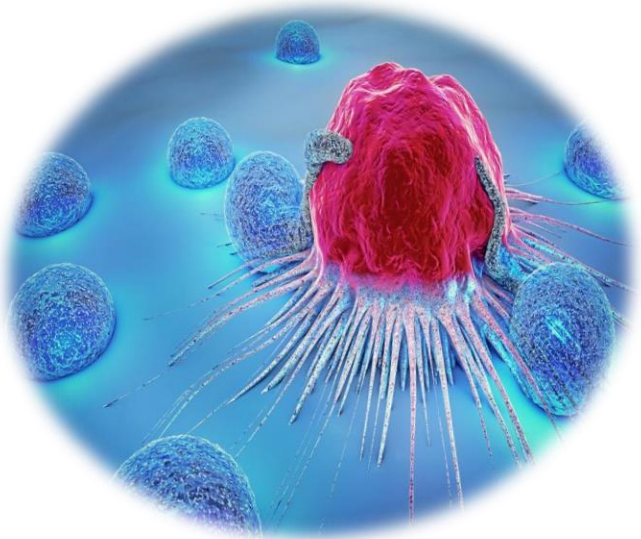




L'inhibiteur de GRP94, PU-WS13, diminue les macrophages M2-like dans un modèle murin de cancer du sein triple négatif : Etude de pharmaco-imagerie SPECT avec le ^{99m}Tc -Tilmanocept

Alexanne Bouchard, Hugo Sikner, Valentin Baverel, Anaïs-Rachel Garnier, Marie Monerrat, Mathieu Moreau, Emeric Limagne, Carmen Garrido, Evelyne Kohli*, Bertrand Collin*, Pierre-Simon Bellaye*

Cancer du sein triple négatif TNBC



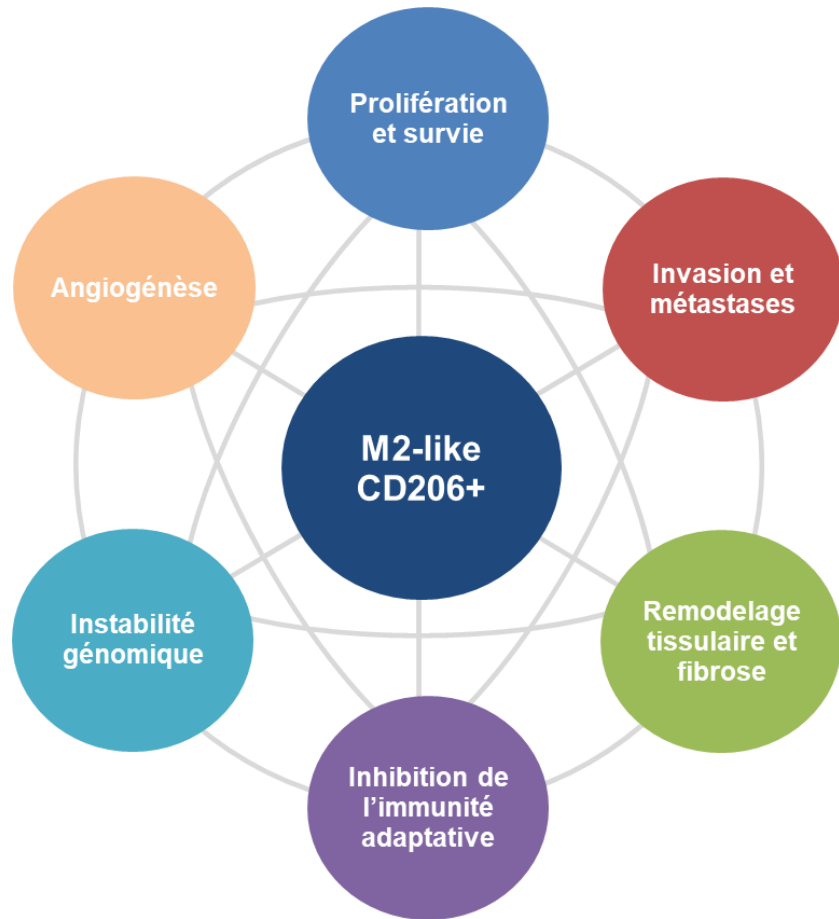
15% des cancers du sein, agressif associé à une mortalité importante

Absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) par les cellules tumorales

Enjeu : identification de cibles thérapeutiques et biomarqueurs associés détectables par imagerie moléculaire

Infiltration de macrophages M2-like dans le microenvironnement tumoral (MET) associée à un mauvais pronostic

Macrophages infiltrant les tumeurs



Les macrophages M2-like exercent de nombreuses fonctions pro-tumorales

Cible thérapeutique et d'imagerie prometteuse dans la thérapie et la surveillance du cancer

