



SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
D'IMMUNOLOGIE

Compte-rendu du congrès SFI-DGfI 2023 à Strasbourg

« Joint meeting SFI & DGfI » organisé par la Société Française d'Immunologie (SFI) et la Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), 26-29 septembre 2023, Strasbourg, France.

[Retour sur la session plénière « Cancer Immunology ».](#)

Jacques A. Nunès ^{1,2}

¹ Immunity and Cancer Team, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, CRCM, Aix Marseille Univ, Inserm, CNRS, Institut Paoli-Calmettes ; Marseille, France.

² Club d'ImmunoThérapie Cellulaire (CITC), Société Française d'Immunologie (SFI) ; Paris, France.

Correspondance :

Jacques Nunès, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), 27, Bd Leï Roure, CS30059, 13273 Marseille cedex 9, France.

jacques.nunes@inserm.fr

Résumé :

1056 personnes ont participé à cet événement, permettant de rassembler les deux communautés d'immunologistes française et allemande. Le programme (<https://www.sfi-dgfi-2023.fr/en/program/full-conference-program/21>) était dense avec de nombreuses présentations orales dans 5 sessions plénières et 16 sessions parallèles, pour un total de 66 orateurs invités. 535 abstracts ont été soumis et 30 prix ont été décernés.

Les membres du conseil d'administration de la Société Française d'Immunologie (SFI) remercient la Société Française du Cancer (SFC) pour sa générosité en soutenant ce congrès international et plus particulièrement la session plénière où la thématique de la cancérologie a été abordée. Ce compte-rendu s'attache à revenir sur les présentations des 3 intervenants de cette session « Cancer Immunology ».

Summary

« Joint meeting SFI & DGfI » organized by the French Society of Immunology (*Société Française d'Immunologie* - SFI) et the German Society for Immunology (*Deutsche Gesellschaft für Immunologie* - DGfI), 26-29 September 2023, Strasbourg, France. A feedback from the « Cancer Immunology » plenary session.

A total of 1,056 people attended the event, which brought together the French and German immunology communities. The program (<https://www.sfi-dgfi-2023.fr/en/program/full-conference-program/21>) was packed with oral presentations in 5 plenary sessions and 16 parallel sessions, with a total of 66 invited speakers. 535 abstracts were submitted and 30 prizes awarded.

The administration board of the French Society of Immunology would like to thank the French Cancer Society for its generosity in supporting this joint meeting, and specially the plenary session where the theme of oncology was addressed. This report will review the presentations of the 3 speakers in the "Cancer Immunology" plenary session.

Introduction :

L'immunothérapie des cancers a aujourd'hui révolutionné le domaine de l'oncologie en prolongeant la survie des patients atteints de cancers particulièrement agressifs. Le nombre de patients éligibles à des traitements immunitaires contre le cancer continue de grimper. De plus, ces thérapies commencent à se positionner en première ligne de traitement pour certains types de cancers. Les nouvelles combinaisons de traitements et les cibles médicamenteuses nouvellement identifiées permettront d'améliorer la qualité de vie des patients. Ces découvertes ne feront qu'accroître l'impact de l'immunothérapie dans le traitement des cancers dans les décennies à venir [1].

Lors de cette session « Cancer Immunology » du SFI-DGfI joint meeting (**Fig. 1**), les propos ont été centrés sur divers types de cellules immunes qui sont en mesure d'agir de façon positive sur la réponse anti-tumorale : en premier les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ conventionnels, mais également d'autres types de leucocytes : les lymphocytes T $\gamma\delta$ à l'interface de la réponse immune adaptative et innée et en dernier lieu, une population de macrophages récemment identifiée. Ceci a permis de mettre en lumière les travaux d'équipes dirigées par trois chercheuses françaises talentueuses : Dr Nathalie Labarrière (Immunologie

et Nouveaux Concepts en Immunothérapie – INCIT ; Nantes), Dr Julie Déchanet-Merville (ImmunoConcEpT ; Bordeaux) et Dr Julie Helft (Institut Cochin ; Paris).

