

Imagerie prédictive de la réponse à l'immunothérapie par immunoPET via une nouvelle cible (CD103) et des formats protéiques innovants

Léa Zimmermann¹, Céline Chevaleyre¹, Dimitri Kereselidze¹, Steven Dubois², Corinne Tanchot³, Eric Tartour³, Bernard Maillère², Hervé Nozach², Charles Truillet¹

¹ Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, BioMaps, SHFJ, Orsay 91400, France.

² Université Paris-Saclay, CEA, DMTS, SIMoS, CEA-Saclay, Gif-sur-Yvette CEDEX 91191, France

³ Université de Paris, PARCC, INSERM U970, 75006 Paris, France

Lea.zimmermann@universite-paris-saclay.fr

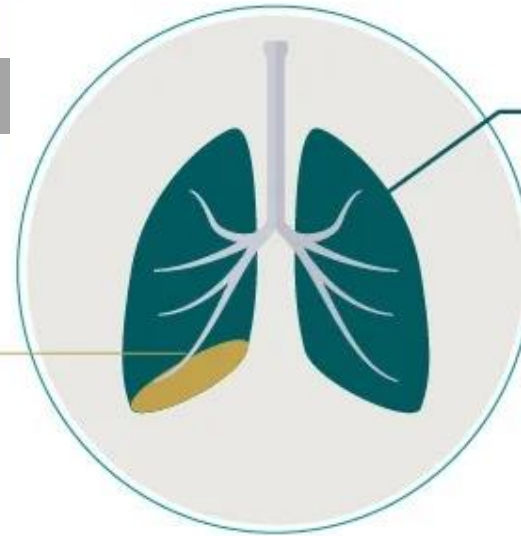
Les cancers du poumon représentent la 1^{ère} cause de mortalité par cancer

il constitue 20% des décès par cancer

en France et dans le monde

Le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France

15% des cas
« à petites cellules »



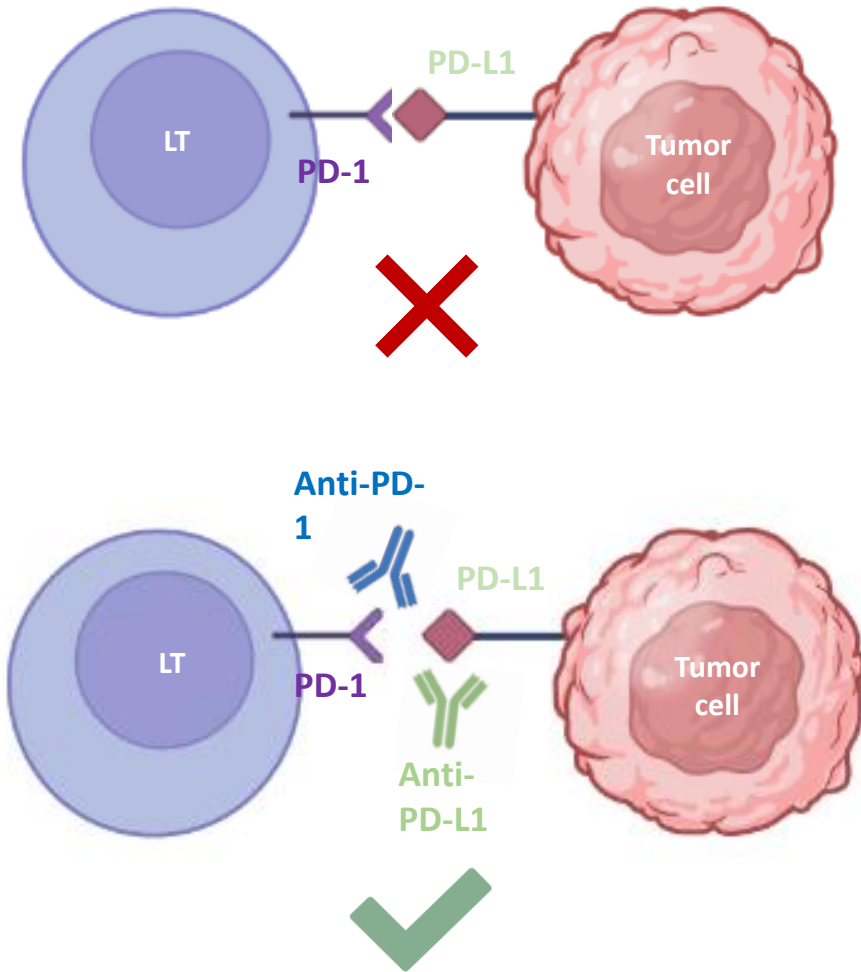
85% des cas
« non à petites cellules »

- Stade 1A et B : **chirurgie**
- Stade 2B : **chirurgie et Chimio** adjuvante ou néoadjuvante (sel de platine) voire Atezolizumab
- Stade 1 et 2 non opérable : **Radiothérapie**
- Stade 3A et 3B : **Chimio à base de platine +/- radiothérapie**
Voire avec Immunothérapie (Atézolizumab en 1^{ère} ligne)
Immunothérapie seule : Atézolizumab en 1^{ère} ligne
- Stade 4 : **Chimiothérapie +/- immunothérapie** (gemcitabine/Taxanes/vilnorelbine/pemetrexed) +/- pembrolizumab
immunothérapie seule : Atézolizumab 1^{ère} ou 2^{ème} lignes

Le pronostic est
sombre avec une
moyenne de

15% DE SURVIE
À 5 ANS

- Chimio** : Carboplatine ou cisplatine + Etoposide
- Radiothérapie**
- Radio-chimiothérapie**
- Chimiothérapie + immunothérapie** : Carboplatine + Etoposide + Atézolizumab



Réponses durables sur cancer agressifs



Toxicité.



20-40 % de répondeurs.

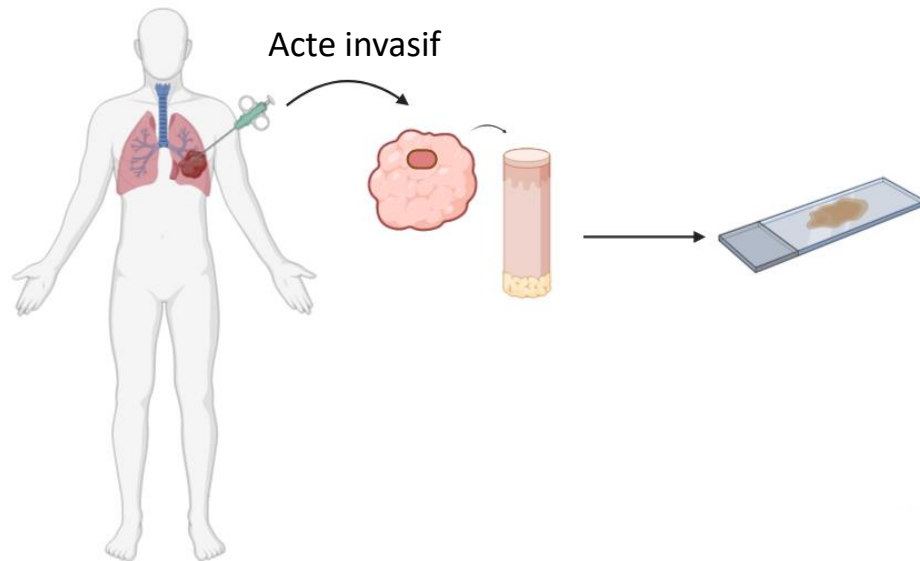


Besoin de biomarqueurs
prédictifs

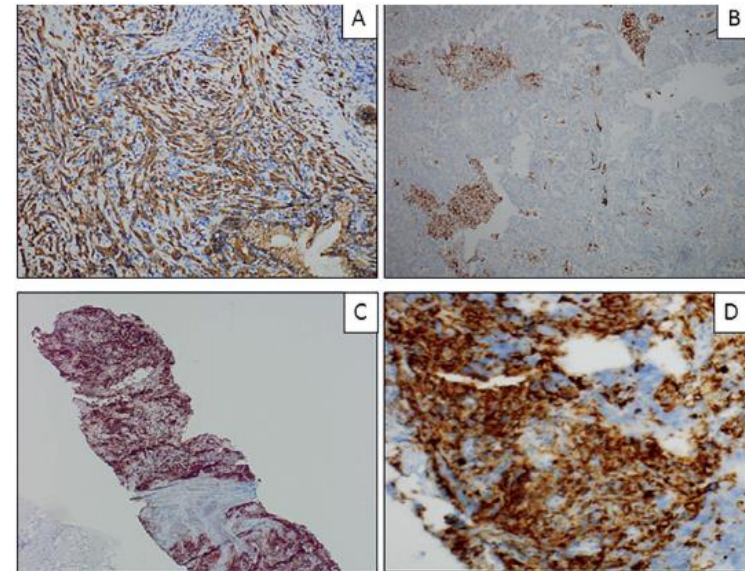
PD-L1 & CD8 sont actuellement les biomarqueurs en IHC les plus utilisés comme diagnostic compagnon clinique pour la stratification des patients atteints du cancer du poumon.

