

SFP
Octobre 2023

Microenvironnement tumoral : Impact de la RT et stratégies thérapeutiques

Céline MIRJOLET, PhD

Radiobiologiste

CGFL, INSERM-1231

Dijon, France

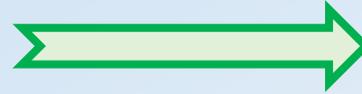
Développement du Cancer et système immunitaire

Lymphocytes T

Cellule tumorale

IMMUNO-SURVEILLANCE

Actif



IGNORANCE

Actif



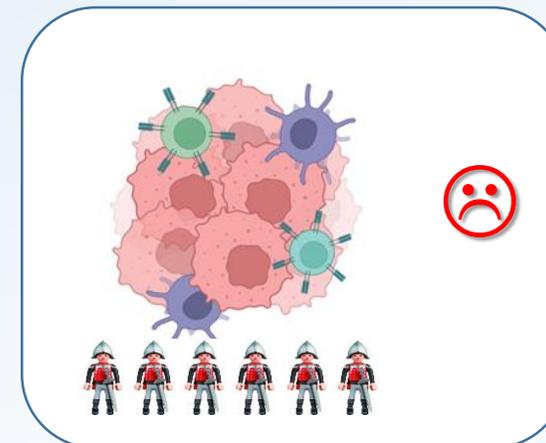
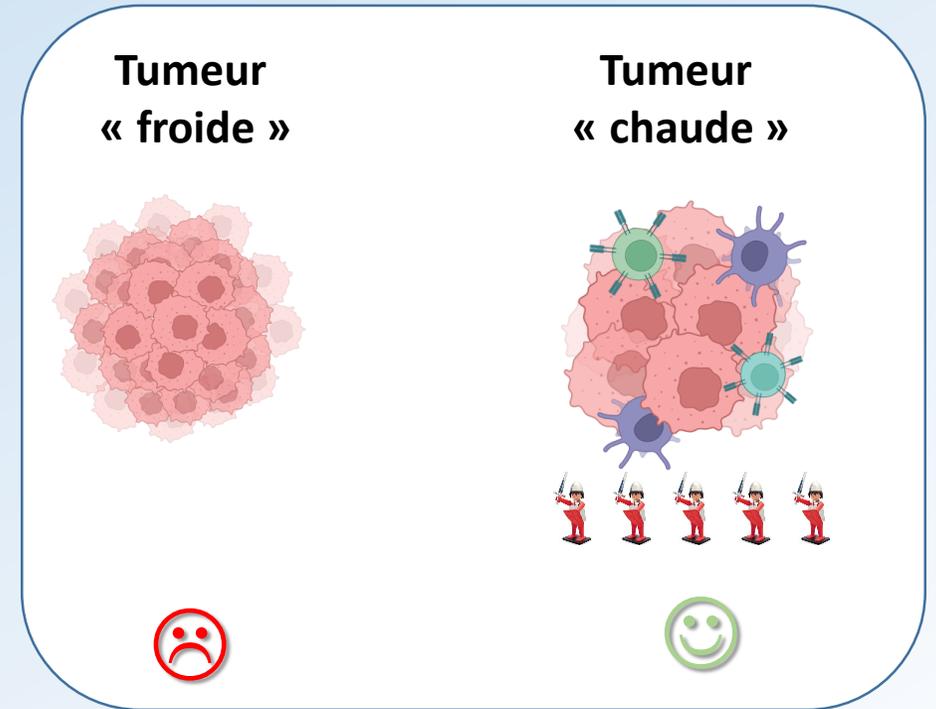
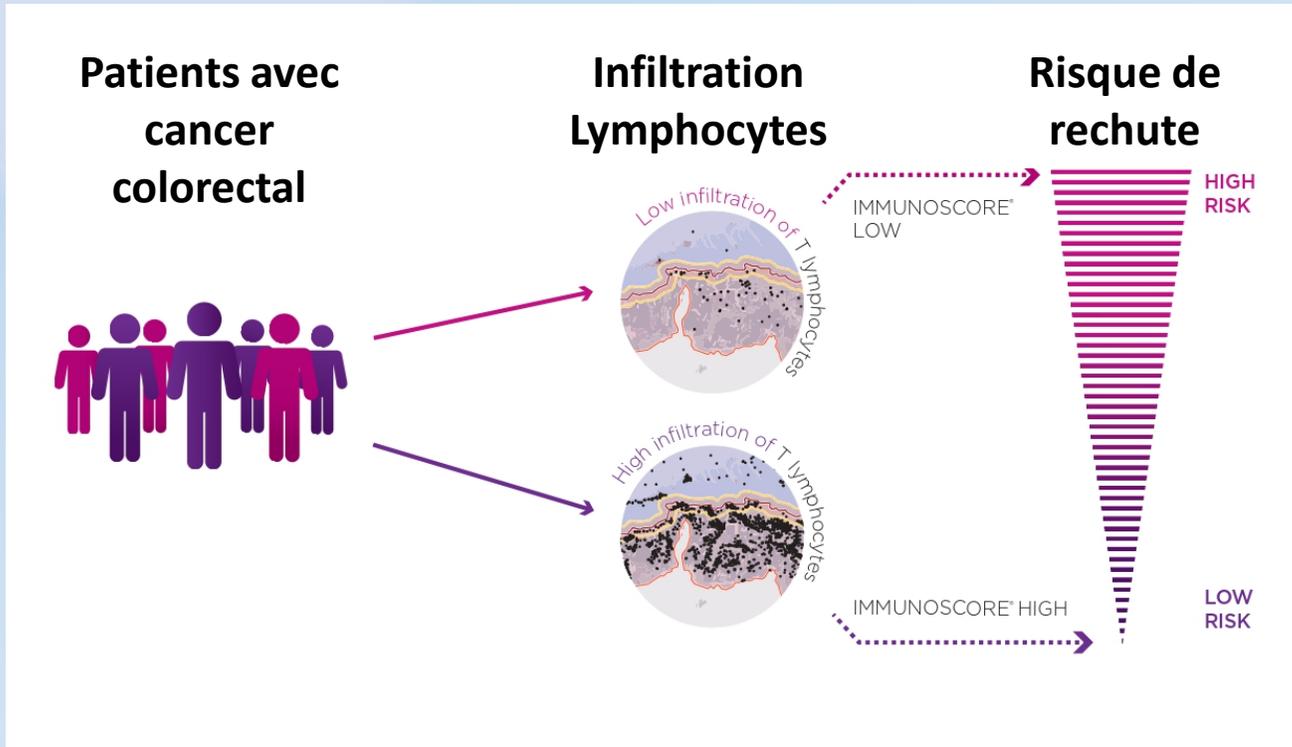
TOLERANCE

