

# Mieux connaître le microenvironnement tumoral pour identifier et tester de nouvelles immunothérapies contre la leucémie

Dans le cadre de sa collaboration avec le *Fonds national de la Recherche*, la Fondation Cancer co-finance le projet de recherche *Characterization of the tumor and Its microenvironment in chronic lymphocytic leukemia* d'Etienne Moussay, PhD du LIH.



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Etienne MOUSSAY

**DATE DE NAISSANCE :** 08.02.1980  
à Mayenne, France

**NATIONALITÉ :** française

**TITRE :** Dr (Dr. rer. nat.)

**ÉTUDES :** doctorat en Biologie Cellulaire et Immunologie (2006, *Justus-Liebig Universität*, Giessen, Allemagne).

**EMPLOI :** chef de l'équipe *Tumor Stroma Interactions* dans le département d'Oncologie du *Luxembourg Institute of Health* (LIH)

**ANNÉE DE PRISE DE POSTE  
AU LIH :** 2006

## La leucémie lymphoïde chronique et son microenvironnement

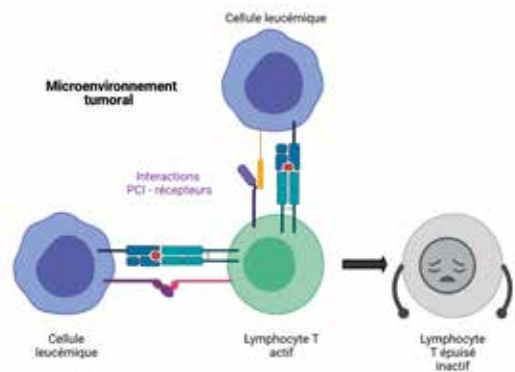
L'équipe de recherche *Tumor Stroma Interactions* du *Luxembourg Institute of Health* (LIH), codirigée par Etienne Moussay et Jérôme Paggetti, est spécialisée dans l'étude des cancers du sang et en particulier de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). La LLC est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux et affecte principalement les patients âgés de plus de 65 ans. Le traitement actuel de cette maladie se fait généralement par une chimiothérapie qui cible certaines molécules nécessaires à la survie des cellules leucémiques (la protéine BTK pour l'Ibrutinib, et la protéine Bcl-2 pour le Venetoclax). Ces nouveaux médicaments ont fortement contribué à améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC. Il existe cependant une certaine proportion de patients qui ne répondent pas à ces traitements ou qui y deviennent résistants. C'est en partie pour cette raison que l'équipe *Tumor Stroma Interactions* du LIH étudie la relation complexe qu'il existe entre les cellules leucémiques et leur microenvironnement. Celui-ci est composé de multiples types de cellules saines qui contribuent au développement de cette résistance, mais également à la progression de la maladie, en permettant la survie des cellules tumorales.

## L'épuisement du système immunitaire

Le microenvironnement tumoral est un ensemble complexe de cellules qui évolue au cours du développement de la maladie. Une étude précédente de l'équipe *Tumor Stroma Interactions* a montré que les cellules leucémiques modifient les cellules stromales, qui sont des cellules de support du microenvironnement, pour les rendre pro-tumorales et favoriser leur production de facteurs solubles favorisant ainsi la survie des cellules leucémiques. Une autre composante principale du microenvironnement tumoral est l'ensemble des cellules du système immunitaire. Celles-ci sont présentes normalement pour protéger notre organisme des infections mais aussi pour empêcher le développement de cellules anormales à l'origine des cancers. Nous avons déjà observé dans un modèle pré-clinique murin de LLC que des cellules du système immunitaire, les lymphocytes T, sont quant à elles inactivées par les cellules de leucémie, et ne peuvent donc pas éliminer efficacement la tumeur. Dans cet environnement immunosuppresseur, certaines molécules, appelées points de contrôle immunitaire (PCI), sont présentes à la surface des lymphocytes T et agissent comme des freins et inhibent leur activité tueuse **nécessaire à la destruction des cellules tumorales. Ces cellules sont alors dites « épuisées » (Figure 1)**. Ces molécules sont les cibles de l'immunothérapie, un nouveau type de traitement visant à réactiver le système immunitaire du patient qui combat alors lui-même la tumeur. Les avancées récentes dans le domaine de l'immunothérapie ont d'ailleurs été récompensées en 2018 par le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine décerné aux Drs James Allison et Tasuku Honjo.



Figure 1. Le microenvironnement tumoral et l'épuisement des cellules immunitaires