! Plusieurs limites sur ces biomarqueurs prédictifs :

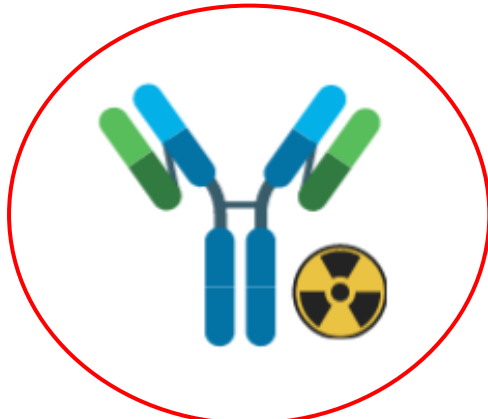
- Basées sur des biopsies et IHC.
- Mauvais reflet de l'hétérogénéité spatiale et temporelle



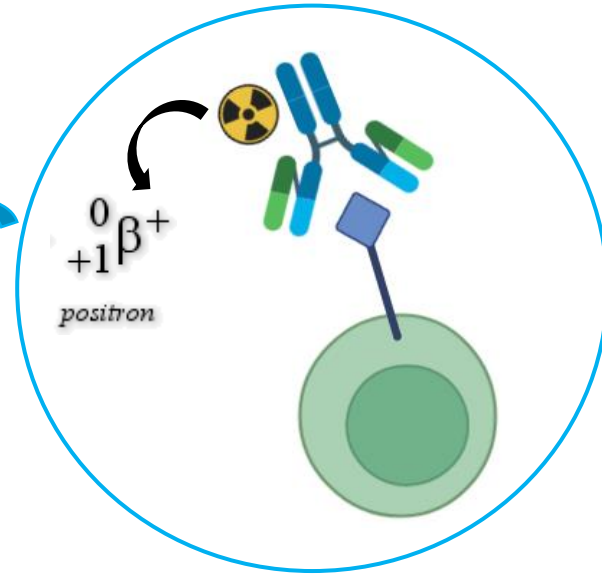
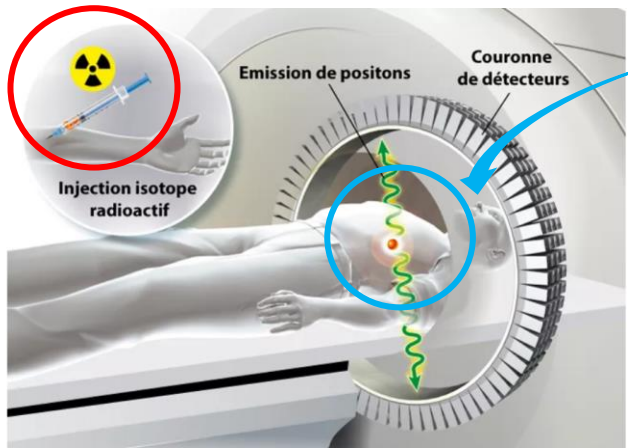
Immunomarquage anti-PD-L1 sur des carcinomes pulmonaires non à petites cellules



Kevin Washetine, Paul Hofman, Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2018, Issue 498, 2018.



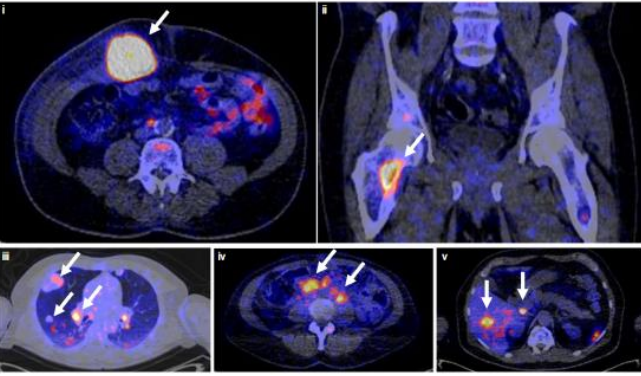
Immuno-TEP-Scan



• Imagerie PD-L1



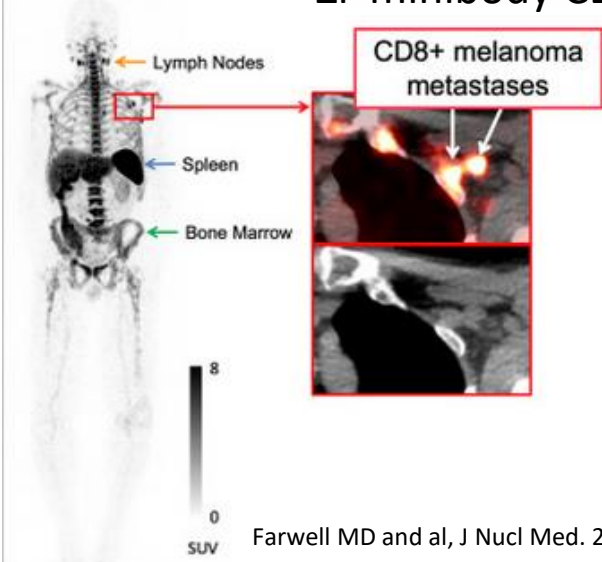
⁸⁹Zr-Atezolizumab



Bensch F and al., Nat Med. 2018 Dec

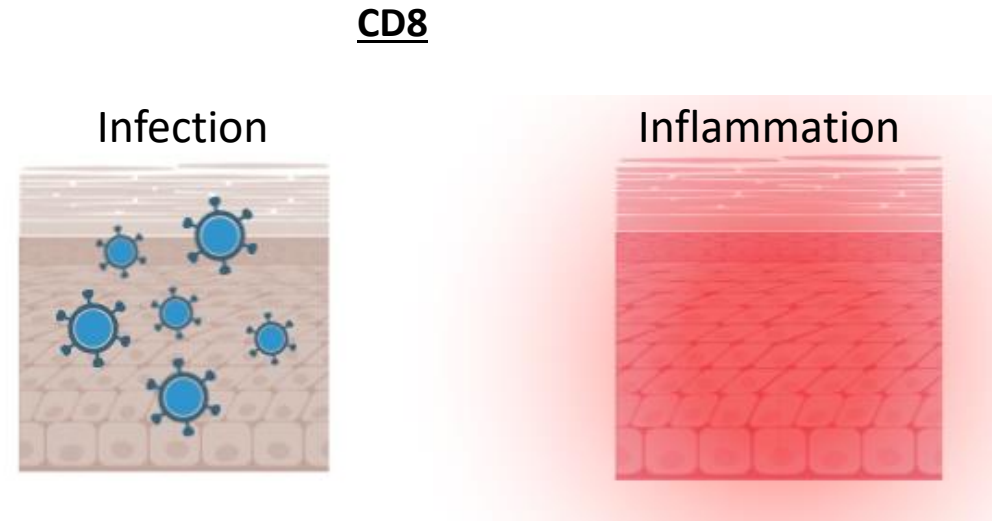
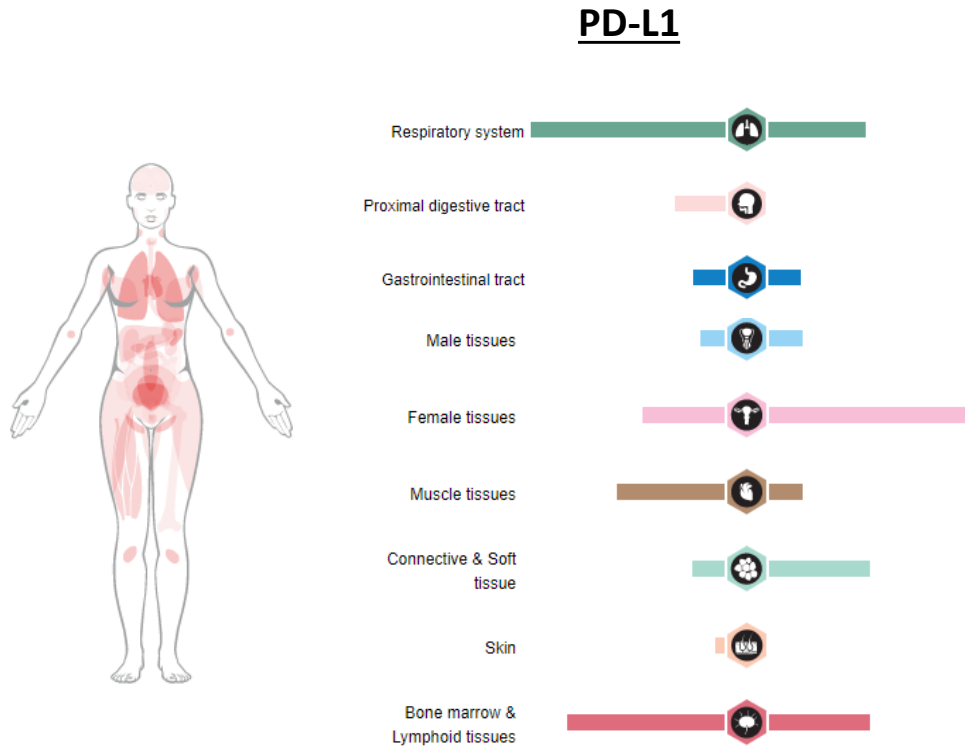
• Imagerie CD8