Inactifs
Inhibés

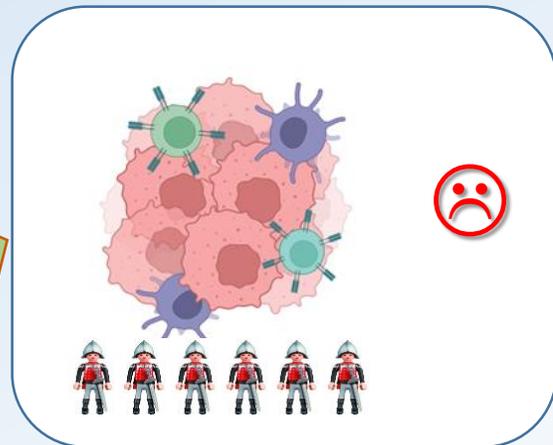
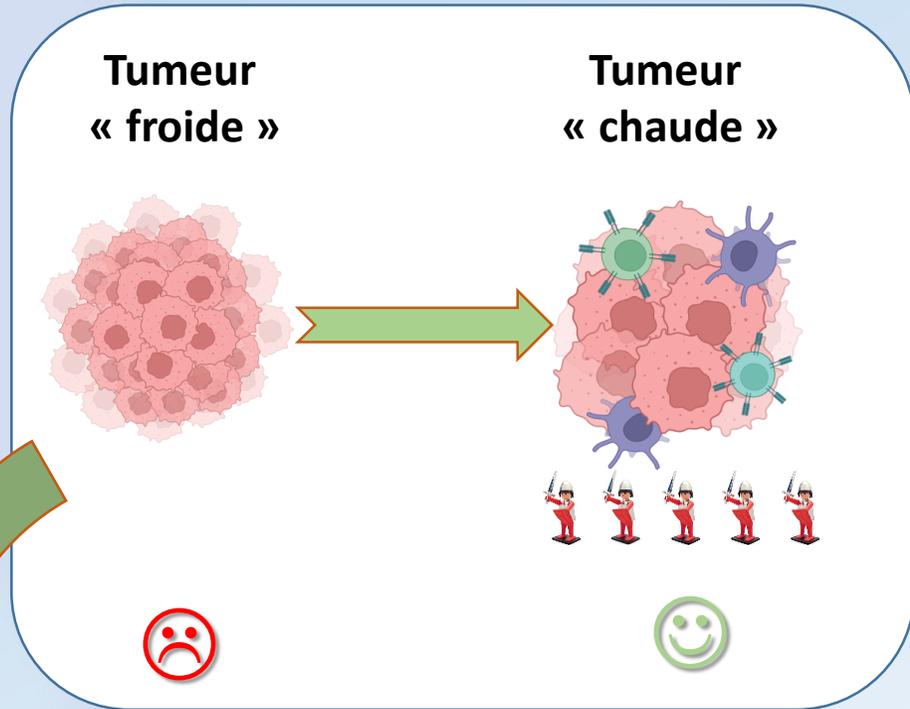


Suppresseur





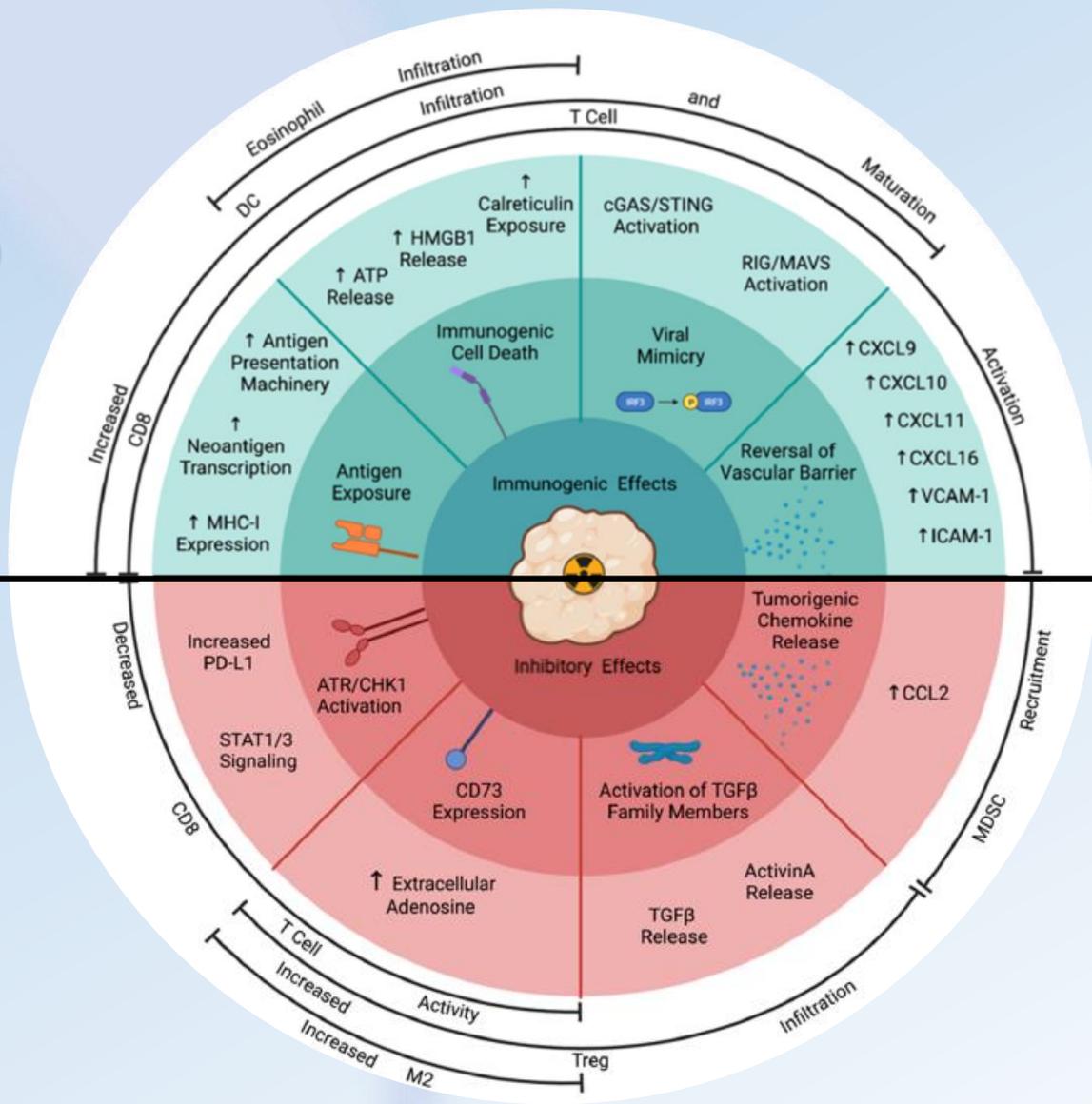
Immunothérapie : utiliser le système immunitaire pour traiter le cancer



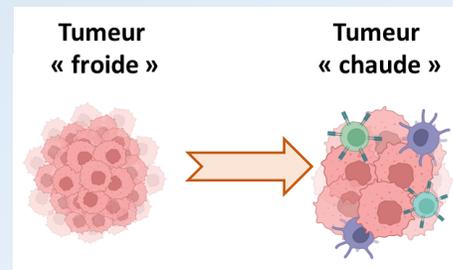
Intérêt de combiner avec la RT



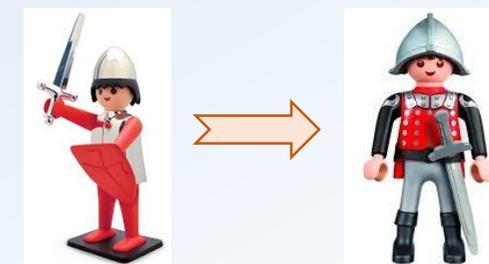
Radiothérapie induit Réponse Immunitaire



Eduquer / Activer



Recruter dans la tumeur



Inhiber



Recruter Suppresseurs

Effet abscopal!