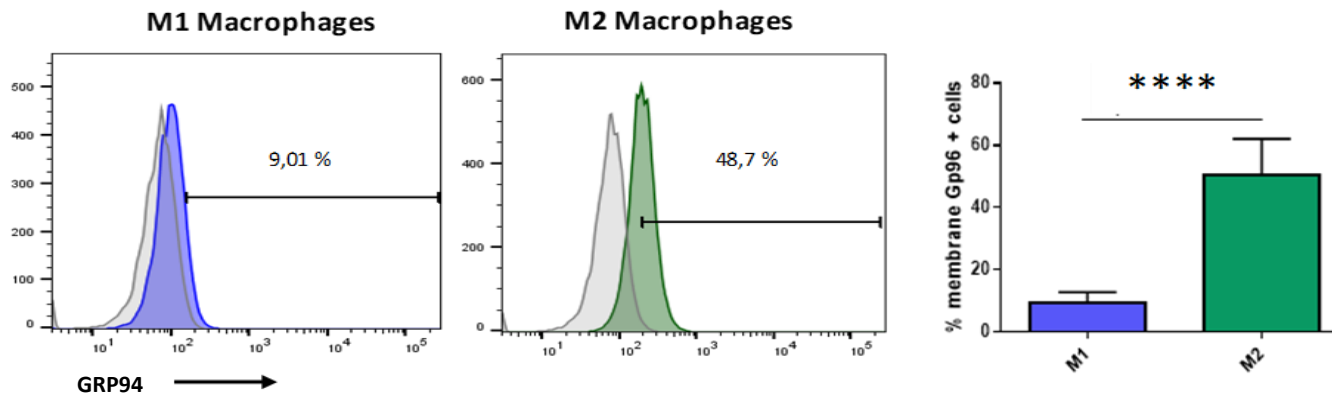


Nouvelle cible moléculaire dans les macrophages M2-like

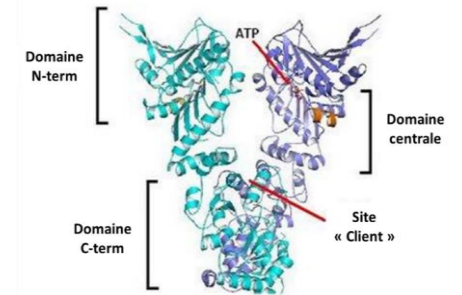
Cible potentielle : la protéine de stress du réticulum endoplasmique GRP94 immunomodulatrice

Chaperonne plusieurs protéines impliquées dans l'immunosuppression

Expression de GRP94 à la membrane des macrophages M2 et non M1 différenciés *in vitro* de monocytes provenant de donneurs sains



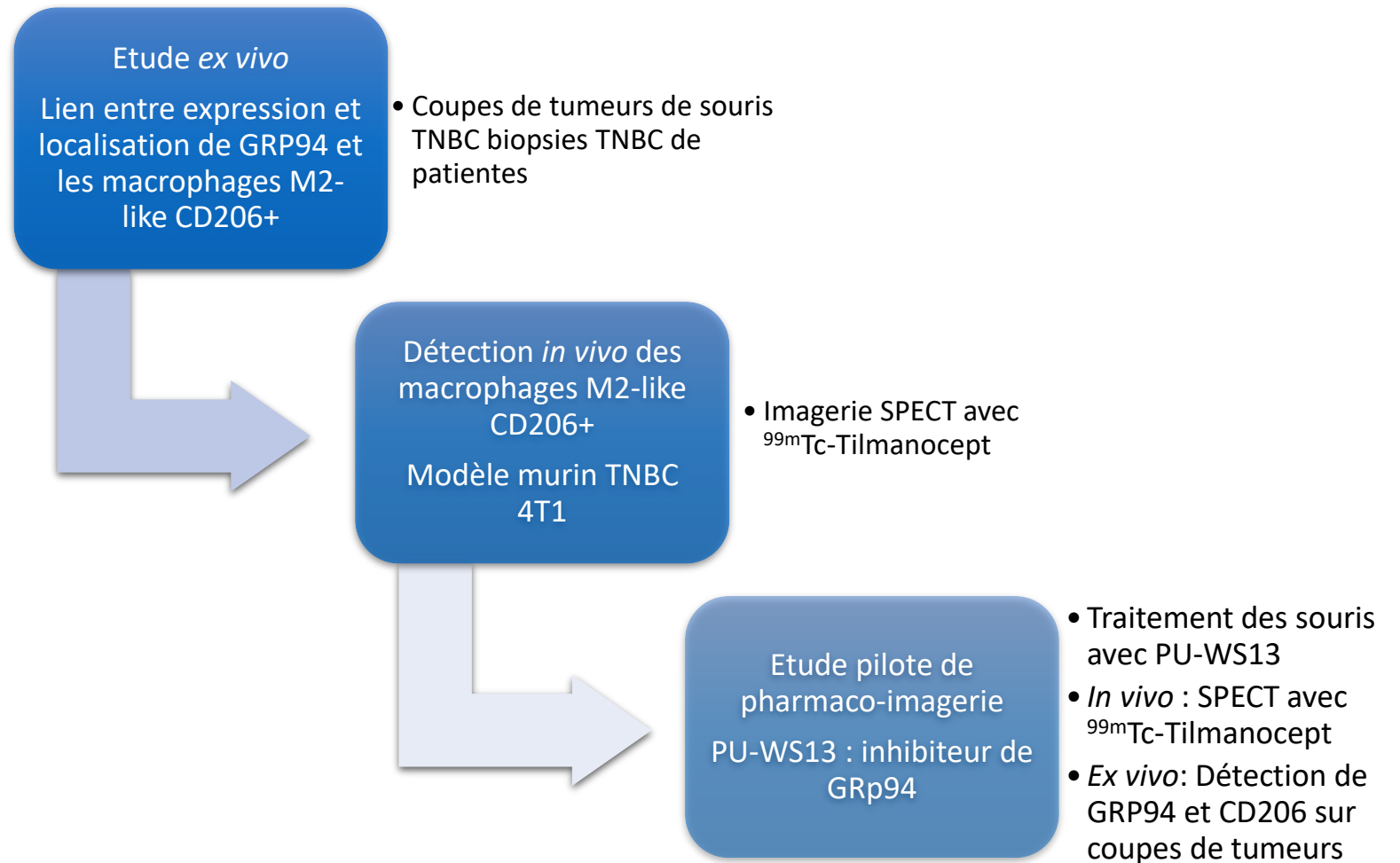
K. Chaumonnot et al. Cell Death Dis. 2021