⁸⁹Zr-minibody CD8

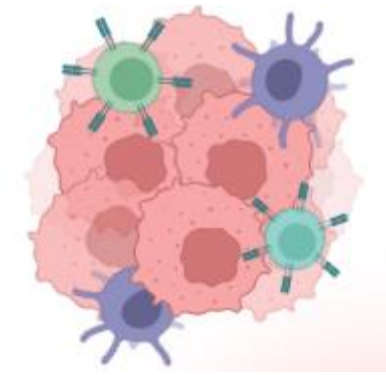


Farwell MD and al, J Nucl Med. 2022 May

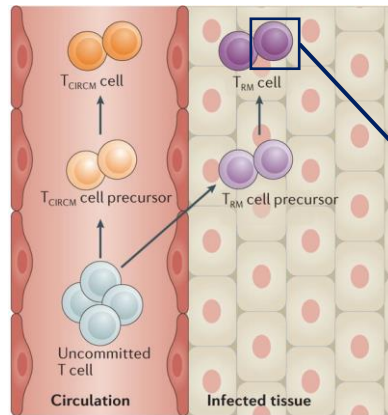
- BioMarqueurs non spécifiques à la tumeur.



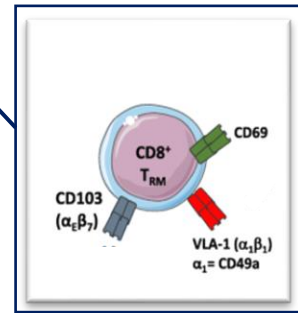
Infiltration immunitaire des LTCD8⁺



- Sous population de LT CD8+ mémoires résidants dans les tissus= TRM

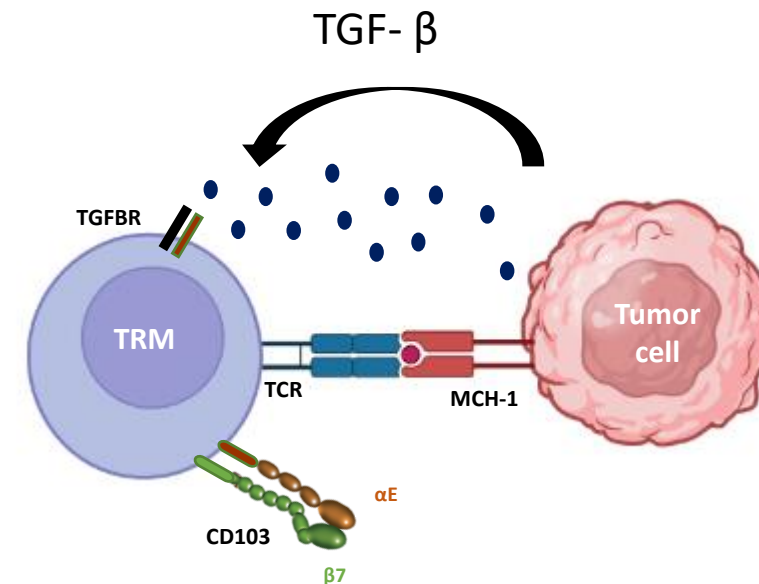


Kok L, and al, Nat Rev Immunol. 2022 May

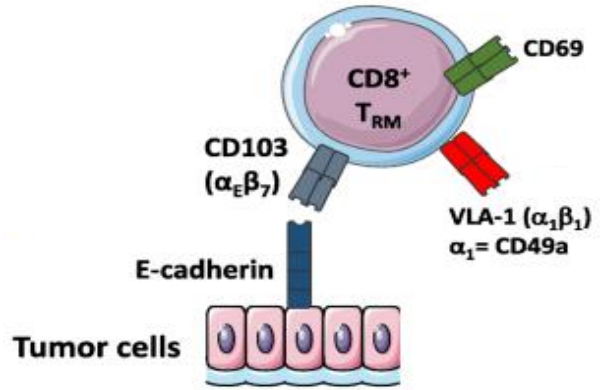


Mami-Chouaib F, and al. J Immunother Cancer. 2018 Sep

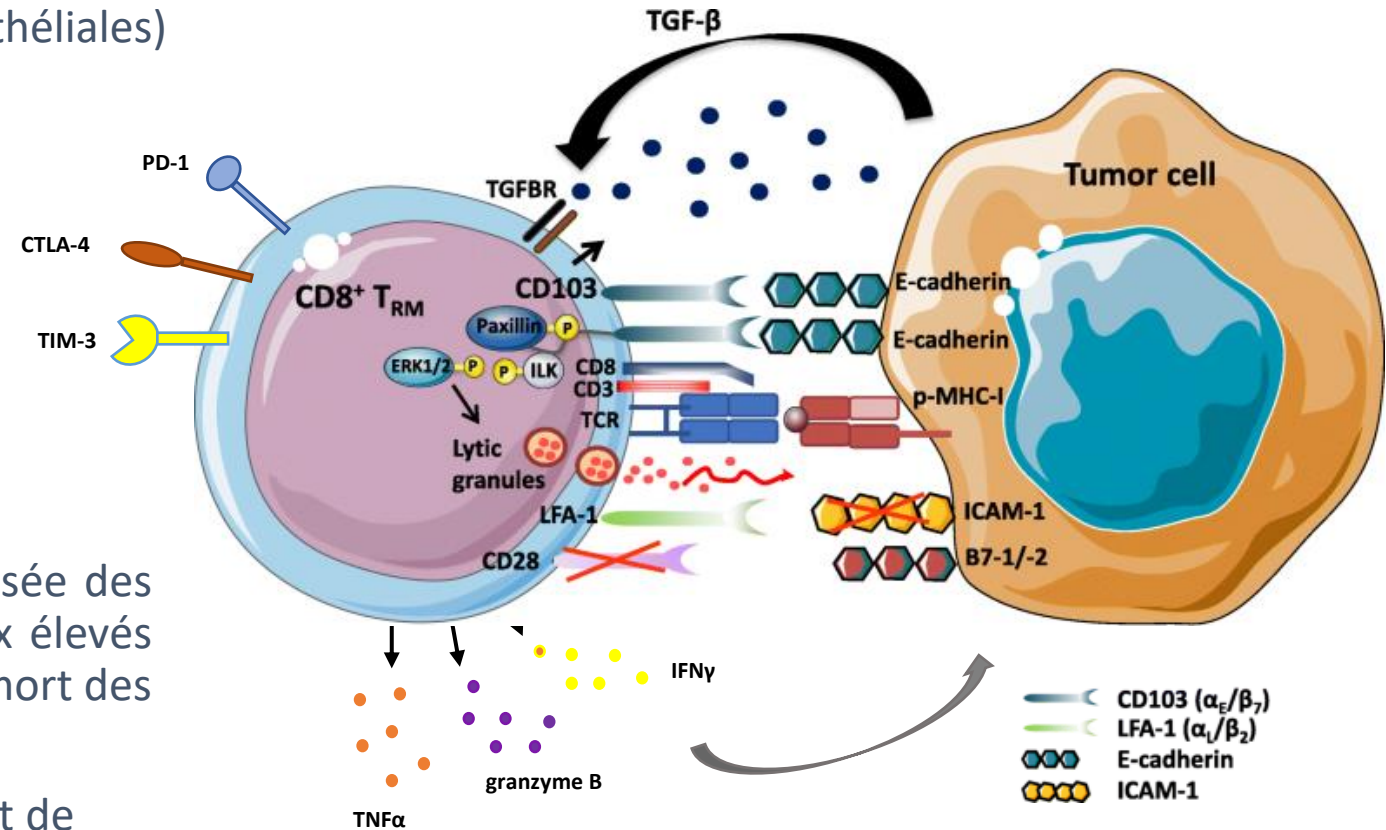
→ Rétention des TRM dans les tissus périphériques : intestin, cerveaux, peaux et poumons, y compris les tumeurs solides.