Nombre de publications « abscopal »



Source PubMed
(oct 2023)

AMM Ipilimumab

Entre 1954 et 2011: 109 publications
Depuis 2012: 1300 publications

➡ RT a un effet direct sur la tumeur irradiée et un effet indirect / systémique !

RT localisée

A 10 mois

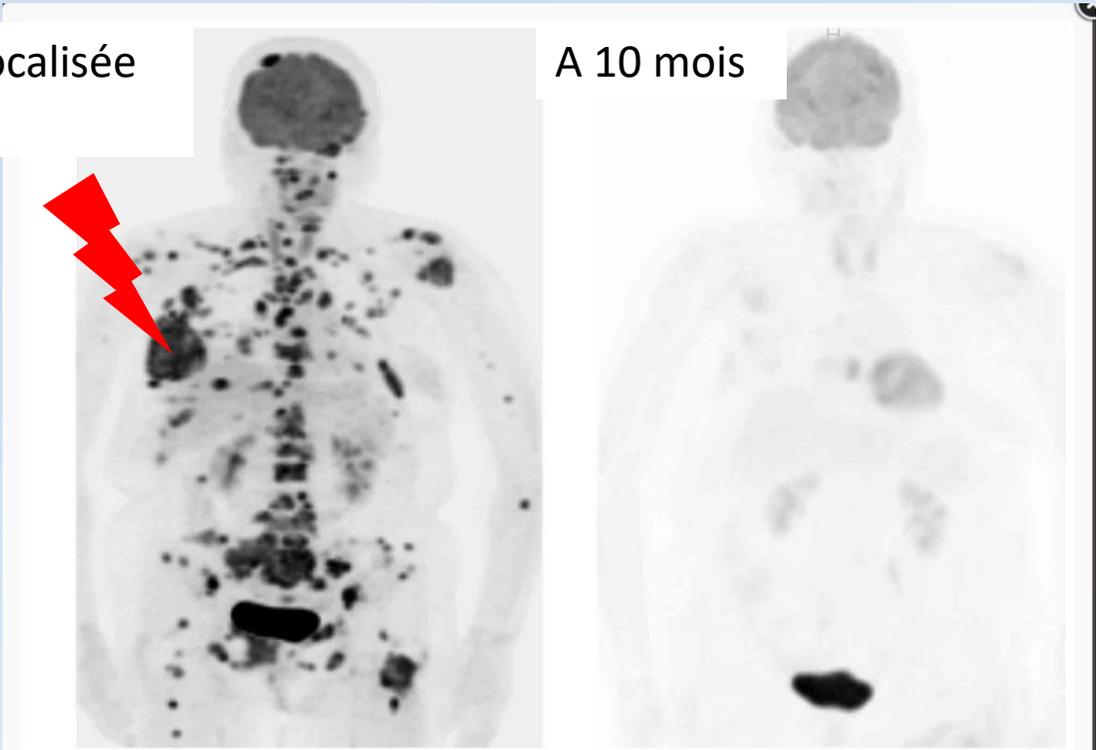
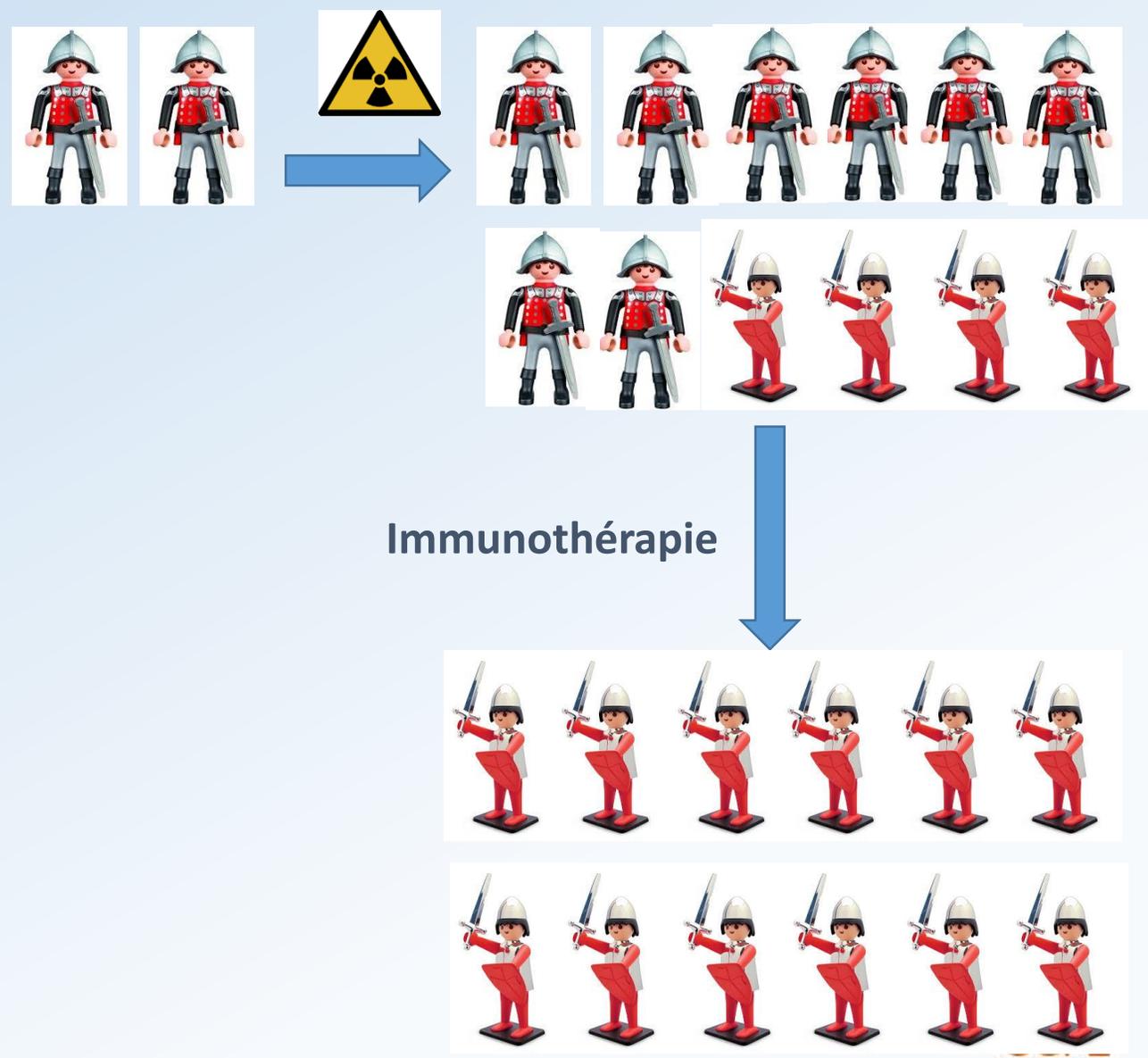
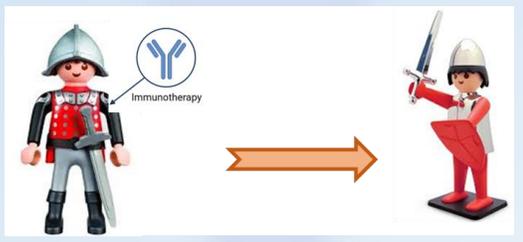
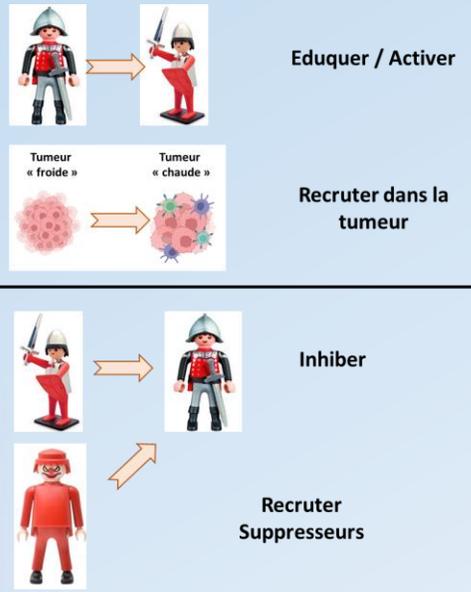
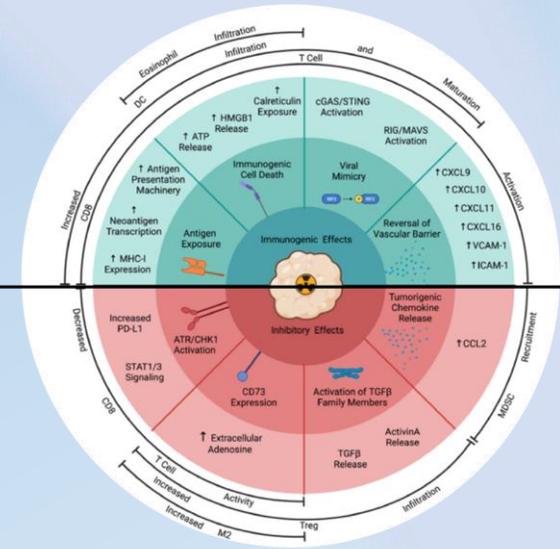