Focus sur les lymphocytes T CD8+ conventionnels

Nathalie Labarrière a présenté les travaux de son équipe sur la thérapie cellulaire du mélanome. Leurs projets s'appuient sur une expertise de longue date dans la caractérisation des lymphocytes T spécifiques des tumeurs et leur utilisation en thérapie cellulaire.

Les premiers essais thérapeutiques ont été développés par l'équipe avec le transfert adoptif de TIL (lymphocytes infiltrant les tumeurs) autologues dans les années 1990 [2, 3]. Ces premiers essais ont conduit à l'identification de cibles antigéniques immunogènes [4] et à l'optimisation des méthodes de production [5], permettant la réalisation de nouveaux essais, basés sur l'injection de clones de cellules T [6, 7], et plus récemment de lymphocytes T polyclonaux spécifiques de deux antigènes tumoraux [8]. L'un de ces antigènes, MELOE-1 [4], découvert par l'équipe, est issu de la traduction IRES-dépendante d'un cadre ouvert de lecture (ORF) porté par un lncRNA [9-11]. Cet antigène hautement immunogène, dont l'expression est partagée par les tumeurs de mélanome [11, 12], est une cible particulièrement intéressante, combinant spécificité tumorale et expression partagée.

Nathalie Labarrière a ensuite présenté des travaux partiellement non publiés sur l'optimisation de la fonction des cellules T par l'édition génomique des points de contrôle immunitaires (IC). En effet, la combinaison du blocage des IC et du transfert adoptif de cellules (ACT) peut potentialiser l'activation des cellules T dans le microenvironnement tumoral suppressif, mais les effets auto-immuns indésirables causés par l'injection systémique d'anti-IC restent un inconvénient majeur de cette stratégie. Une alternative à cette combinaison pourrait être l'ACT de cellules T réactives à la tumeur dont l'expression de certains IC aurait été invalidée. Pour ce faire, PD-1 et TIGIT apparaissent comme des candidats particulièrement pertinents, car leur co-expression identifie des lymphocytes hautement réactifs à la tumeur [13] mais limite leur efficacité thérapeutique dans le microenvironnement tumoral. En utilisant l'édition de gènes, l'équipe a invalidé l'expression de PD-1 ou TIGIT dans des lymphocytes T CD8+ humains spécifiques de mélanome et a documenté les conséquences fonctionnelles de cette manipulation sur les fonctions des lymphocytes et leur efficacité anti-tumorale *in vitro* et dans un modèle préclinique. Les analyses transcriptomiques ont révélé une régulation à la baisse des gènes du cycle cellulaire dans les cellules T déficientes en PD-1

[14], en accord avec les observations biologiques, tandis que la prolifération des cellules TIGIT^{KO} était préservée.

Les analyses fonctionnelles ont montré que les cellules T PD-1^{KO} et TIGIT^{KO} présentaient une réactivité anti-tumorale supérieure à celle de leurs homologues PD-1⁺/TIGIT⁺ contre des cibles exprimant les ligands PD-1 et TIGIT, *in vitro* et chez des souris immunodéficientes. Ces résultats suggèrent que la délétion de TIGIT dans des lymphocytes T spécifiques du mélanome constitue une option prometteuse pour les stratégies thérapeutiques futures, tandis que les conséquences inattendues de la délétion de PD-1 sur les fonctions des lymphocytes T pourraient limiter leur persistance *in vivo* et leur potentiel anti-tumoral.