- Le ligand de CD103 est la E-cadhérine (molécule d'adhésion cellulaire présente sur les cellules épithéliales)

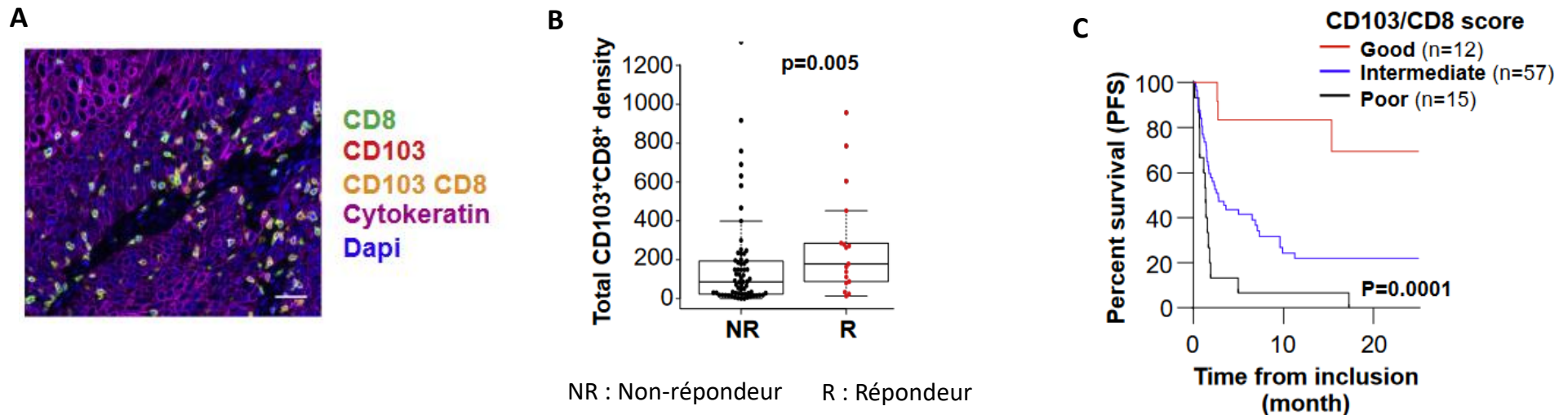


- Interaction CD103-E-cadhérine = exocytose polarisée des **granules lytiques** + TRM expriment à des niveaux élevés de **granzyme B**, d'**IFN γ** et de **TNF α** → entraîne la mort des cellules cibles.
- TRM expriment également des récepteurs de point de contrôle immunitaire.



Inspiré du schéma dans Mami-Chouaib F, and al. J Immunother Cancer. 2018 Sep

- L'accumulation de cellules CD8⁺ CD103⁺ dans les tumeurs est associée à de meilleurs résultats chez les patients atteints de CPNPC traités par anti-PD-L1



Projet :

But : Etablir un score par TEP (tomographie par émission de positons) via l'utilisation de radiopharmaceutiques innovants, permettant de sélectionner les patients répondeurs aux immunothérapies anti-PD1/ PD-L1

→ Avoir une méthodologie de stratification des patients transférable en clinique :

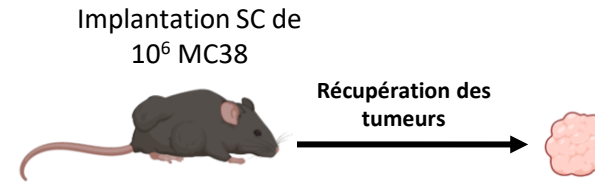
- Développement d'un nouveau radioligand : radiomarquage facile de l'Ac et spécificité de l'Ac gardé.
- Faisabilité de l'imagerie : Imagerie TEP quantitative de l'expression de PD-L1, CD8 et CD 103 : développement d'une double imagerie CD8⁺, CD103⁺ en TEP-Scan en ¹⁸F et Anti-PD-L1 en fluo
- Prédiction par immunoPetscore de ces biomarqueurs de la réponse aux immunothérapies anti-PD-L1/PD-1 : Traitement par anti-PD-L1 et quantification des biomarqueurs.



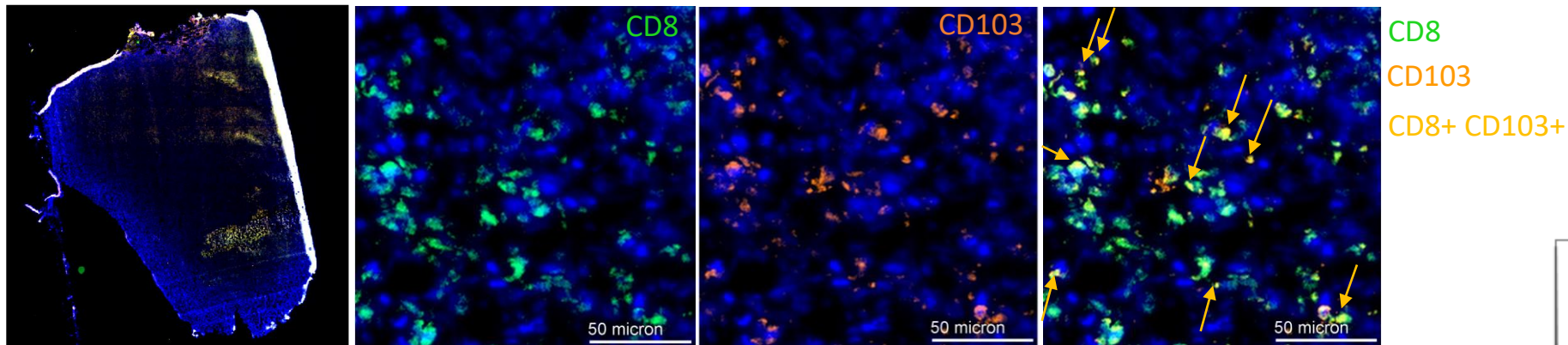
*Ciblage des TIL CD103⁺ en
ImmunoTEP*

Etude du cancer du colon MC38 en SC : model « artificiel »

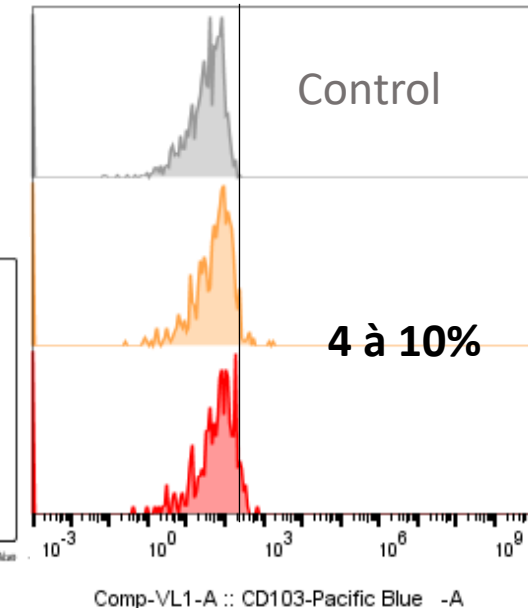
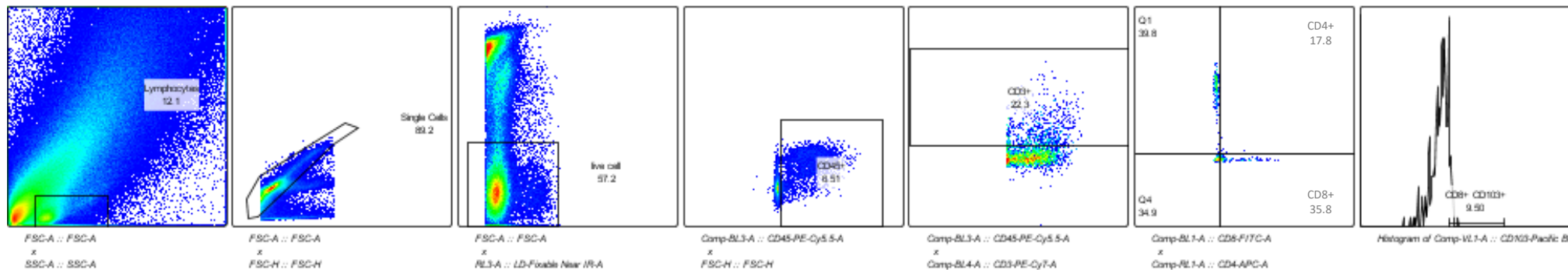
- Est-ce que ce model permet d'étudier l'infiltration immunitaire ?