Figure 2. - (A) PET scan demonstrating abnormal FDG uptake in the right breast, multiple lung lesions, bone lesions, and multiple nodes in the lung, right axilla, supraclavicular region and mediastinum. (B) PET scan showing dramatic disease remission, defined as complete response, 10 months following local radiotherapy. PET, positron emission tomography; FDG, fluorodeoxyglucose.

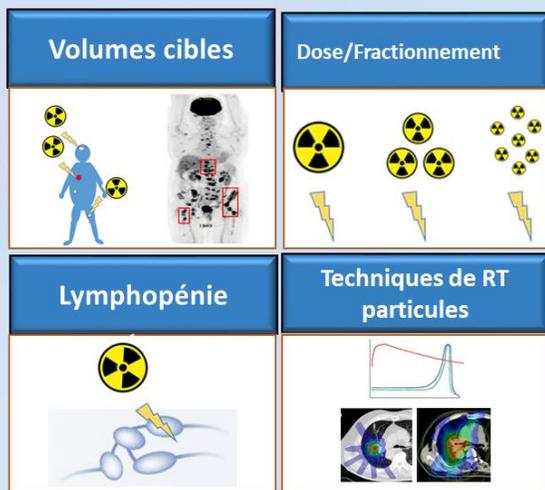
Azami et al., 2018, Molecular and Clinical Oncology

Pourquoi associer de la radiothérapie avec des immunothérapies ?

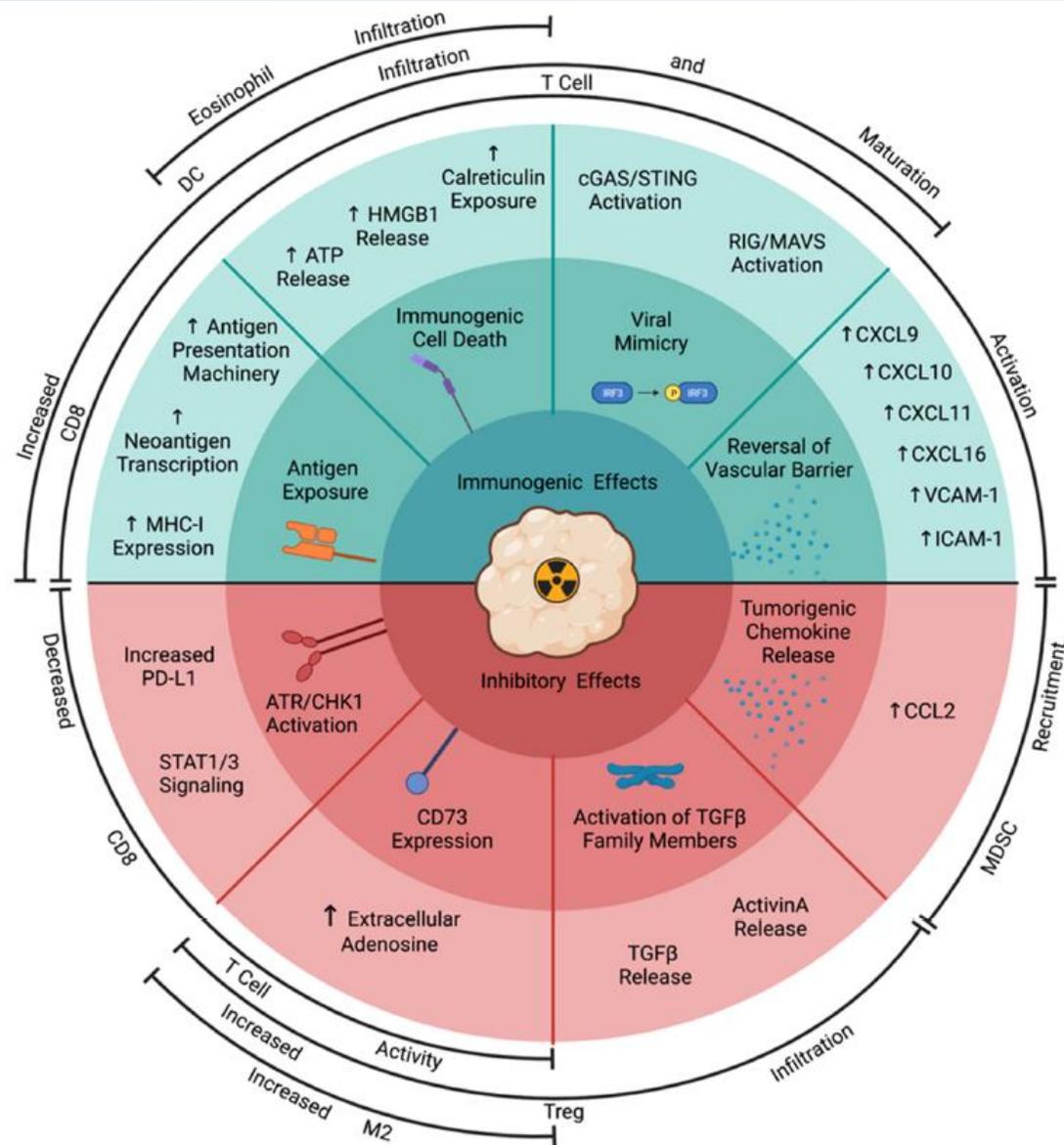
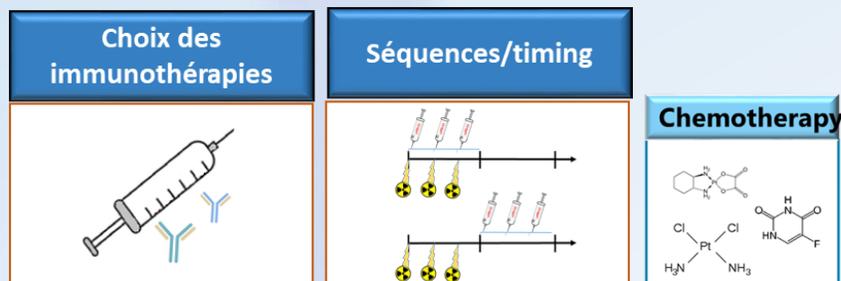


