

# L'immunité contre le cancer en contexte

Rapport de fin de 1<sup>ère</sup> année

*Prof. Mikaël Pittet*

## Introduction

Les immunothérapies contre le cancer qui sont utilisées aujourd'hui ont pour but de stimuler des cellules immunitaires appelées lymphocytes T. Une fois activés, ces lymphocytes deviennent capables d'éliminer les cellules tumorales. Les immunothérapies sont en train de révolutionner le traitement du cancer, car elles commencent à montrer des avantages impressionnants en termes de survie. Toutefois, les traitements actuels ne profitent qu'à une minorité des patients.

Ainsi, un objectif important de notre laboratoire consiste à découvrir s'il existe d'autres cellules immunitaires qui sont également capables d'influencer l'évolution de la maladie, et qui pourraient être ciblées par un nouveau traitement. Nous nous intéressons particulièrement aux cellules myéloïdes, qui comprennent les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, et les cellules dendritiques. Toutes ces cellules sont susceptibles d'affecter la progression tumorale et l'efficacité de thérapies anticancéreuses.

## Résultats

Nous avons pu faire des progrès sur deux fronts.

### Identification d'une population de neutrophiles pro-tumoraux

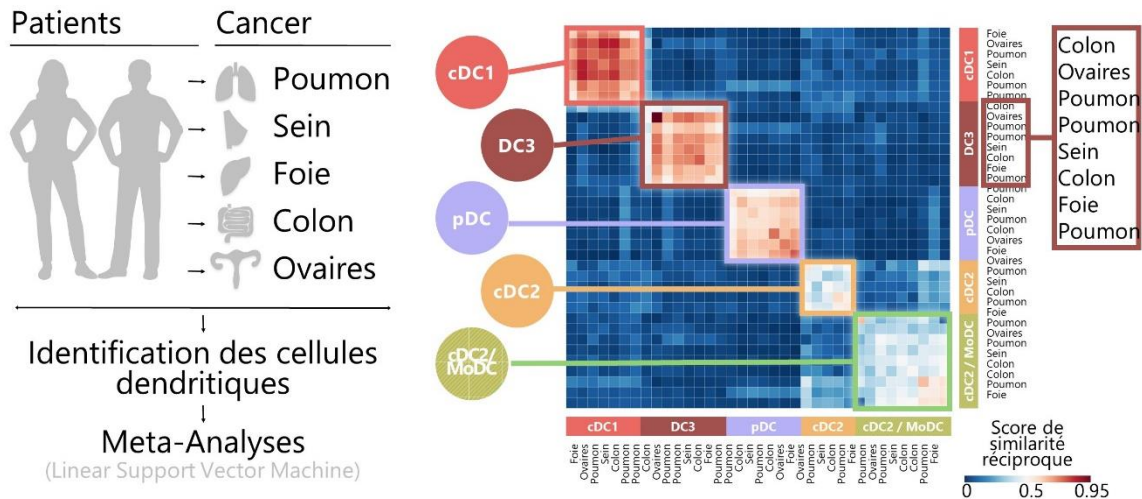
Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux neutrophiles qui infiltrent les tumeurs. Nous avons pu montrer que ces cellules peuvent s'accumuler en grand nombre dans certaines tumeurs, en particulier les adénocarcinomes du poumon, et que leur présence accélère la progression tumorale. Les neutrophiles sont des cellules qui ont typiquement une courte durée de vie (environ 6 heures) ; toutefois, nous avons découvert qu'une population de neutrophiles intratumoraux particulièrement agressifs peut vivre plusieurs jours. Ces résultats permettent d'expliquer l'accumulation de cellules délétères dans les tumeurs. Ils identifient aussi une nouvelle cible thérapeutique, qui pourrait être utile pour lutter contre certains cancers, en particulier ceux infiltrés par les neutrophiles. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Cell Reports* (Pfirschke *et al.*, 2020).

### Identification d'une population de cellules dendritiques anti-tumorales

Nous avons également étudié en détail les cellules dendritiques infiltrant les tumeurs. Ces cellules sont rares, mais peuvent activer les lymphocytes T intratumoraux et semblent être un composant anti-tumoral essentiel. Pour faciliter la recherche translationnelle de ces cellules, nous les avons comparées dans différents types de cancers. Nous nous sommes intéressés en particulier aux cancers du poumon, du sein, du foie, des ovaires et du colon. Nous avons découvert un nombre limité d'"états" de cellules dendritiques intratumorales, ce qui suggère l'existence d'une structure conservée de ces cellules. Nous avons également identifié les

mêmes états de cellules dendritiques, quel que soit le cancer étudié. Ces données suggèrent qu'un traitement ciblant les cellules dendritiques intratumorales pourrait être utilisé pour traiter différents types de cancers. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Journal of Experimental Medicine* (Gerhard *et al.*, 2021).

Figure



## Légende

Cette image révèle les différents "états" de cellules dendritiques qui existent dans les tumeurs (appelés DC1, DC2, DC3, cDC2/moDC, pDC). Elle indique aussi que ces états sont conservés entre cancers. C'est le cas, par exemple, des cellules dendritiques DC3. Nos travaux suggèrent que les DC3 sont essentielles pour activer les lymphocytes T anti-tumoraux et pourraient devenir une cible importante dans l'immunothérapie contre le cancer.

## Publications

- Pfirschke C, *et al.* Tumor-Promoting Ly-6G<sup>+</sup> SiglecF<sup>high</sup> Cells Are Mature and Long-Lived Neutrophils. **Cell Rep.** 2020;32(12):108164 - DOI: [10.1016/j.celrep.2020.108164](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108164)
- Gerhard GM, *et al.* Tumor-infiltrating dendritic cell states are conserved across solid human cancers. **J Exp Med.** 2021;218(1):e20200264 - DOI: [10.1084/jem.20200264](https://doi.org/10.1084/jem.20200264)