

Immuno-monitoring dans le cadre des études ProFiLER et Most

La plateforme d'Innovation en Immunomonitoring et en Immunothérapie (PI³) est une plateforme de recherche translationnelle qui a pour objectifs de développer l'innovation en « Immunothérapie / Biothérapie » et son transfert en clinique. L'un des enjeux de cette plateforme est de démontrer l'importance en clinique humaine de la contribution de la réponse immune anti-tumorale sur la réponse thérapeutique.

Dans le cadre de l'essai ProFiLER (n=2000), une étude exploratoire est réalisée afin d'identifier s'il existe une corrélation entre les altérations génétiques constitutionnelles ou somatiques mises en évidence dans le profil génétique de la tumeur des patients d'une part, et **les anomalies du système immunitaire détectées au niveau systémique** (lymphopénie affectant notamment les lymphocytes T-CD4) chez 10 à 20% des patients atteints de cancers avancés d'autre part, **ou au niveau intra-tumoral** où l'on observe une sur-représentation des Treg et des macrophages, une altérations de certaines sous-populations de cellules dendritiques (pDC), et la surexpression de ligands inhibiteurs (PD-L1, ...).

Nous avons développé un essai sur sang total pour **l'analyse phénotypique qui permet d'analyser les différentes populations immunitaires circulantes**, par des marquages multi-couleurs en cytométrie de flux.

Il nous est ainsi possible de quantifier simultanément les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺ naïfs et effecteurs, les lymphocytes T régulateurs (Treg) et les lymphocytes de l'immunité innée (NK, NKT, $\gamma\delta$). Nous pourrions également quantifier les différentes sous-populations de DC (pDC, mDC) et les monocytes tout en évaluant leur état d'activation. En parallèle, **en étroite collaboration avec l'équipe de recherche de transfert d'Isabelle Treilleux nous évaluons, par immuno-histochimie sur tissus tumoraux inclus en paraffine, l'expression de** différents marqueurs dont la valeur pronostique (ou prédictive) est connue ou suspectée et pour lesquels des stratégies thérapeutiques sont en cours de validation (CSF-1R, PDL1, PD-1, ...).

Dans le cadre de l'étude multicentrique de phase II randomisée, MOST (n=500), ces mêmes analyses seront associées à une **analyse innovante développée sur sang total, visant à évaluer, en cytométrie de flux multi-paramétrique (11 couleurs), la fonctionnalité de ces différentes sous-populations immunes circulantes. Plus particulièrement, on s'attardera sur** leur capacité à produire des cytokines spécifiques (marquage intracyto) après un temps court d'activation en ciblant principalement les sous-populations de DC, les monocytes et les NK et les sous populations de lymphocytes T.

L'utilisation combinée de ces différentes analyses et le suivi des patients au cours de leur traitement améliorera nos connaissances sur la biologie des cancers solides avancés et permettra

- d'évaluer l'impact des désordres immunitaires circulants des patients sur la réponse aux thérapies ciblées,
- de mesurer l'association de ces bio-marqueurs à l'efficacité, la toxicité des thérapies ciblées évaluées dans cet essai et / ou l'impact thérapeutique de ces thérapies ciblées,
- d'identifier des cibles et ou des stratégies thérapeutiques pour restaurer les réponses immunes anti-tumorales.