Dollins DE et al. Mol Cell. 2007;28(1):41-56

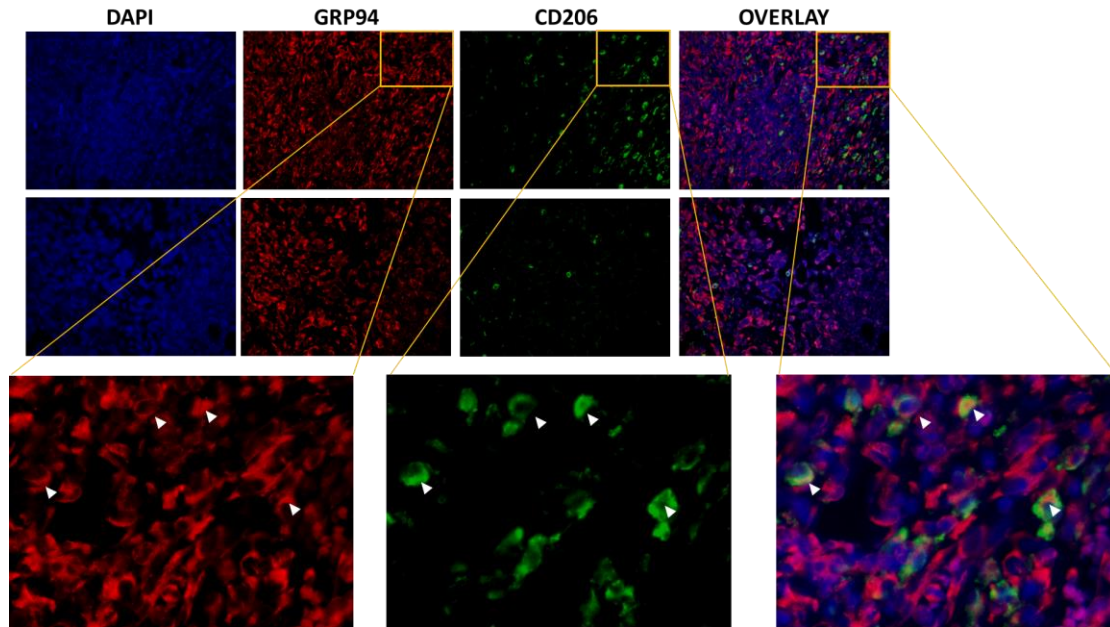
Hypothèse: GRP94 pourrait représenter une cible moléculaire d'intérêt présente sur les macrophages M2-like dans le MET du TNBC