Comment optimiser la combinaison RT et immunothérapies ?

Optimisation des paramètres de la RT



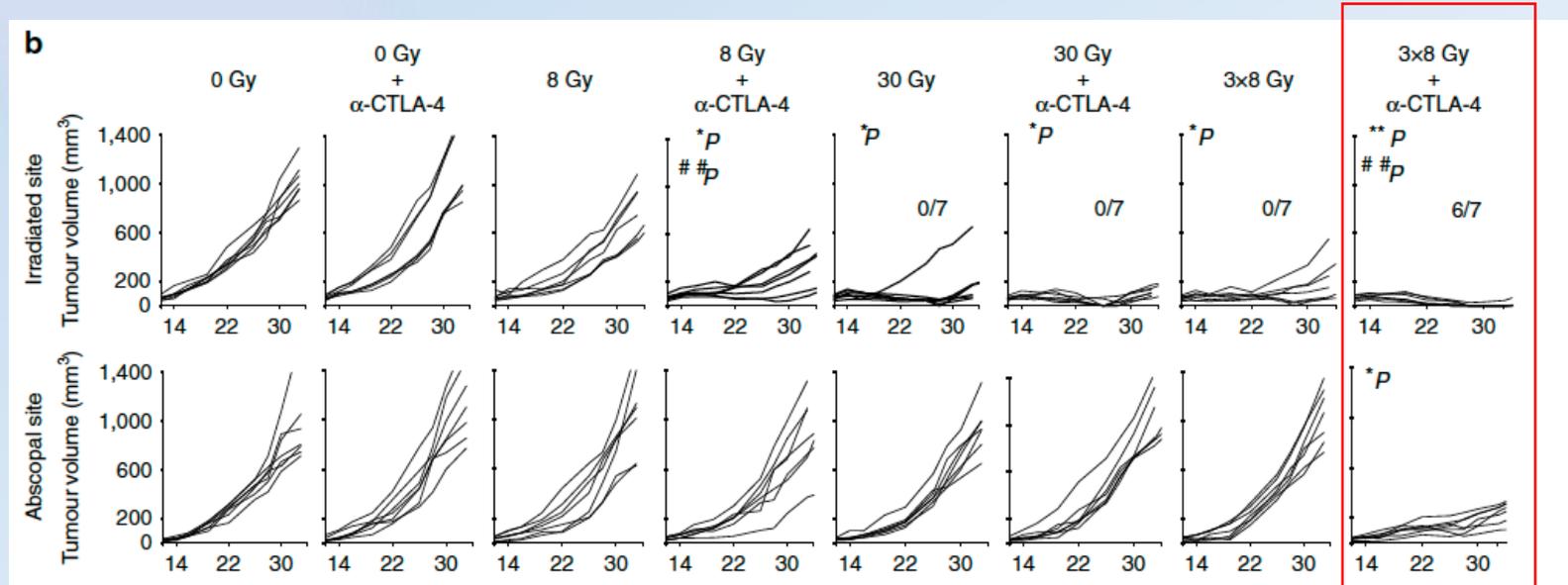
Immunothérapies



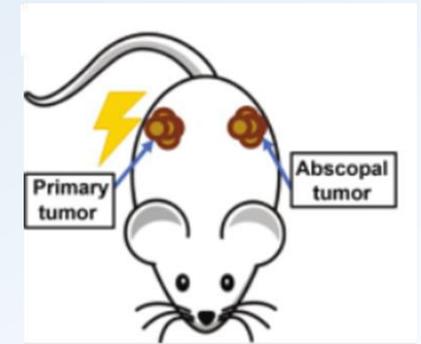
Charpentier et al., 2022, Semin Cancer Biol



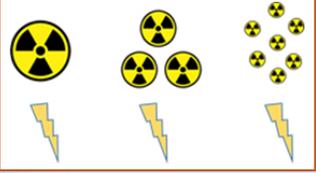
Modèle TSA: 1x8Gy ou 1x30Gy ou 3x8Gy +/- anti-CTLA4