- En immunohistochimie



- En cytométrie en flux

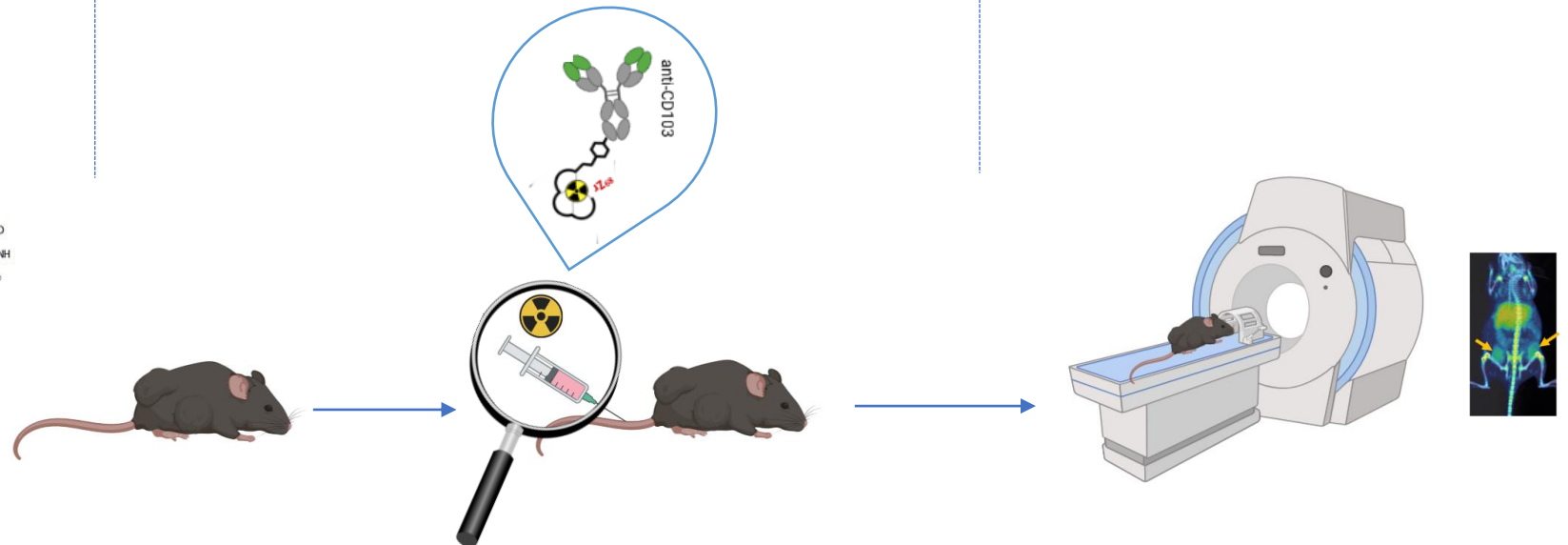
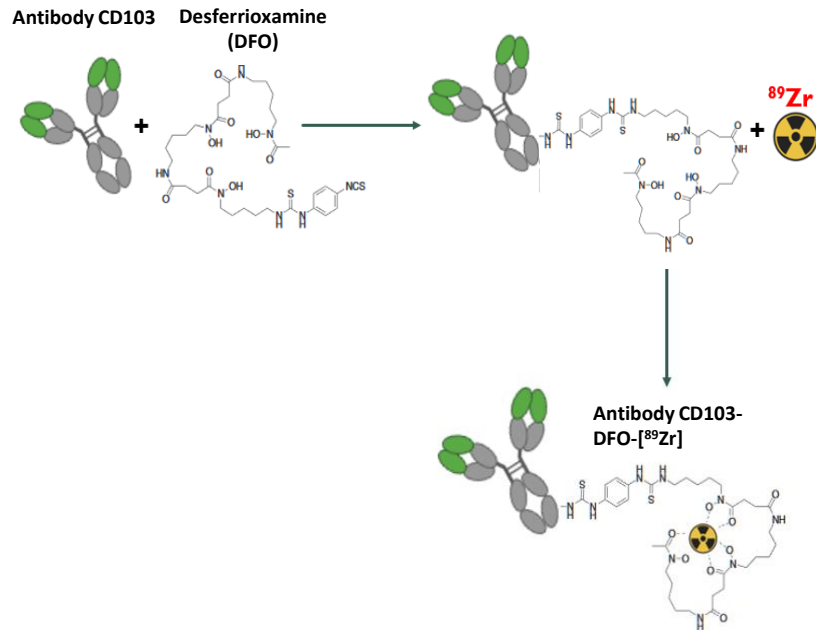


→ Model tumoral validé pour étudier l'infiltration immunitaire par des TRM

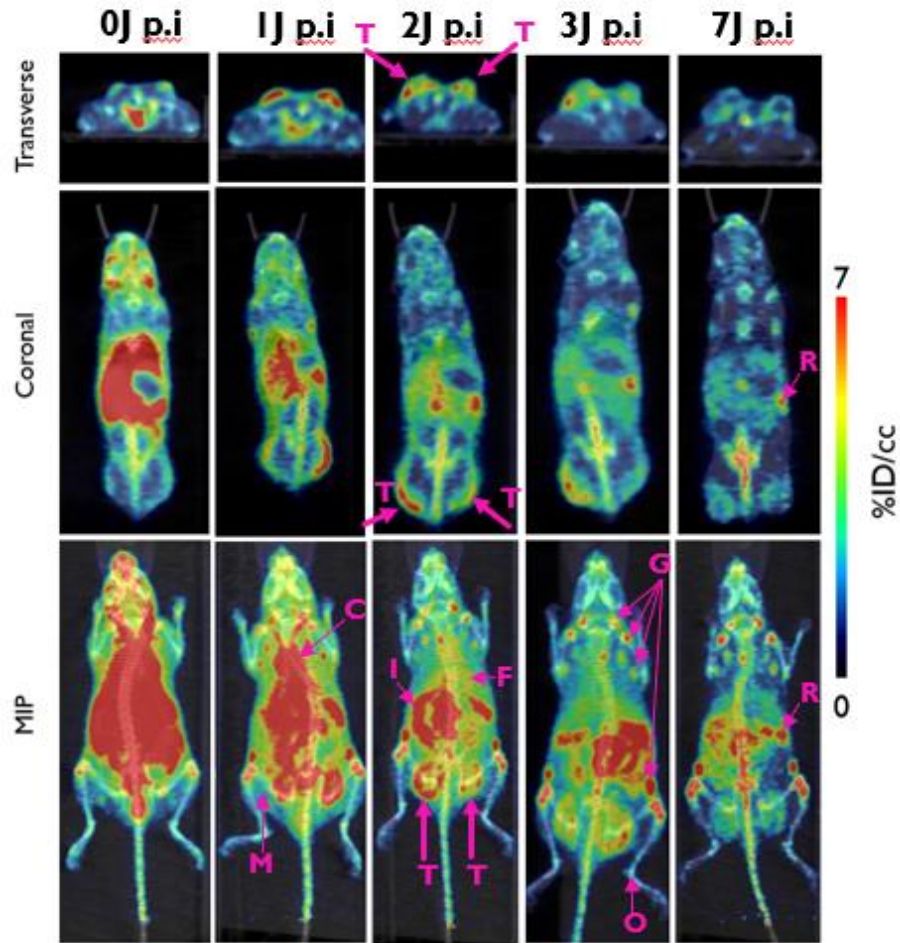
Etude pharmacocinétique de l'AC CD103-DFO-⁸⁹Zr

Escalade de dose de notre Ac radiomarqué (15,50,315 µg)

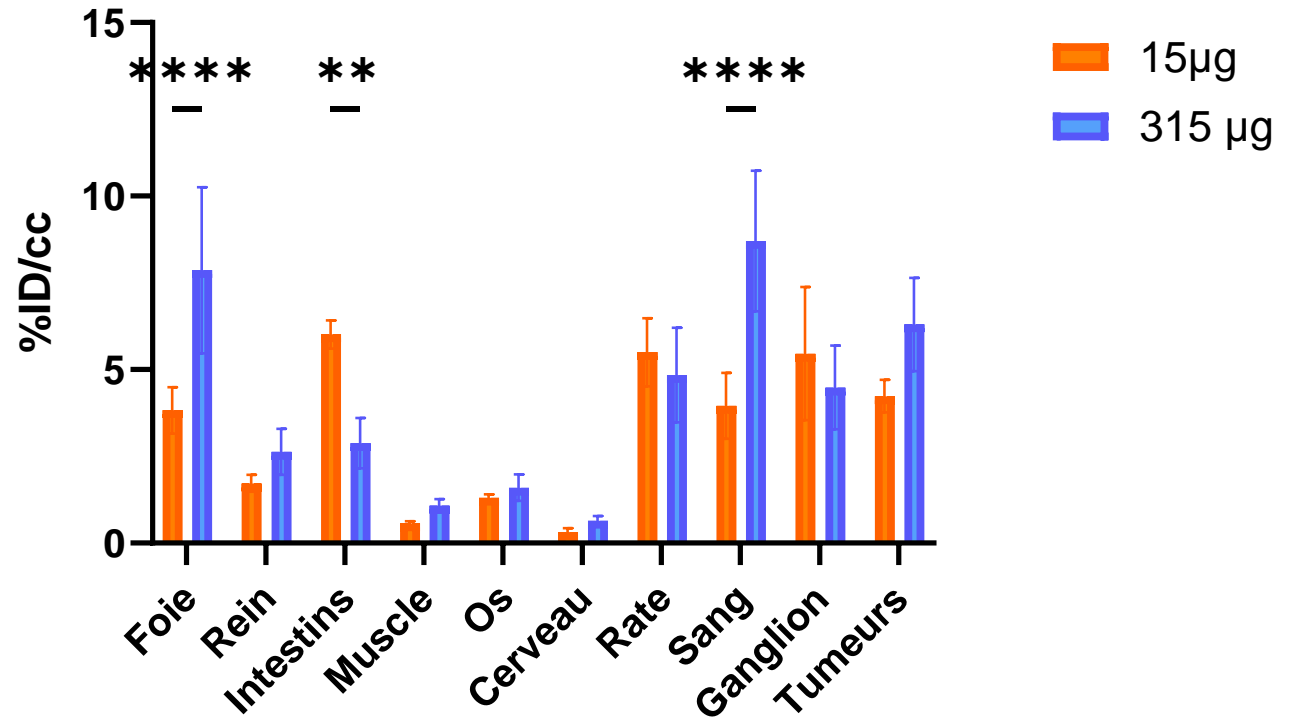
Imagerie de CD103⁺
TEP-Scan : J0, J1, J2, J3, J7