Approche stratégique

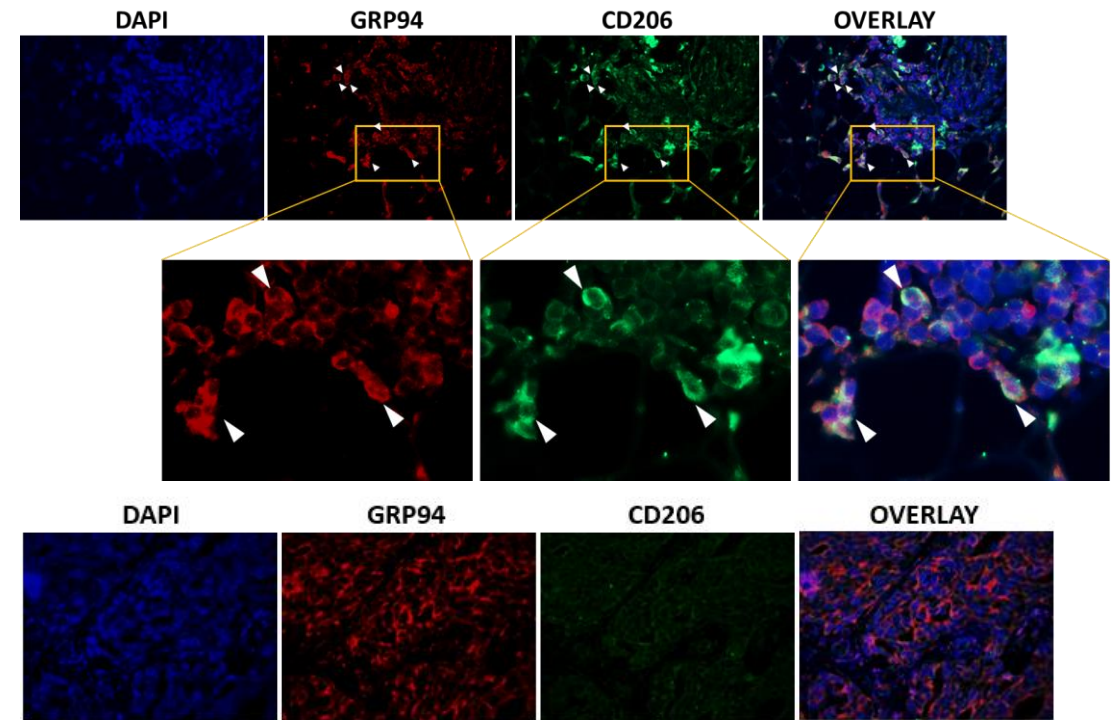


Détection *ex vivo* de GRP94 et des macrophages M2-like CD206+ par immunofluorescence sur des lames cancer du sein triple négatif murines (4T1) et humaines

Cancer du sein triple négatif murin (4T1)