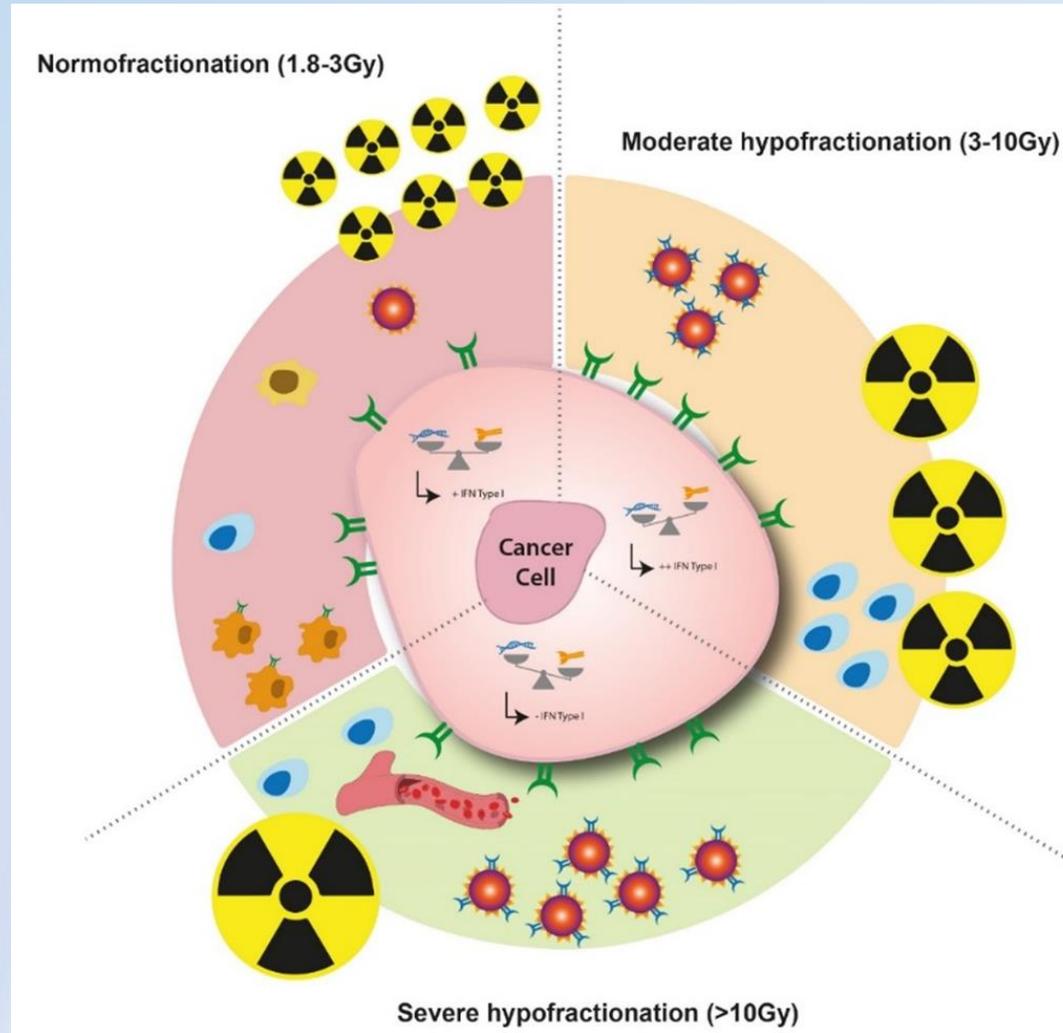
Vanpouille-Box et al., Nature Comm, 2017



Modèle LQ: 1x8Gy \neq 3x8Gy \neq 1x30Gy !

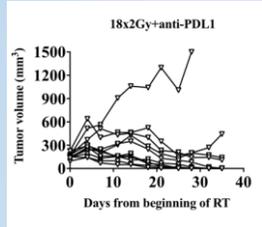


Fractionnement de la RT et réponse immunitaire



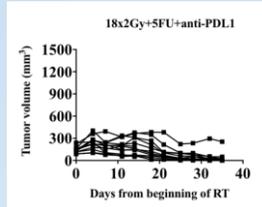
- CD8 T cell Lymphocyte
- Treg
- MDSC
- PD-L1
- TIGIT
- Vascular damage
- Cancer Cell
- M2 Macrophage
- DNA
- RT Fraction
- T-REX

