, Giorgia Rota, Leonor Morgado, Eric Vivier, Miro Raeber, Onur Boyman, Mauro Delorenzi, David Barras, **Ping-Chih Ho**, Annette Oxenius, Greta Guarda (2017) The transcription factor Rfx7 limits metabolism of NK cells promoting their maintenance and immunity. **Nat. Immunol.** (sous presse)
- Katrin Singer, Wan-Chen Cheng, **Ping-Chih Ho** and Peter J. Siska (2018) Immunometabolism in cancer at a glance. **Dis. Models Mech.** (sous presse)
- Pu-Ste Liu and **Ping-Chih Ho** (2018) Mitochondria fuel and orchestrate immune responses. **Mitochondrion** (sous presse)
- Giusy Di Conza and **Ping-Chih Ho** (2018) Metabolic adaptation of macrophages in disease initiation and progression. **Cancer Letters** 414; 250-256.
- Haiping Wang, Fabien Franco, and **Ping-Chih Ho** (2017) Metabolic regulation of Tregs in cancer: Opportunities for Immunotherapy. **Trends in Cancer** 3; 583-592. (article vedette)
- **Ping-Chih Ho*** and Susan M. Kaech* (2017) Reenergizing T cell anti-tumor immunity by harnessing immunometabolic checkpoints and machineries. **Current Opinions in Immunol.** 46; 38-44. *auteur correspondant
- Pu-Ste Liu, **Ping-Chih Ho** (2018) Determining macrophage polarization upon metabolic perturbation. **Methods in Molecular Biology** (sous presse)

Sous-projet 3: Reprogrammation de tumeurs froides pour stimuler l'immunité anti-tumorale de l'hôte



1. Comment l'induction d'UCP2 reprogramme-t-elle le micro-environnement tumoral?
2. L'expression d'UCP2 dans les tumeurs avant traitement peut-elle servir de biomarqueur pour prédire l'ampleur de la réponse?
3. Est-il possible d'induire pharmacologiquement l'expression d'UCP2 dans les tumeurs pour améliorer la réponse à un blocage PD-1?