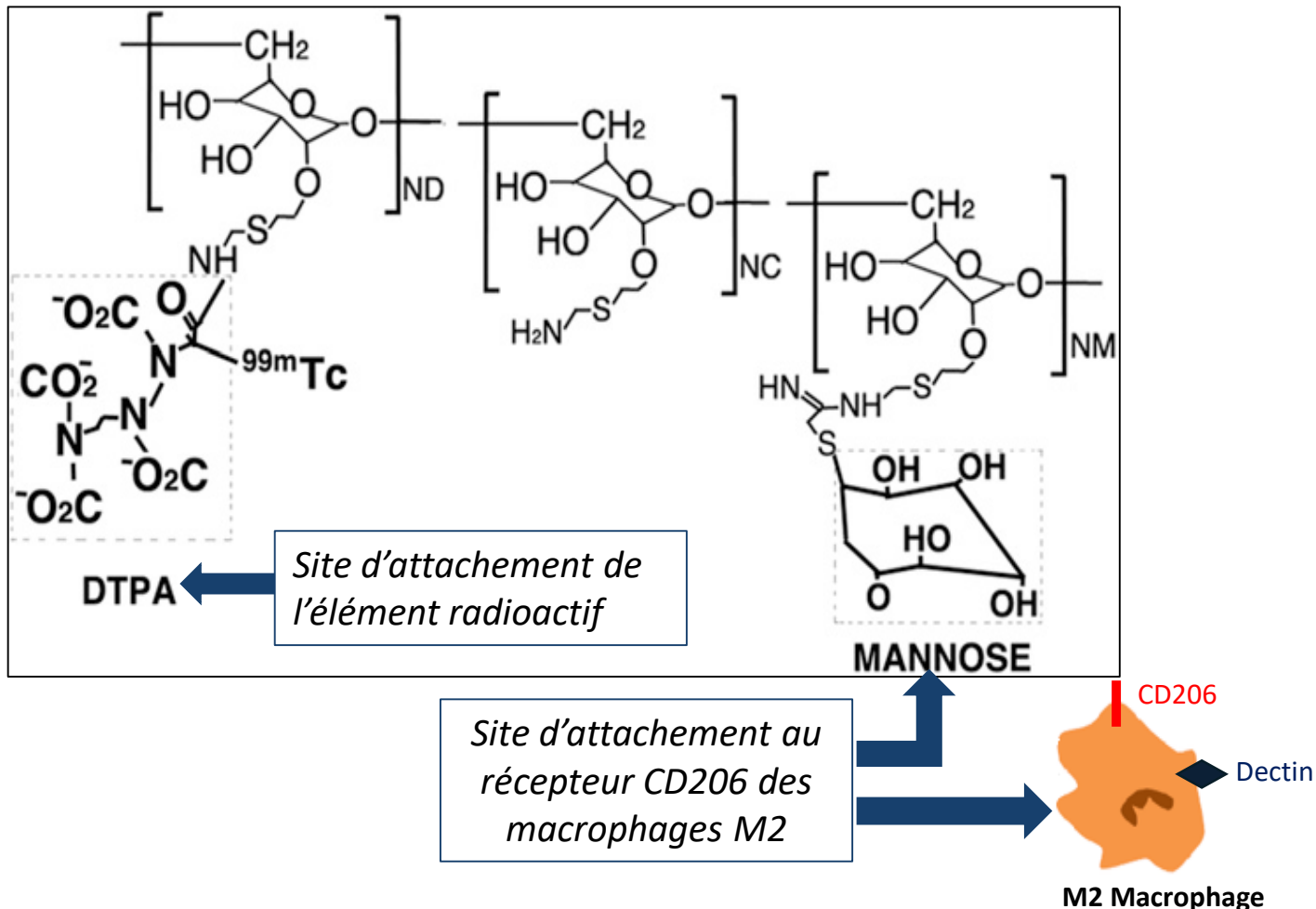
Cancer du sein triple négatif humain



**Expression de macrophages de type M2-like
Co-expression CD206-GRP94**

Imagerie *in vivo* des macrophages M2-like en utilisant le ^{99m}Tc -Tilmanocept

^{99m}Tc -Tilmanocept: Lymphoseek®



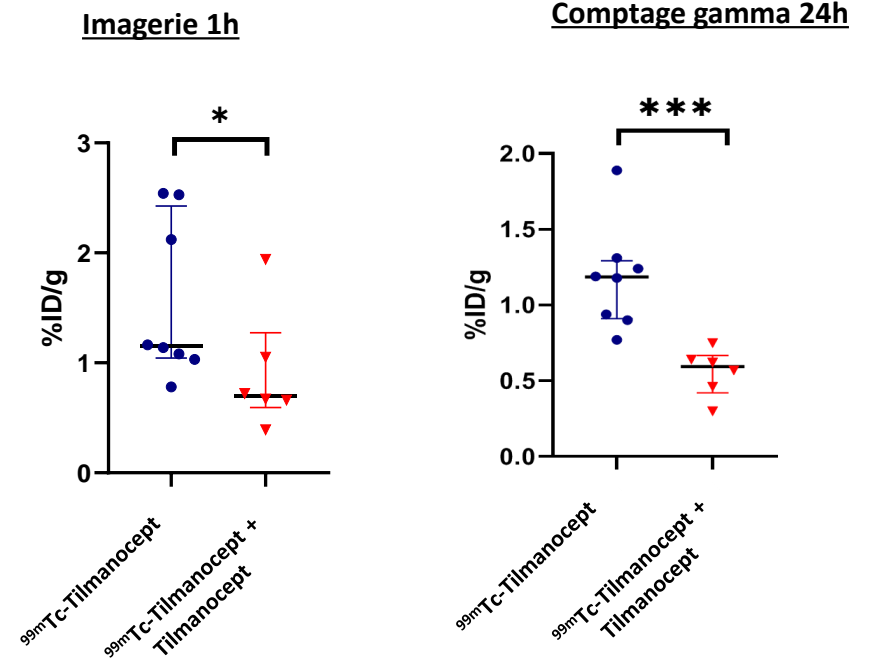
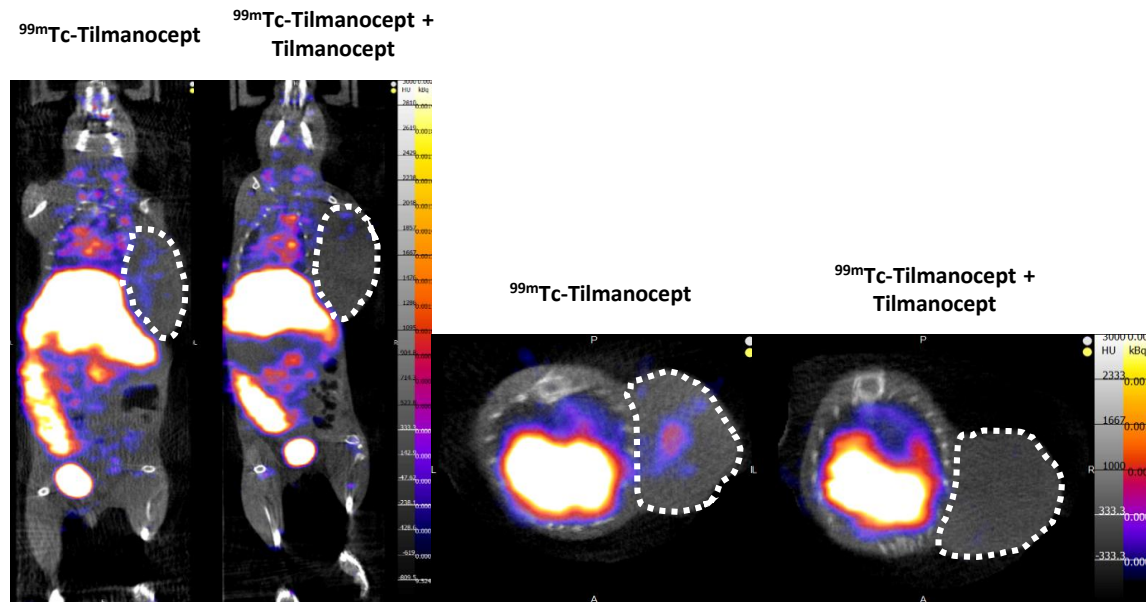
Outil d'imagerie moléculaire non invasif

Médicament à usage diagnostic approuvé par la FDA pour détecter les ganglions sentinelles