Etude pharmacocinétique de l'AC CD103-DFO-⁸⁹Zr

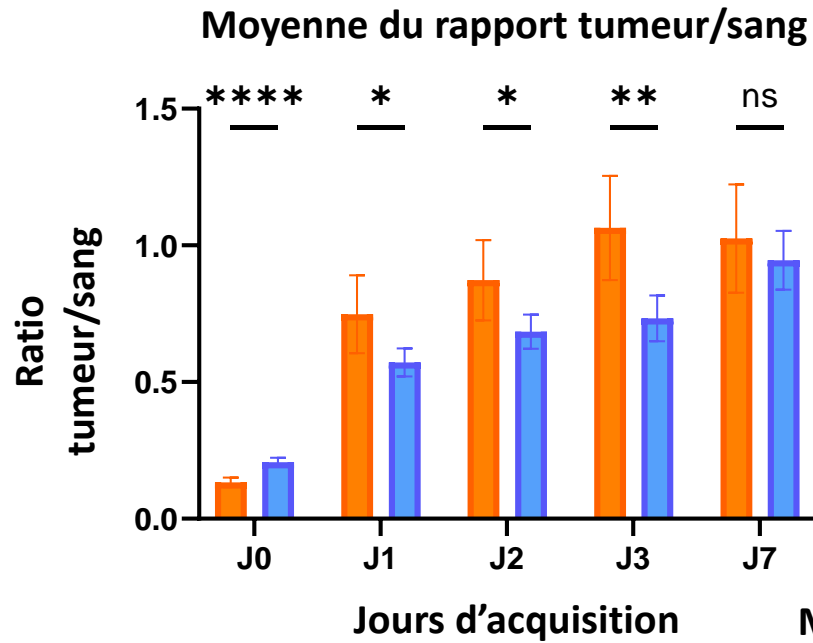


Uptake CD103-DFO-⁸⁹Zr à J3 P.I

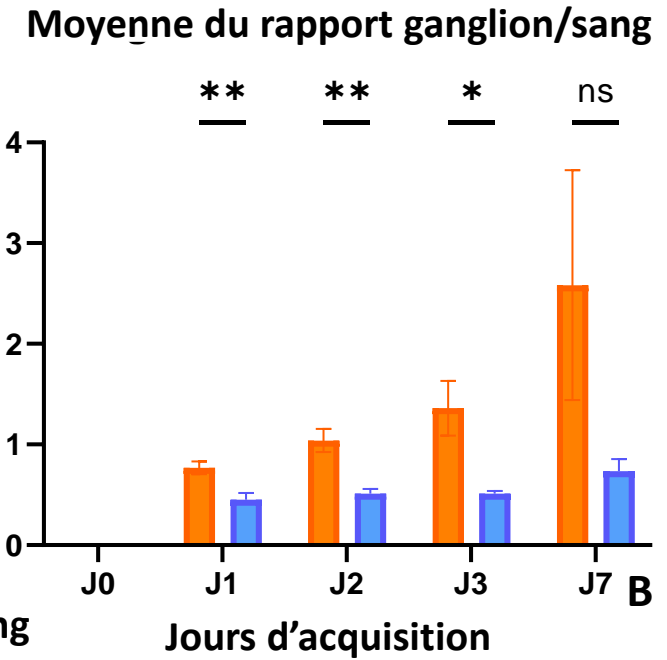
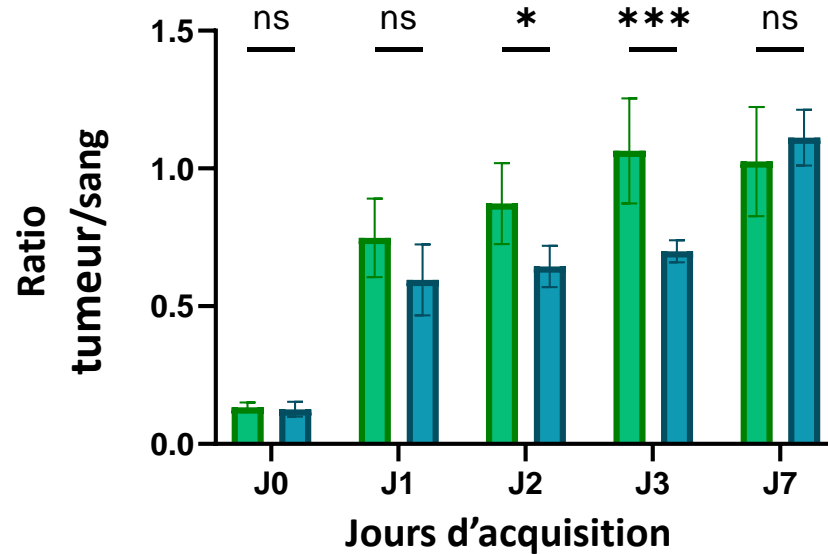


→ Bonne reconnaissance de l' Ac CD103-DFO-⁸⁹Zr pour sa cible

Etude de dose de l'AC CD103-DFO-⁸⁹Zr



Moyenne du rapport tumeur/sang
15µg VS 50µg



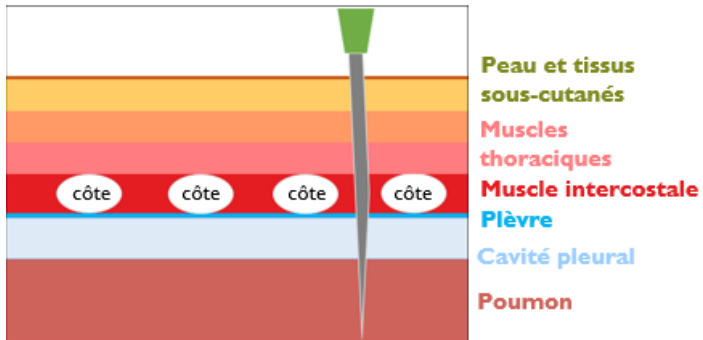
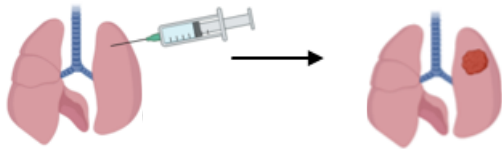
→ 15µg dose traceuse optimale

Mise en place du model orthotopique syngénique

- **Objectif** : Créer un modèle représentatif du microenvironnement tumoral du cancer du poumon au niveau immunitaire, dans le but de développer un modèle cliniquement représentatif pour évaluer les effets de l'immunothérapie anti-PD(L)-1

Méthode la plus utilisée :

→ Implantation Trans pulmonaire



Problème :

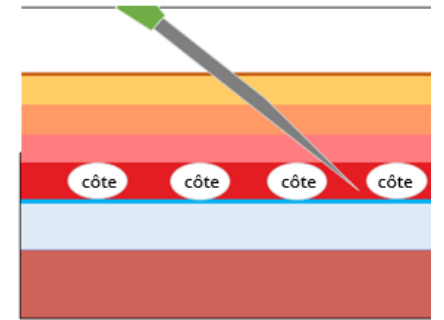


On ne maîtrise pas l'implantation dans le poumon → dispersion

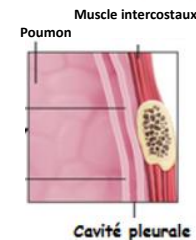
Ex: nécessite une dose d'irradiation plus importante en préclinique qu'en clinique → modèle non représentatif