Focus sur les lymphocytes T $\gamma\delta$

Julie Déchanet-Merville a présenté les travaux de son équipe sur le rôle des lymphocytes T gamma-delta dans le contrôle des tumeurs. Cette équipe s'intéresse aux mécanismes moléculaires orchestrant la réponse des lymphocytes T gamma-delta dans les maladies infectieuses ou les cancers. Leurs travaux ont contribué à démontrer que contrairement aux lymphocytes T CD8+, ces lymphocytes T non conventionnels reconnaissent une grande diversité d'antigènes endogènes natifs induits, surexprimés ou modifiés à la surface de cellules perturbées dont les cellules tumorales [15-18]. Leur localisation dans les tissus, leur statut d'effecteurs cytotoxiques immédiats, leur indépendance vis-à-vis de la présentation par le système HLA (de l'anglais *Human Leukocyte Antigen*) et de la charge mutationnelle des tumeurs, sont autant de propriétés des lymphocytes T gamma-delta très favorables pour l'utilisation en immunothérapie. Ils suscitent donc actuellement un intérêt croissant en oncologie [19] et de nombreux essais cliniques basés sur ces lymphocytes sont actuellement en cours.

Utilisant leur stratégie reposant sur la génération d'anticorps ayant la même spécificité antigénique que les TCR gamma-delta [15]. L'équipe de Julie Déchanet-Merville a récemment montré la reconnaissance de formes modifiées de molécules HLA-I dépourvues de peptide et/ou de β -2-microglobuline, (appelées en anglais « *open conformers* ») par un TCR V γ 9V δ 3 reconnaissant des lignées de lymphomes B. L'expression de ces *open conformers* est induite sur des cellules normales lors d'un stress du réticulum endoplasmique et constitue un signal de reconnaissance par les lymphocytes T exprimant ce TCR V γ 9V δ 3. Ces *open conformers* sont également surexprimés sur certaines cellules tumorales ou à la surface de cellules infectées

par le cytomégalovirus bien connu pour perturber les mécanismes d'expression membranaire des molécules HLA-I. Ce nouveau mode de surveillance du stress cellulaire par les lymphocytes T gamma-delta pourrait intervenir pour répondre à certains mécanismes d'échappement tumoral. L'équipe met également à profit ses résultats pour développer une immunothérapie cellulaire dans le glioblastome. Celle-ci est basée sur le transfert adoptif de lymphocytes T gamma-delta autologues ou allogéniques capables de détruire des tumeurs générées à partir de cellules souches tumorales de patients atteints de glioblastome.

Focus sur une nouvelle population de macrophages : les macrophages FOLR2+

Julie Helft dirige l'équipe « Phagocytes et Immunologie des Cancers » à l'Institut Cochin à Paris. Son équipe travaille sur le rôle des phagocytes mononucléés (cellules dendritiques et macrophages) dans la régulation de l'immunité adaptative, plus particulièrement sur leur rôle dans les réponses lymphocytaires T dirigées contre les cancers.

Lors du meeting, Julie Helft a présenté ses derniers travaux portant sur l'identification d'une nouvelle population de macrophages humains infiltrant les cancers mammaires. En utilisant la technologie de séquençage de l'ARN sur cellule unique (scRNAseq), l'équipe de Julie Helft a récemment découvert et caractérisé un sous-type de macrophages humains exprimant le récepteur 2 du folate (FOLR2) infiltrant les tumeurs du sein et interagissant avec les lymphocytes T CD8+ [20]. Ce travail présenté lors de cette session plénière, a mis en lumière la distribution spatiale des macrophages FOLR2+ dans les tumeurs humaines en utilisant une approche de microscopie multi-spectrale. Cette étude montre que les macrophages FOLR2+ se localisent autour des vaisseaux sanguins et au sein de structures lymphoïdes tertiaires. L'équipe a aussi découvert que les lymphocytes T CD8+ établissent des contacts prolongés avec les macrophages FOLR2+. L'abondance des macrophages FOLR2+ est ainsi associée (1) à l'activation des lymphocytes T CD8+ et (2) à un pronostic favorable dans plusieurs cancers humains (sein, poumon, peau). Cette découverte publiée en 2022 dans la revue scientifique de prestige : « Cell », ouvre de nouvelles perspectives sur le rôle des macrophages dans l'immunité anti-tumorale et sur les possibilités de ciblage immuno-thérapeutique des macrophages.