Squelette dextrane avec multiples unités de mannose et DTPA

Actuellement, injecté localement

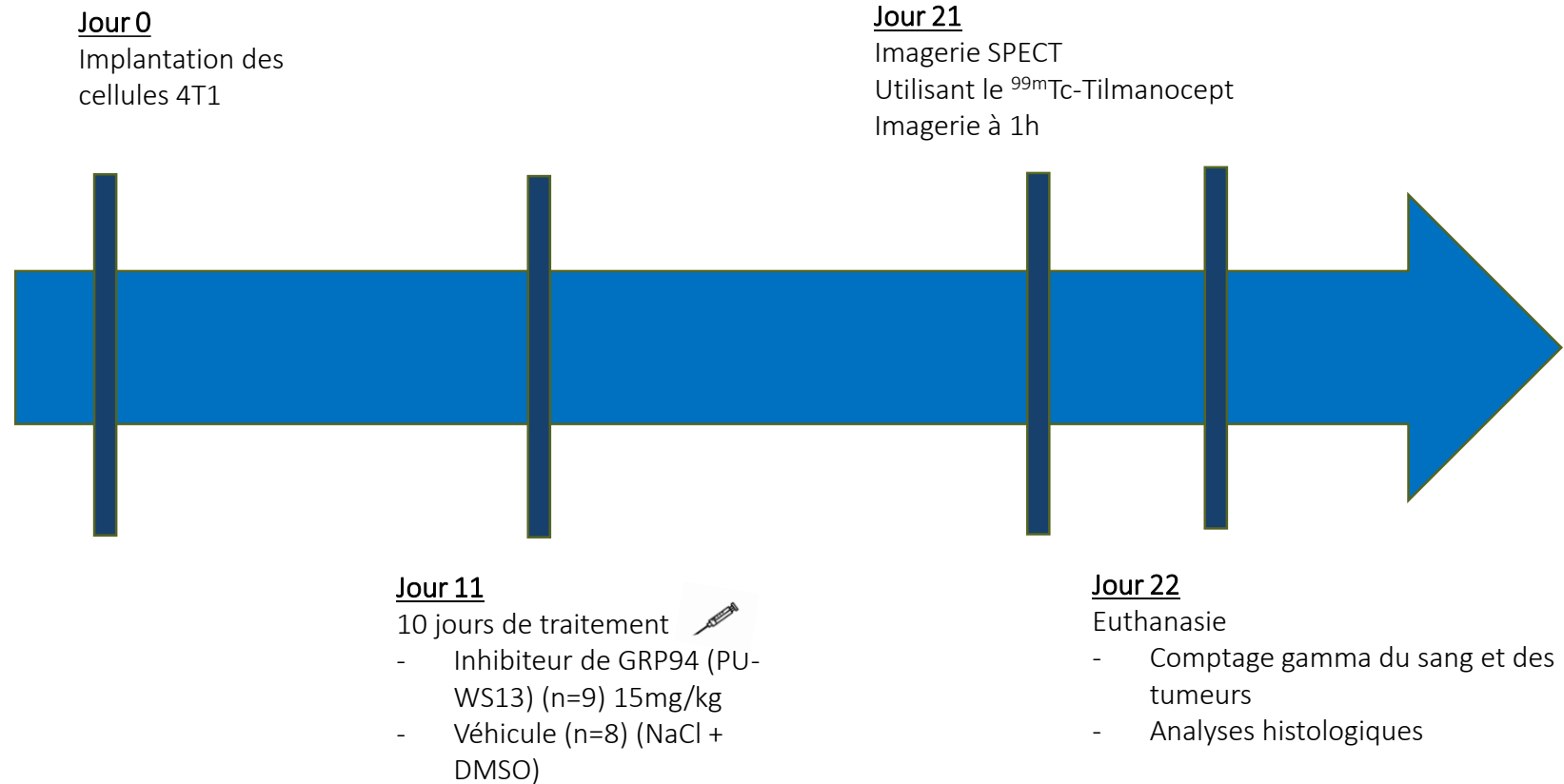
Détection *in vivo* des macrophages M2-like par imagerie SPECT avec le ^{99m}Tc -Tilmanocept