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.011>

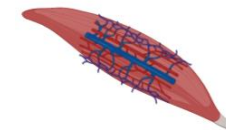
→ Implantation Suspleural



Lieu d'implantation maîtrisé

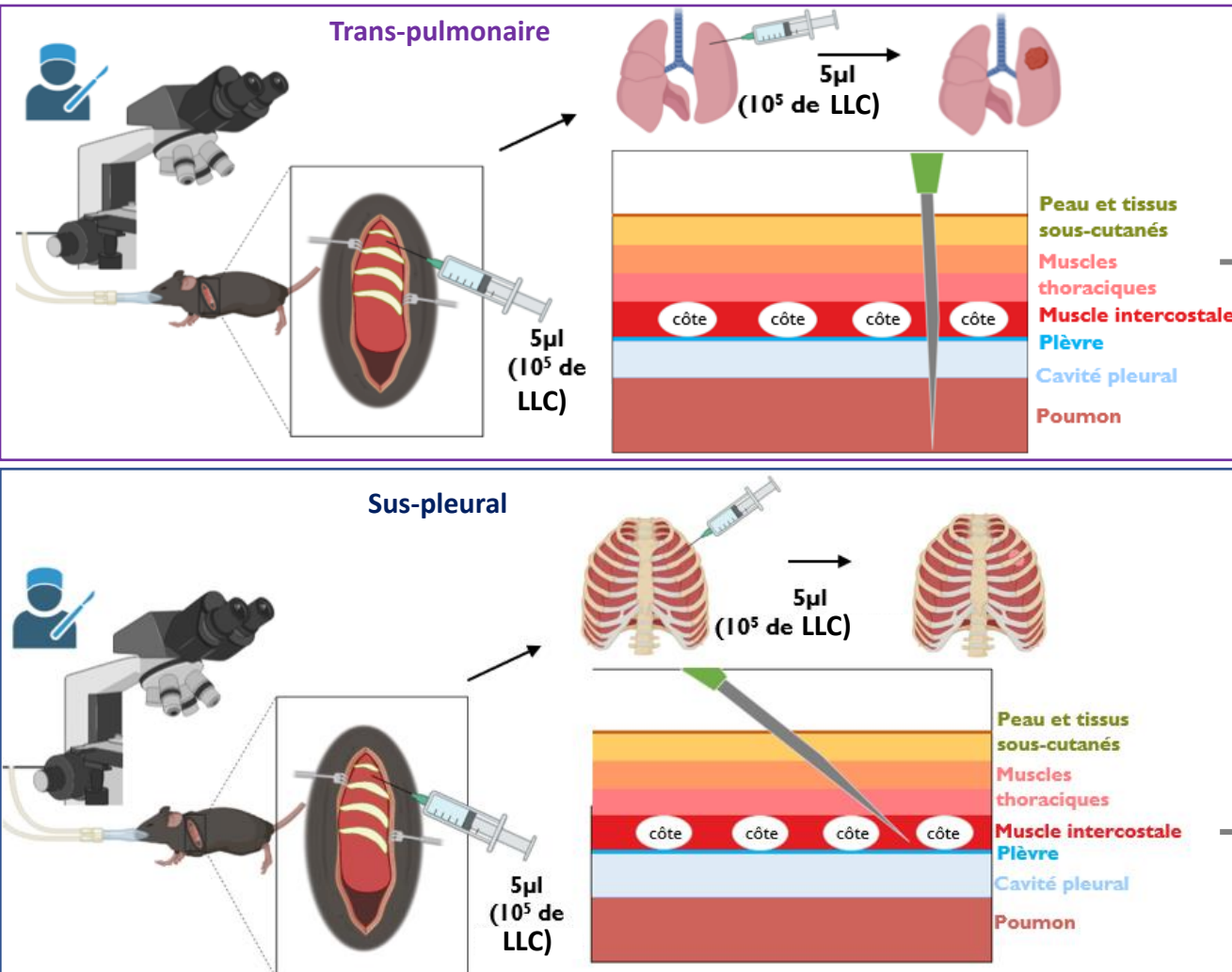


Proche du poumon

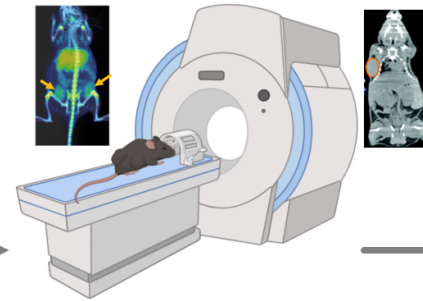


Bonne vascularisation

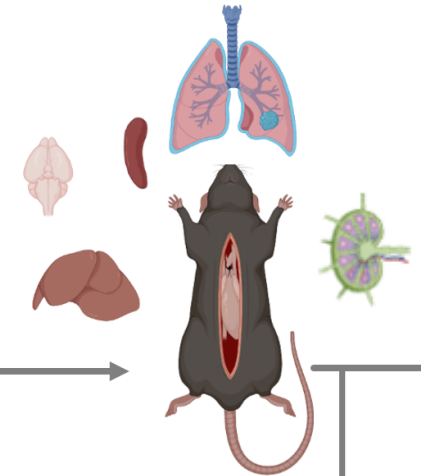
schéma expérimental



Suivi en PET-CT : ¹⁸FDG
(1h-post injection)
à J5, J14, J20

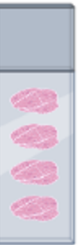


à J5, J14, J20



Marquage :

- PDL-1
- FOXP3
- CD8
- CD4
- CD103



Cytométrie en flux



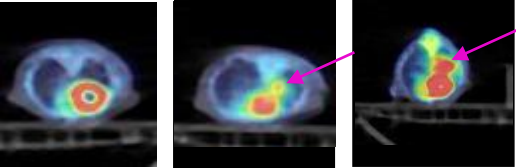
CD45, PDL-1, FOXP3,
CD25, CD4, CD8,
CD69, CD103

Pousse tumorale

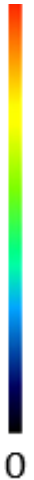
Trans-pulmonaire

TEP-CT
LLC

Transverse



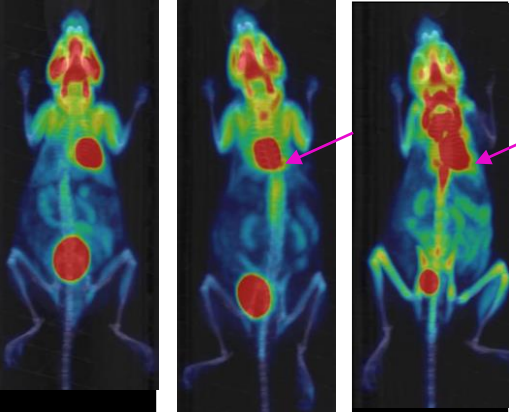
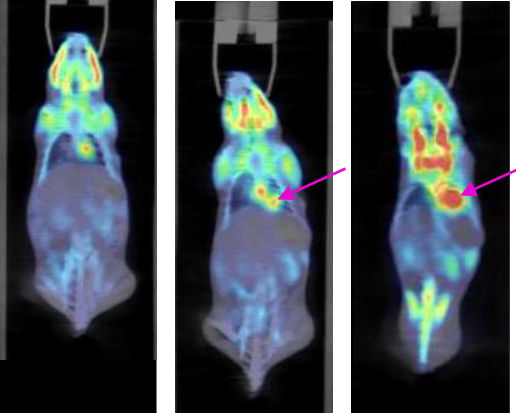
19,5