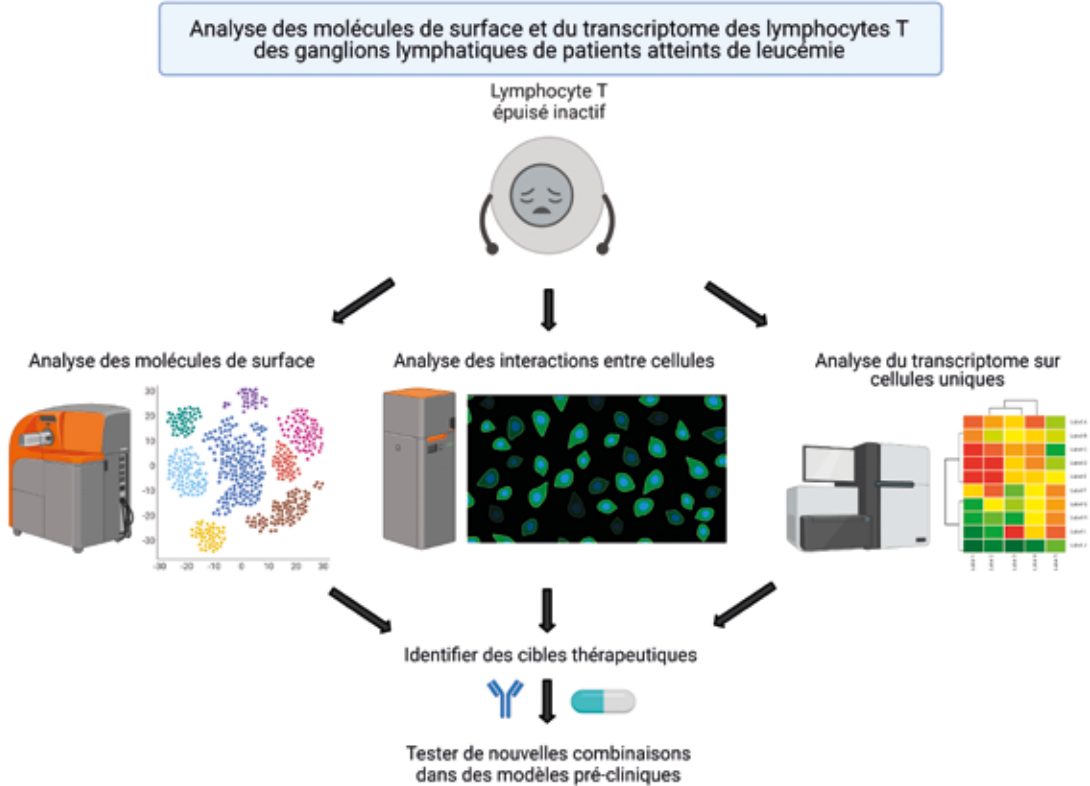
Dans les ganglions lymphatiques, les cellules leucémiques inhibent les lymphocytes T tueurs qui sont alors épuisés et ne peuvent plus attaquer efficacement les cellules tumorales (créée avec BioRender.com).

## Identifier des cibles pour tester puis proposer de nouveaux traitements

L'expression de ces freins varie en fonction des types de cancers. Il est donc important d'étudier chaque maladie pour déterminer le profil d'expression de ces PCI. Le but de ce projet est de détecter la présence à la surface des lymphocytes T des PCI et d'analyser leur programme de transcription, c'est-à-dire les gènes utilisés par la cellule, pour détecter les anomalies induites par les cellules leucémiques de LLC. Nous allons principalement étudier les cellules dans les ganglions lymphatiques, qui sont les foyers principaux de prolifération des cellules tumorales et de résistance aux traitements. Pour ce faire, nous allons utiliser les techniques innovantes de cytométrie de masse qui permet d'analyser simultanément la présence de 40 molécules sur les lymphocytes T et de séquençage de l'ARN sur cellule unique. La cytométrie de masse (CyTOF) sera utilisée en suivant deux approches complémentaires, la première ayant pour but d'identifier les PCI

Photo (de g. à d.) : Dr Ulf Nehrbass, CEO du LIH ; le chercheur Dr Etienne Moussay ; Dr med Carole Bauer, présidente de la Fondation Cancer ; Dr Marc Schiltz, secrétaire général du FNR.

Figure 2. Description du projet



Ce projet a pour but d'analyser les cellules immunitaires épuisées dans les ganglions de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique afin d'identifier des freins bloquant l'activité des lymphocytes T tueurs. Ces molécules deviendront de possibles cibles thérapeutiques pour une immunothérapie permettant de réactiver ces lymphocytes T et de combattre la leucémie (créée avec BioRender.com).

présents sur les cellules immunitaires (Helios), et la seconde permettant de visualiser les interactions entre cellules directement dans les tissus (Hyperion). Quant au séquençage de l'ARN, il permet d'analyser le transcriptome et ainsi de comprendre l'état de la cellule (activation, prolifération, épuisement) ainsi que les dysfonctionnements induits par les cellules léucémiques. Les PCI identifiés et les voies de signalisation perturbées deviendront de nouvelles cibles thérapeutiques que l'on pourra moduler avec des médicaments déjà utilisés en clinique, ou avec de nouvelles combinaisons thérapeutiques que nous allons tester dans ce projet (**Figure 2**). Nous espérons ainsi pouvoir réactiver les cellules immunitaires et ainsi proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

### Pour en savoir plus

*Dual PD1/LAG3 immune checkpoint blockade limits tumor development in a murine model of chronic lymphocytic leukemia.* Wierz M, Pierson S, Guyonnet L, Viry E, Lequeux A, Oudin A, Niclou SP, Ollert M, Berchem G, Janji B, Guérin C, Paggetti J, Moussay E. *Blood*. 2018 Apr 5;131(14):1617-1621. doi: 10.1182/blood-2017-06-792267. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29439955. Article en accès libre.

*High-dimensional mass cytometry analysis revealed microenvironment complexity in chronic lymphocytic leukemia.* Wierz M, Janji B, Berchem G, Moussay E, Paggetti J. *Oncoimmunology*. 2018 May 24;7(8):e1465167. doi: 10.1080/2162402X.2018.1465167. eCollection 2018. PMID: 30221064. Article en accès libre.

Site internet du groupe Tumor Stroma Interactions: <https://tsi.lil.fr>