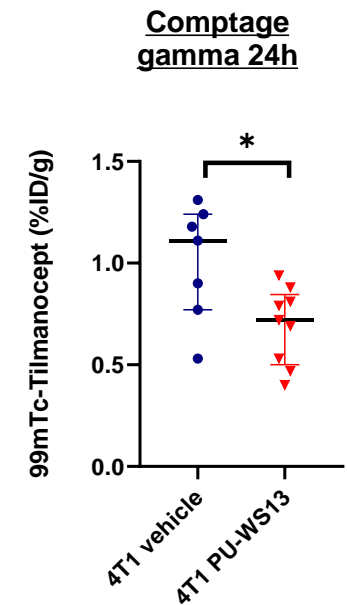
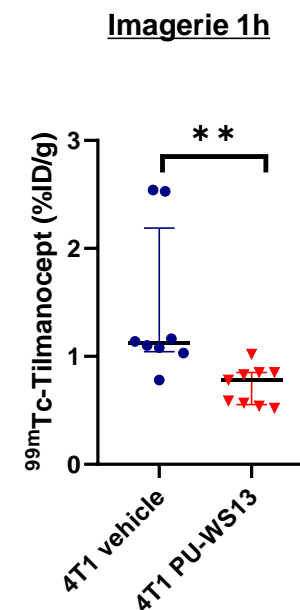
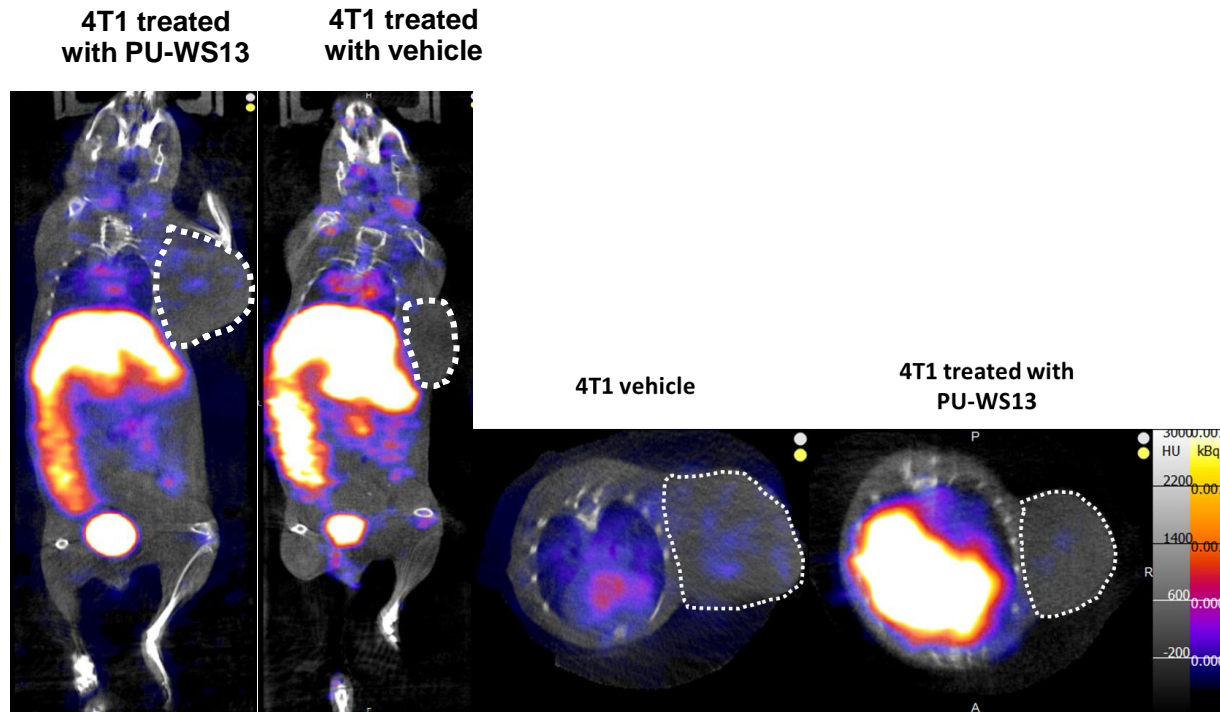
Cette diminution de signal a permis de montrer une spécificité de liaison aux macrophages de la tumeur

Etude pilote de pharmaco-imagerie

Effets de l'inhibition de GRP94 par le PU-WS13 sur les macrophages M2-like et la croissance tumorale

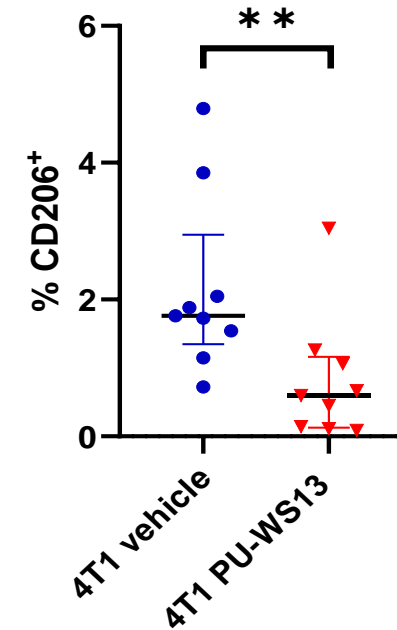
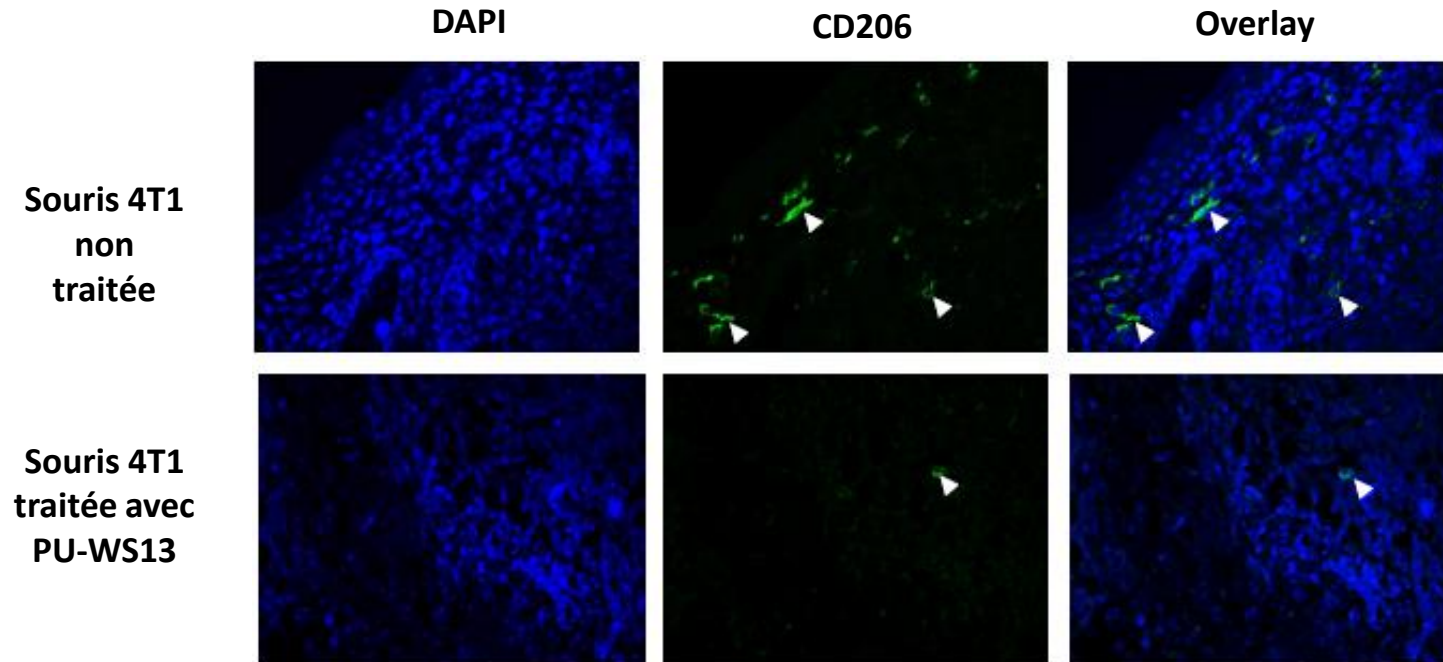