%ID/cc

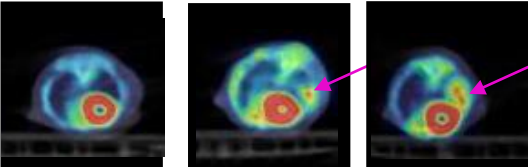
0

Coronal

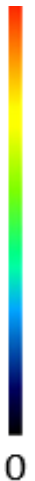


Sus-pleural

TEP-CT
LLC



19,5

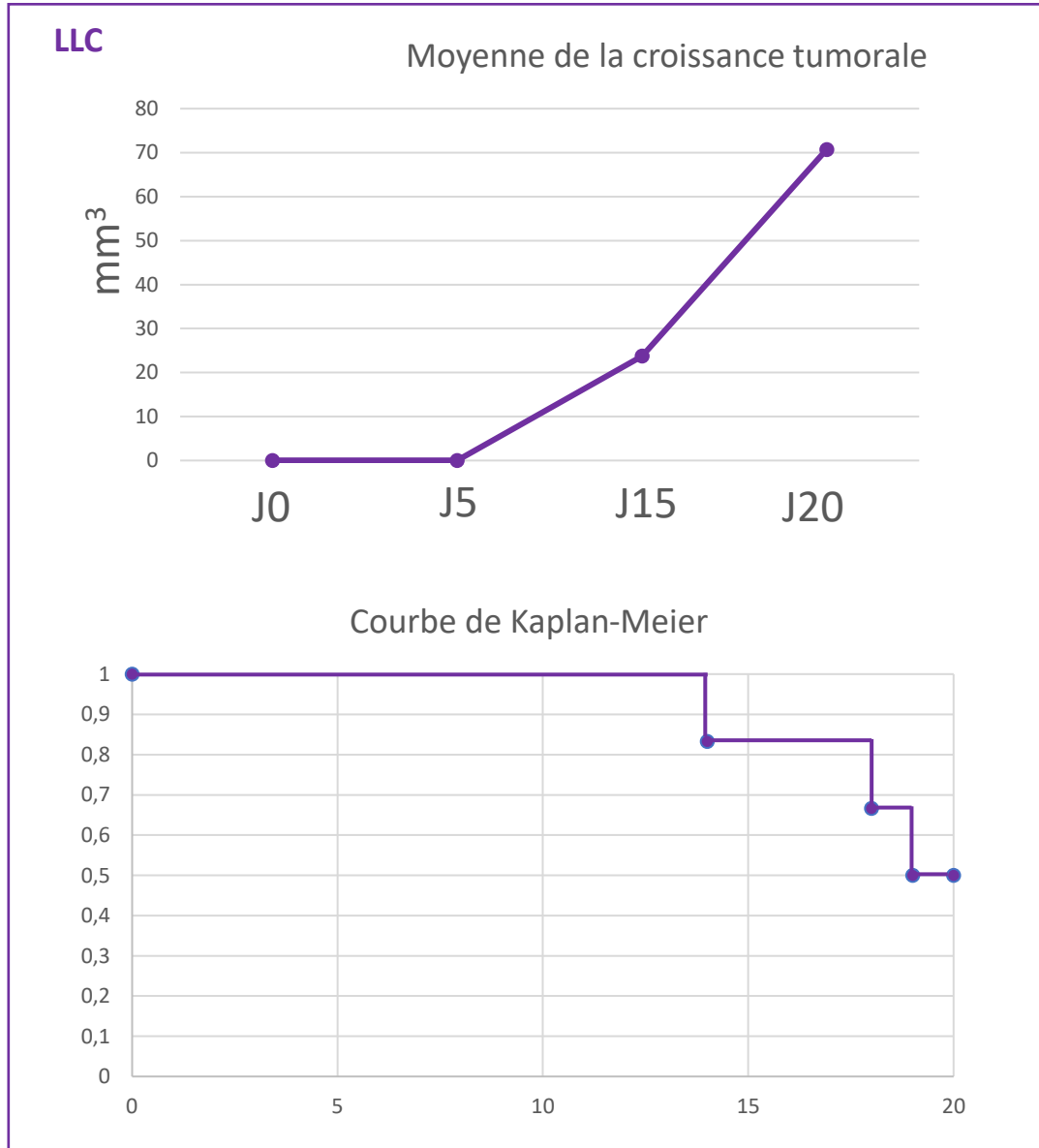


%ID/cc

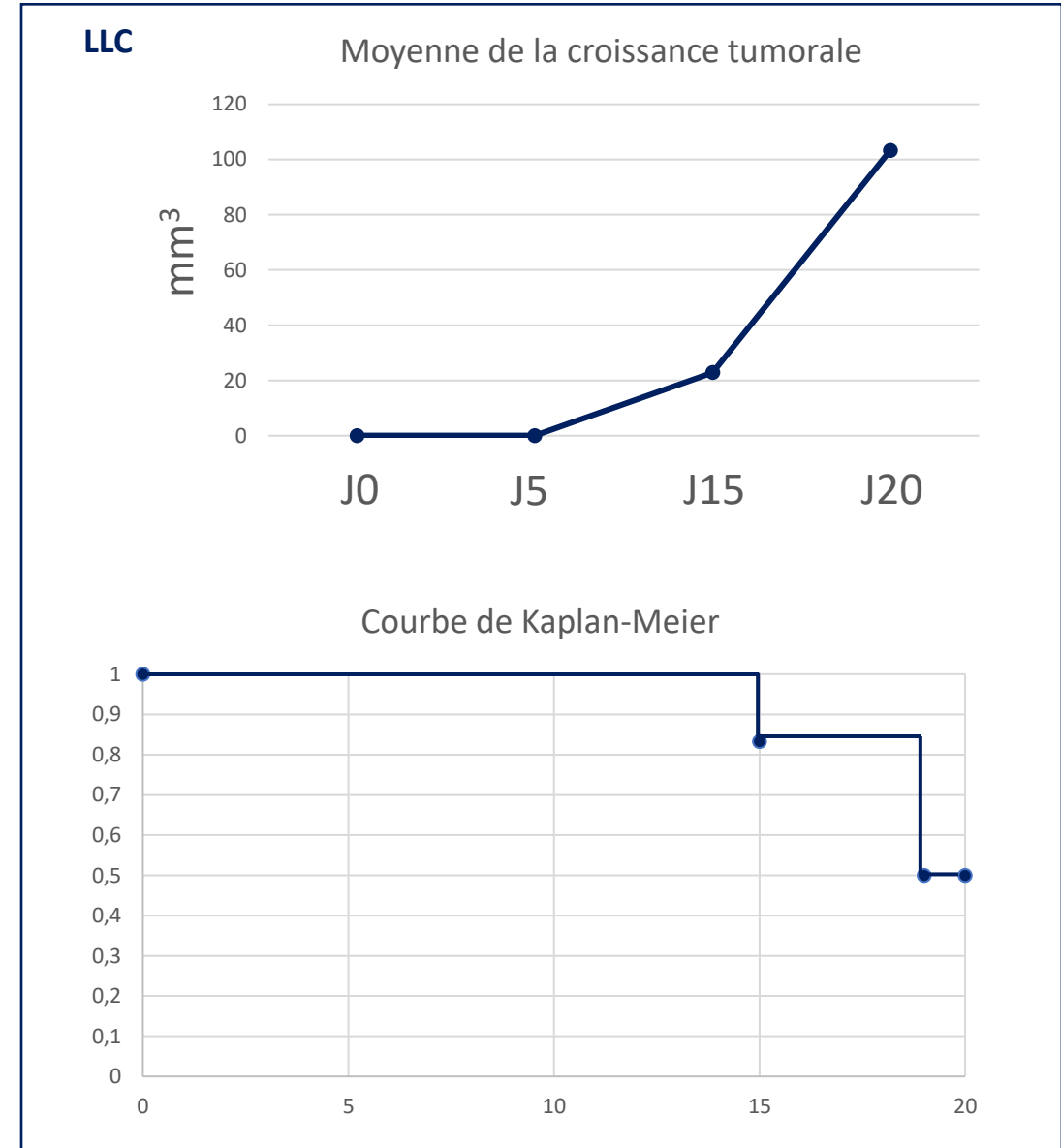
0

Analyse des deux modèles d'implantation

Trans-pulmonaire



Sus-pleural



Perspectives

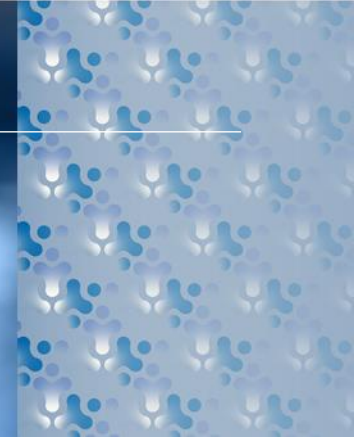
Faisabilité de l'imagerie TEP de l'infiltration des TRM

- Terminer d'étudier le clone M290
- Etudier une forme innovante : F(ab)'2 -CD103-DF0-¹⁸F, Minibody - CD103-DF0-¹⁸F
- Evaluer l'impact du traitement anti-PDL-1

Imagerie des TRM comme valeur prédictive

- Evaluer la faisabilité d'une triple imagerie : PD-L1 en fluo, CD8 et CD103 en ¹⁸F via imagerie TEP-Scan

Perspectives



Faisabilité de l'imagerie TEP de l'infiltration des TRM

- Terminer d'étudier le clone M290
- Etudier une forme innovante : F(ab)'₂ -CD103-DF0-¹⁸F, Minibody - CD103-DF0-¹⁸F
- Evaluer l'impact du traitement anti-PDL-1

Imagerie des TRM comme valeur prédictive

- Evaluer la faisabilité d'une triple imagerie : PD-L1 en fluo, CD8 et CD103 en ¹⁸F via imagerie TEP-Scan

Modèle orthotopique syngénique

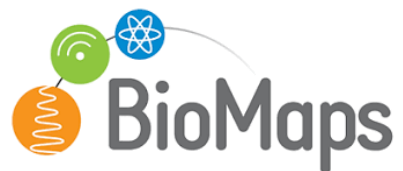
- Caractérisation du microenvironnement tumorale

Imagerie des TRM comme valeur prédictive 2

- Etude du traitement et de l'impact sur le microenvironnement immunitaire tumoral dans un model orthotopique syngénique

Remerciements

A l'équipe Onco



Charles, Benoit, Dimitri, Caroline,
Céline, Soizic, Sophie, Goran, Kevin

Lea.zimmermann@universite-paris-saclay.fr

Aux collaborateurs



H. Nozach, B. Maillère, S.
Dubois,



E. Tartour
C. Tanchot

Aux Organisateur du congrès

GPCO

