

## La reprogrammation de cellules cancéreuses en cellules dendritiques induit des effets synergiques avec les immunothérapies

**Louis-Antoine MILAZZO.** IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, Université de Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, F-34298, France.

Ascić E, Åkerström F, Sreekumar Nair M, *et al.* In vivo dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy. *Science* 2024 Sep ; doi: 10.1126/science.adn9083

Les cellules dendritiques (DC) sont au cœur du phénomène de présentation antigénique, reliant l'immunité innée à l'immunité adaptative. En collaboration avec les lymphocytes T CD4, ce processus stimule la prolifération et l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 dans les cancers. Cependant, de nombreux types de cancers échappent à cette réaction immunitaire en supprimant l'activité cytotoxique des CD8 via divers mécanismes d'immunosuppression, créant un microenvironnement peu immunogène [1]. Depuis les années 2010, l'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle (ICI) a été utilisée pour contourner les mécanismes d'évasion immunitaire des tumeurs et restaurer l'action des lymphocytes T CD8. Malgré des résultats extrêmement encourageants en clinique grâce aux anti-PD1 et aux anti-CTLA-4, seuls 30 % des patients tirent un bénéfice de ces traitements [2].

L'équipe du professeur Carlos Filipe Pereira de l'université de Lund en Suède s'est intéressée au phénomène de reprogrammation cellulaire comme nouvelle stratégie d'immunothérapie. Dans une précédente étude, ces chercheurs ont établi qu'il était possible, par une approche lentivirale, de différencier des cellules cancéreuses en cellules dendritiques grâce à l'expression d'une combinaison de facteurs de transcription composée de PU.1, IRF8 et BATF3 (PIB) [3].

Dans cette publication récente dans la revue *Science*, les auteurs montrent que la triple combinaison PIB induit un effet synergique avec les inhibiteurs de points de contrôle (ICI) sur la progression tumorale et la survie de souris greffées en sous-cutané par plusieurs types de cellules de mélanome murin (lignées B16, YUMM1.7 et B2905). Cette combinaison induit également une augmentation de l'activité des cellules T CD8 et CD4. Dans un souci de caractérisation plus détaillée de la réponse immunitaire, influencée par la reprogrammation des DC, les auteurs révèlent par séquençage sur cellule individuelle que la combinaison PIB associée à un anticorps anti-PD1 murin induit un profil mémoire chez les cellules T CD8, ainsi qu'un profil de cellules souches des lymphocytes T CD4, tous deux associés à la persistance d'une réponse immunitaire efficace dans la zone tumorale.

Les auteurs ont ensuite validé leurs observations en utilisant divers modèles de cellules cancéreuses humaines implantées chez des souris immunodéprimées, en montrant que la surexpression de ces trois gènes induisait bien une reprogrammation cellulaire associée à une augmentation des marqueurs des cellules dendritiques. Ces résultats ont également été validés sur des modèles d'organoïdes ou dans un contexte d'immunosuppression avec des fibroblastes associés au cancer (CAF), des cellules suppressives dérivées de cellules myéloïdes (MDSC) ou des péricytes. D'un point de vue technologique l'étude a également comparé l'utilisation de différents vecteurs pour exprimer la combinaison de ces

trois gènes et montré que la forme adénovirus permettait d'obtenir la meilleure reprogrammation des cellules cancéreuses en cellules dendritiques, que ce soit en modèle 2D ou 3D. De manière intéressante, cette transduction adénovirale combinée à une immunothérapie dans un modèle syngénique de souris induit une meilleure survie des animaux ainsi qu'une absence de progression des tumeurs de mélanome (lignée B16) chez la moitié d'entre eux. Encore plus remarquable, l'ensemble des souris ayant survécu au premier traitement ont été guéries après un deuxième traitement par la combinaison.

En conclusion, la reprogrammation des cellules cancéreuses en cellules dendritiques grâce à la surexpression de ces trois gènes représente une stratégie particulièrement originale pour induire des effets antitumoraux et d'immuno-stimulation significatifs dans divers types de cancers, suggérant que cette approche pourrait représenter une nouvelle voie thérapeutique en combinaison avec les nouvelles immunothérapies.

## Références

1. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017; 168: 707–723.
2. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, *et al.* Randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Checkmate 143. *Neuro Oncol* 2017; 19(suppl. 3): iii21.
3. Zimmermannova O, Ferreira AG, Ascic E, *et al.* Restoring tumor immunogenicity with dendritic cell reprogramming. *Sci Immunol* 2023; 8 (85): eadd4817.