Adapter les immunothérapies au fractionnement : exemple



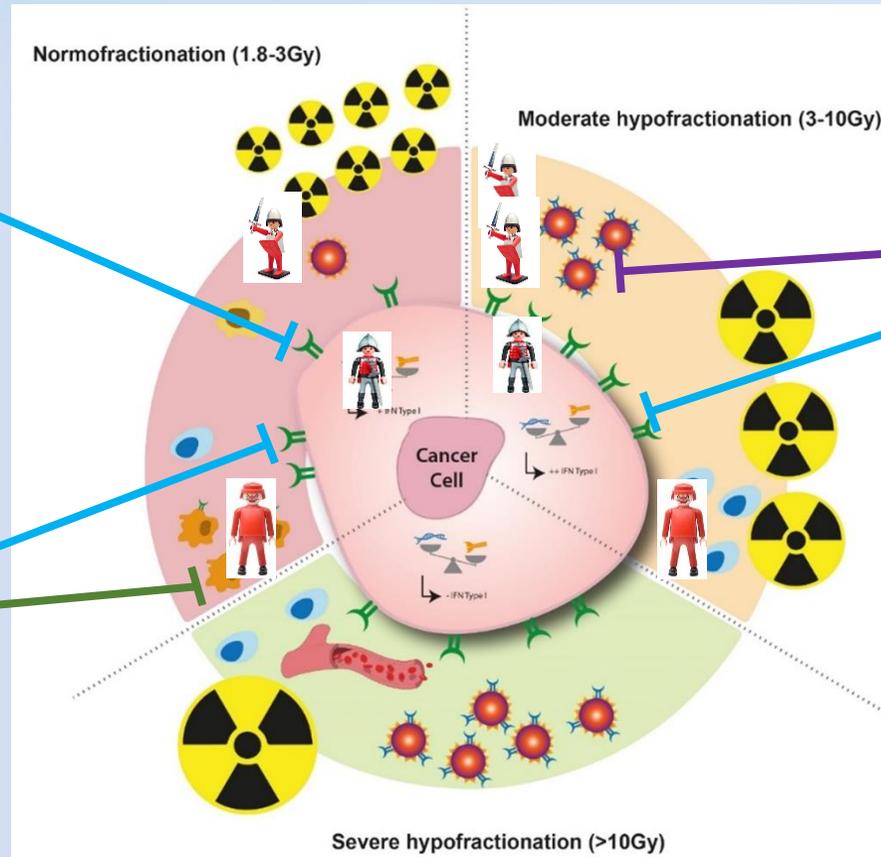
**18x2Gy
+ anti-PDL1
= 45 % RC**

Boustani et al., soumis



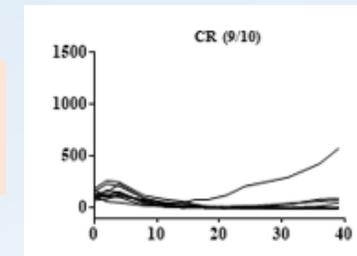
**18x2Gy
+ anti-PDL1
+5-FU
= 70 % RC**

Boustani et al., soumis



Boustani et al., 2019, Cancers

**3x8Gy
+ anti-PDL1+anti-TIGIT
= 90% RC**

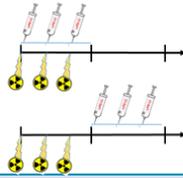


Grapin et al., 2019, JITC,

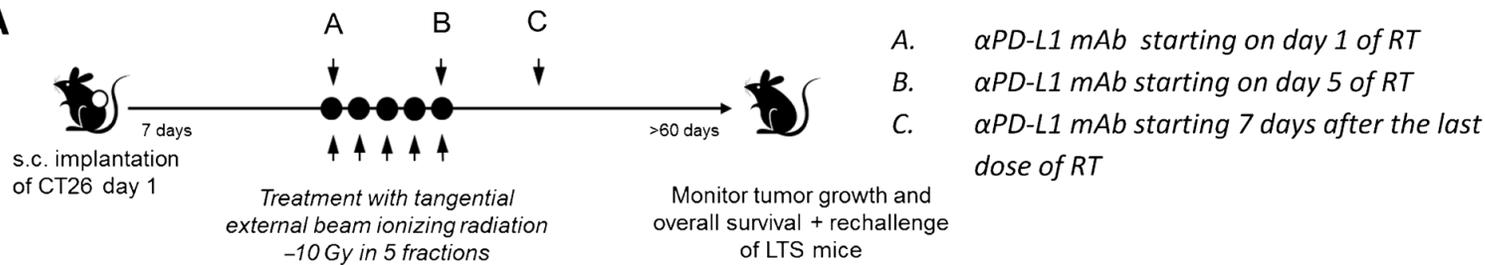
- CD8 T cell Lymphocyte
- Treg
- MDSC
- PD-L1
- TIGIT
- Vascular damage
- Cancer Cell
- M2 Macrophage
- DNA
- RT Fraction
- T-REX



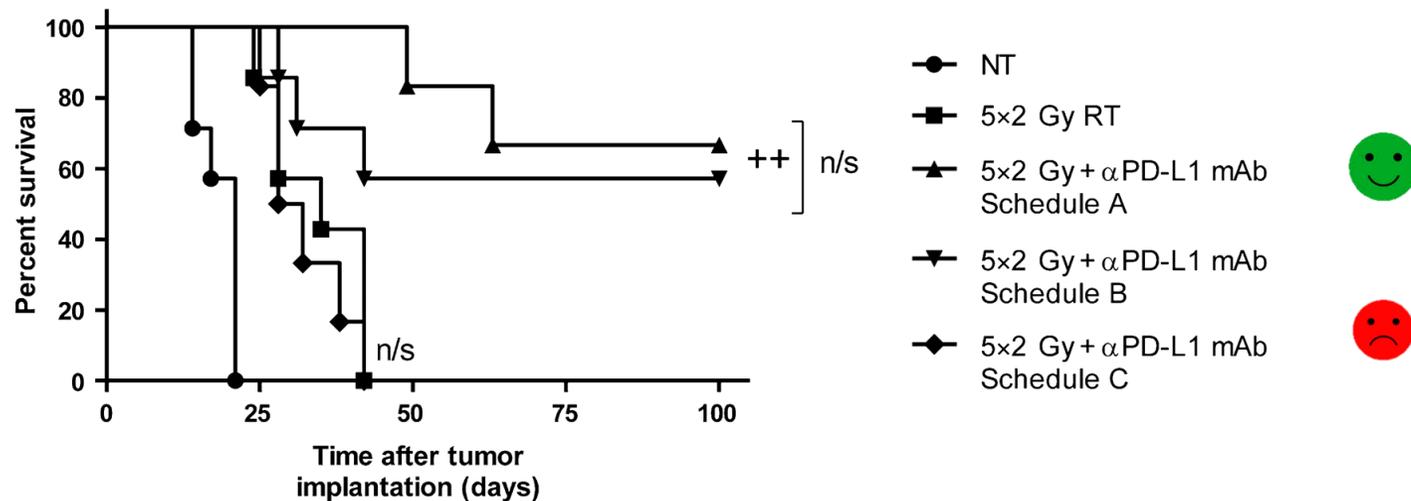
**Adapter
Immunothérapie**



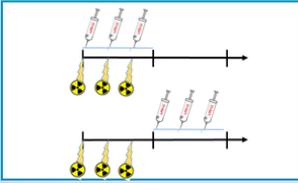
A



B

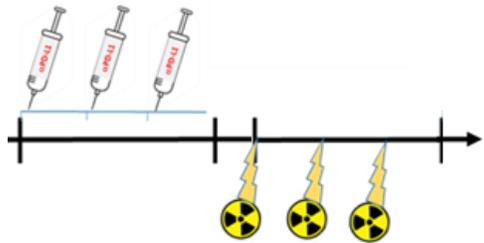


Dovedi et al., 2014

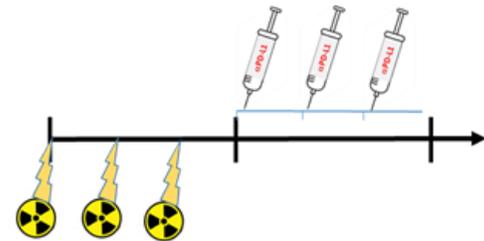


Quel Schéma d'administration ?

Pas d'immunité systémique, pas d'effet abscopal
↗ sensibilité et mort des L_T CD8+



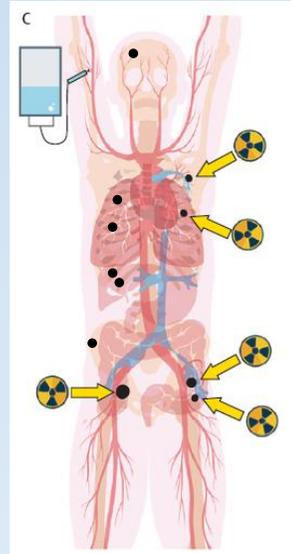
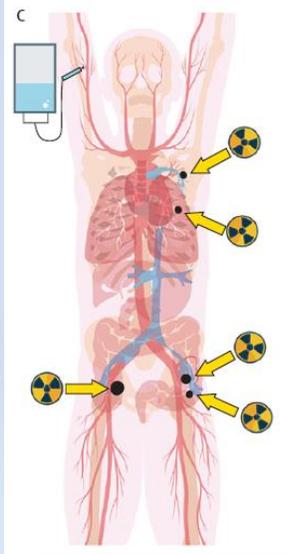
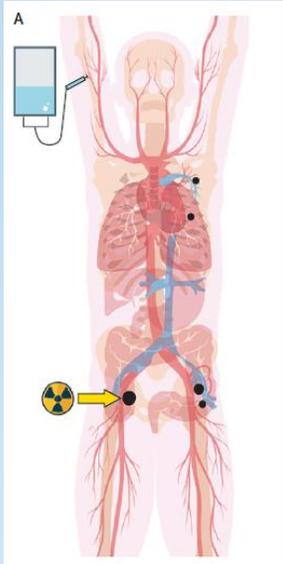
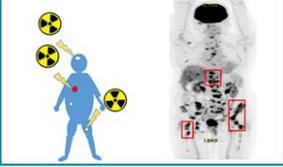
↗ des L_T CD8+ actifs
↗ de l'effet abscopal
↗ de l'expression de cibles
Fenêtre thérapeutique entre J7 et J10



En préclinique : efficace
En clinique : surgate de toxicité ?