Conclusion

Les succès de l'immunothérapie des cancers mettent en évidence le lien intrinsèque entre la recherche en sciences fondamentales et la pratique clinique [1]. Elles illustrent également comment une approche allant du laboratoire au chevet du patient, fondée sur des bases scientifiques solides, peut permettre de développer des stratégies thérapeutiques efficaces. En revenant sur l'aspect « bases scientifiques solides », ce point est effectivement essentiel. Une façon de favoriser cela se construit dans la communication entre différentes communautés scientifiques pour échanger des points de vue. Ceci a été le cas lors des échanges à Strasbourg entre les sociétés savantes d'immunologie française et allemande (Fig. 2). Les organisateurs renouvellent leurs remerciements à la SFC pour leur soutien.

Bibliographie

1. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*2020 Nov;20(11):651-68.
2. Dreno B, Nguyen JM, Khammari A, Pandolfino MC, Tessier MH, Bercegeay S *et al.* Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother*2002 Nov;51(10):539-46.
3. Labarriere N, Pandolfino MC, Gervois N, Khammari A, Tessier MH, Dreno B *et al.* Therapeutic efficacy of melanoma-reactive TIL injected in stage III melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother*2002 Nov;51(10):532-8.
4. Godet Y, Moreau-Aubry A, Guilloux Y, Vignard V, Khammari A, Dreno B *et al.* MELOE-1 is a new antigen overexpressed in melanomas and involved in adoptive T cell transfer efficiency. *J Exp Med*2008 Oct 27;205(11):2673-82.
5. Labarriere N, Fortun A, Bellec A, Khammari A, Dreno B, Saiagh S *et al.* A full GMP process to select and amplify epitope-specific T lymphocytes for adoptive immunotherapy of metastatic melanoma. *Clin Dev Immunol*2013;2013:932318.
6. Vignard V, Lemercier B, Lim A, Pandolfino MC, Guilloux Y, Khammari A *et al.* Adoptive transfer of tumor-reactive Melan-A-specific CTL clones in melanoma patients is followed by increased frequencies of additional Melan-A-specific T cells. *J Immunol*2005 Oct 1;175(7):4797-805.
7. Khammari A, Labarriere N, Vignard V, Nguyen JM, Pandolfino MC, Knol AC *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous Melan-A/MART-1-specific cytotoxic T lymphocyte clones. *J Invest Dermatol*2009 Dec;129(12):2835-42.
8. Dreno B, Khammari A, Fortun A, Vignard V, Saiagh S, Beauvais T *et al.* Phase I/II clinical trial of adoptive cell transfer of sorted specific T cells for metastatic melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother*2021 Oct;70(10):3015-30.
9. Charpentier M, Dupre E, Fortun A, Briand F, Maillason M, Com E *et al.* hnRNP-A1 binds to the IRES of MELOE-1 antigen to promote MELOE-1 translation in stressed melanoma cells. *Mol Oncol*2022 Feb;16(3):594-606.
10. Charpentier M, Croyal M, Carbonnelle D, Fortun A, Florenceau L, Rabu C *et al.* IRES-dependent translation of the long non coding RNA meloe in melanoma cells produces the most immunogenic MELOE antigens. *Oncotarget*2016 Sep 13;7(37):59704-13.