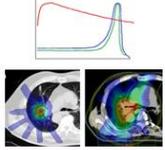


Volumes cibles

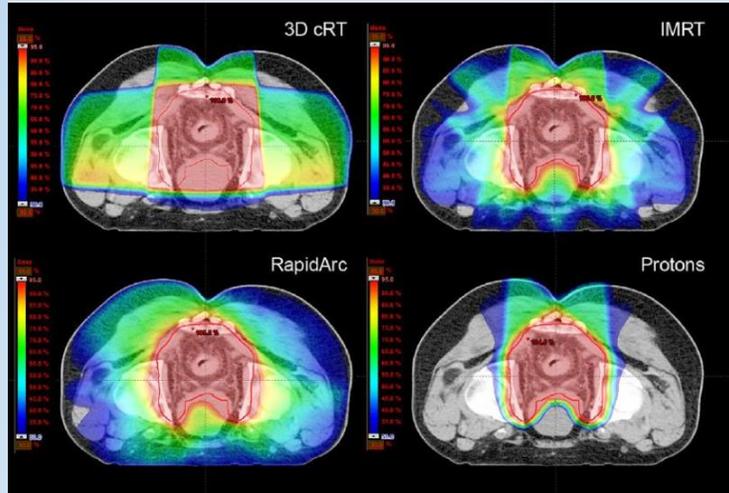


Combien de cibles irradier ? Quel volume ?

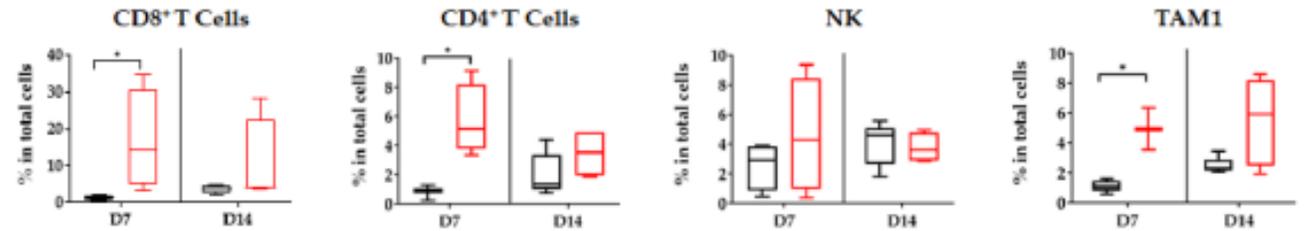
- Si on irradie qu'une cible : quel volume minimal pour induire réponse immunitaire efficace?
- Si grosse tumeur: effet irradiation partielle, effet bystander ?
- Quelle localisation favoriser ? Foie, poumon ?
- Situation oligométastatique: toutes les cibles sont irradiées (ou le maximum possible, SABR-COMET)
- Situation métastatique: intérêt d'irradier plusieurs cibles : hétérogénéités des tumeurs



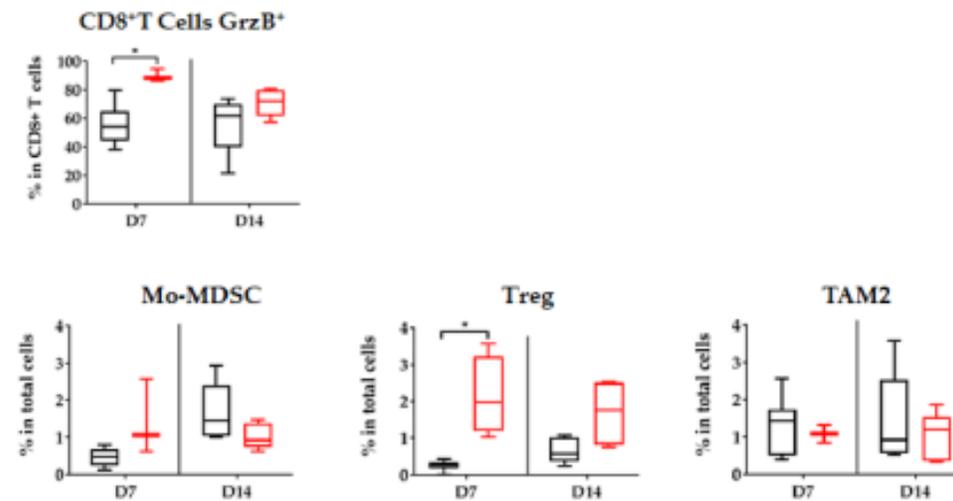
Protons : 1 x 16,4Gy
Modèle CT26



Antitumor
immune cells



Protumor
immune cells



Mirjolet et al., 2021, Sci Rep

- Pour lutter contre le cancer : pas que des traitements avec action directe sur les cellules tumorales
 - > le système immunitaire peut aider !
- L'essor des immunothérapies est profitable aussi avec de la RT !
 - > plus de 600 essais cliniques associant RT et Immunothérapie sont en cours
- Encore la place pour de nombreux développements !
 - > Il faut optimiser et personnaliser les combinaisons de traitements !



Equipe de Recherche en Radiothérapie préclinique et Radiobiologie

Dr Céline Mirjolet

Dr Riad Ladjohounlou, PostDoc

Jérémy Baude, MD, PhD Student

Véronique Morgand, Tech

Lisa Froidurot, Tech

Lisa Madiot, M2R

Département de Radiothérapie

Pr Gilles Truc

Dr Karine Peignaux

Dr Magali Rouffiac

Dr Etienne Martin

Dr Magali Quivrin

Service de Physique médicale

Dr Léone Aubignac

Dr Igor Bessières

Dr Fabienne Bidault

Dr Aurélie Petitfils

Mathieu Gonod

Julien Boudet

PTBC/INSERM 1231

Pr François Ghiringhelli

Pr Sylvain Ladoire

Dr Emeric Limagne

Dr Valentin Dérangère

Dr Marion Thibaudin

Dr Romain Boidot

Département Anapath

Dr Laurent Arnould

Dr Céline Charon-Barra

PIRP

Dr Bertrand Collin

Dr Pierre Simon Bellaye

Dr Alexandra Oudot

Dr Alexandre Diaz

Dr Mathieu Moreau

Alex Helbling

CRC

Dr Isabelle Desmoulins

Sandrine Tiago

Dr Aurélie Bertaut

Emilie Rederstoff

Sophie Parnalland



Pr Olivier Adotevi
Dr Jihane Boustani, MD, PhD
Benoît Lecoester, PhD Student



Dr Jean-Luc Perfettini
Dr Ibrahima Diallo



Pr Georges Noël
Dr Hélène Burckel
Pr Alexandre Detappe



Pr Dominique Delmas
Dr François Hermetet



Dons et legs du