11. Carbonnelle D, Vignard V, Sehedic D, Moreau-Aubry A, Florenceau L, Charpentier M *et al.* The melanoma antigens MELOE-1 and MELOE-2 are translated from a bona fide polycistronic mRNA containing functional IRES sequences. *PLoS One*2013;8(9):e75233.
12. Godet Y, Desfrancois J, Vignard V, Schadendorf D, Khammari A, Dreno B *et al.* Frequent occurrence of high affinity T cells against MELOE-1 makes this antigen an attractive target for melanoma immunotherapy. *Eur J Immunol*2010 Jun;40(6):1786-94.
13. Simon S, Voillet V, Vignard V, Wu Z, Dabrowski C, Jouand N *et al.* PD-1 and TIGIT coexpression identifies a circulating CD8 T cell subset predictive of response to anti-PD-1 therapy. *J Immunother Cancer*2020 Nov;8(2).
14. Marotte L, Simon S, Vignard V, Dupre E, Gantier M, Cruard J *et al.* Increased antitumor efficacy of PD-1-deficient melanoma-specific human lymphocytes. *J Immunother Cancer*2020 Jan;8(1).
15. Willcox CR, Pitard V, Netzer S, Couzi L, Salim M, Silberzahn T *et al.* Cytomegalovirus and tumor stress surveillance by binding of a human gammadelta T cell antigen receptor to endothelial protein C receptor. *Nat Immunol*2012 Sep;13(9):872-9.
16. Marlin R, Pappalardo A, Kaminski H, Willcox CR, Pitard V, Netzer S *et al.* Sensing of cell stress by human gammadelta TCR-dependent recognition of annexin A2. *Proc Natl Acad Sci U S A*2017 Mar 21;114(12):3163-8.
17. Karunakaran MM, Willcox CR, Salim M, Paletta D, Fichtner AS, Noll A *et al.* Butyrophilin-2A1 Directly Binds Germline-Encoded Regions of the Vgamma9Vdelta2 TCR and Is Essential for Phosphoantigen Sensing. *Immunity*2020 Mar 17;52(3):487-98 e6.
18. Harly C, Joyce SP, Domblides C, Bachelet T, Pitard V, Mannat C *et al.* Human gammadelta T cell sensing of AMPK-dependent metabolic tumor reprogramming through TCR recognition of EphA2. *Sci Immunol*2021 Jul 30;6(61).
19. Sebestyen Z, Prinz I, Dechanet-Merville J, Silva-Santos B, Kuball J. Translating gammadelta (gammadelta) T cells and their receptors into cancer cell therapies. *Nat Rev Drug Discov*2020 Mar;19(3):169-84.
20. Nalio Ramos R, Missolo-Koussou Y, Gerber-Ferder Y, Bromley CP, Bugatti M, Nunez NG *et al.* Tissue-resident FOLR2(+) macrophages associate with CD8(+) T cell infiltration in human breast cancer. *Cell*2022 Mar 31;185(7):1189-207 e25.

Figures

Figure 1. Programme de la session plénière ayant reçu le soutien de la SFC, le 27 septembre 2023 à Strasbourg.

**Joint Meeting
SFI & DGfI**

**26-29
SEPTEMBER 2023**

Palais de la Musique et des Congrès
STRASBOURG

DGfI
Deutsche Gesellschaft
für Immunologie e.V.

Société
Française
d'Immunologie

WELCOME PROGRAM ABSTRACTS REGISTRATION VENUE & ACCOMMODATION CONTACT US CONCLUSION SPONSORS

FULL CONFERENCE PROGRAM

Search...

☞ Satellite meetings ☞ Tuesday 26 September ☞ **Wednesday 27 September** ☞ Thursday 28 September ☞ Friday 29 September ☞ Posters

Plenary session 3: Cancer immunology
Chairs : Gennaro de Libero (Basel, Switzerland), Jacques Nunès (Marseille, France)
🕒 08:30 - 09:45
📍 Auditorium Schweitzer



Optimizing T-cells for adoptive cell transfer approaches in melanoma **Invited speaker**
👤 Nathalie LABARRIÈRE, *Nantes, France*

Modulation of gamma-delta T cell response by HLA I molecules **Invited speaker**
👤 Julie DÉCHANET-MERVILLE, *Bordeaux, France*

Macrophage subsets and T cell immunity in Breast Cancer **Invited speaker**
👤 Julie HELFT, *Paris, France*

Figure 2. Echanges franco-allemands lors du « SFI-DGfI joint meeting » 2023. Le président de la SFI (Pr. Daniel Olive, à droite sur la photographie) remet le prix de la fédération européenne des sociétés d'immunologie (*European Federation of Immunological Societies – EFIS*) au Pr. Dirk Busch, Technical University of Munich, Allemagne (à gauche sur la photographie).