Détection *in vivo* des macrophages M2-like par imagerie SPECT avec le ^{99m}Tc -Tilmanocept



Les souris traitées avec l'inhibiteur de GRP94 ont une quantité de macrophages M2-like intra-tumoraux plus faible comparé au groupe contrôle

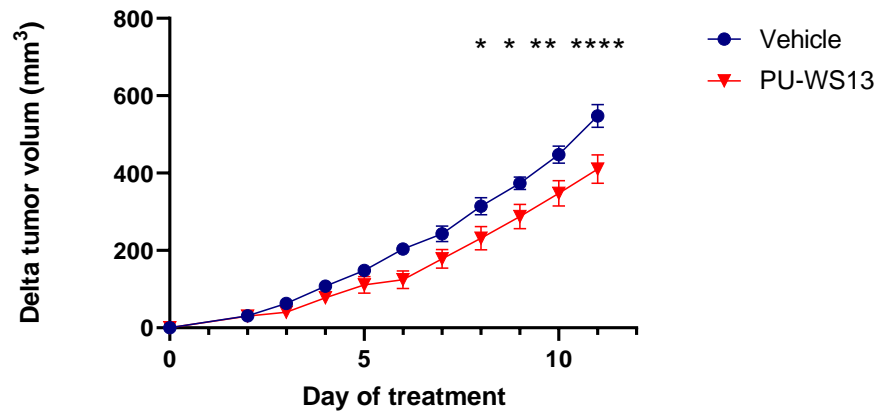
Détection *ex vivo* des macrophages M2-like CD206+ par immunofluorescence



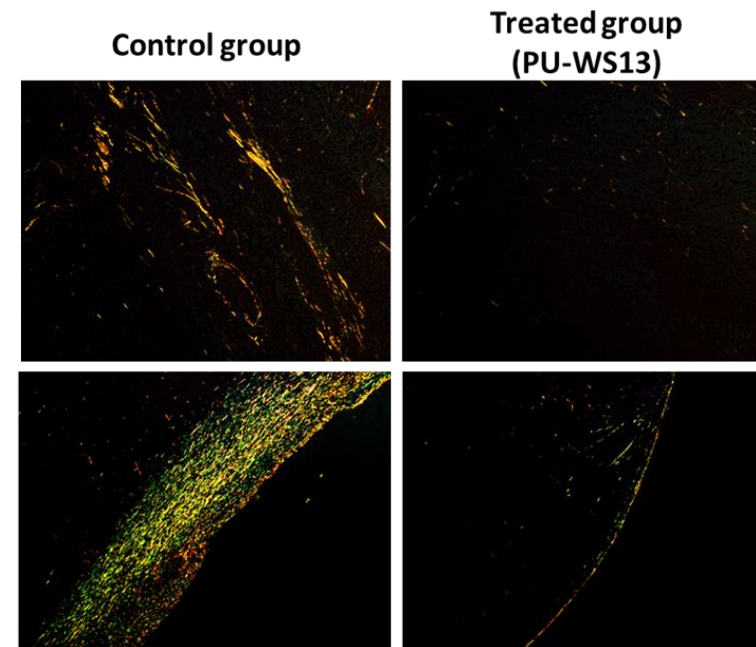
Corrélation avec les résultats obtenus *in vivo*

Suivi de la croissance tumorale et quantification *ex vivo* du collagène intra-tumoral et périphérique

Croissance tumorale



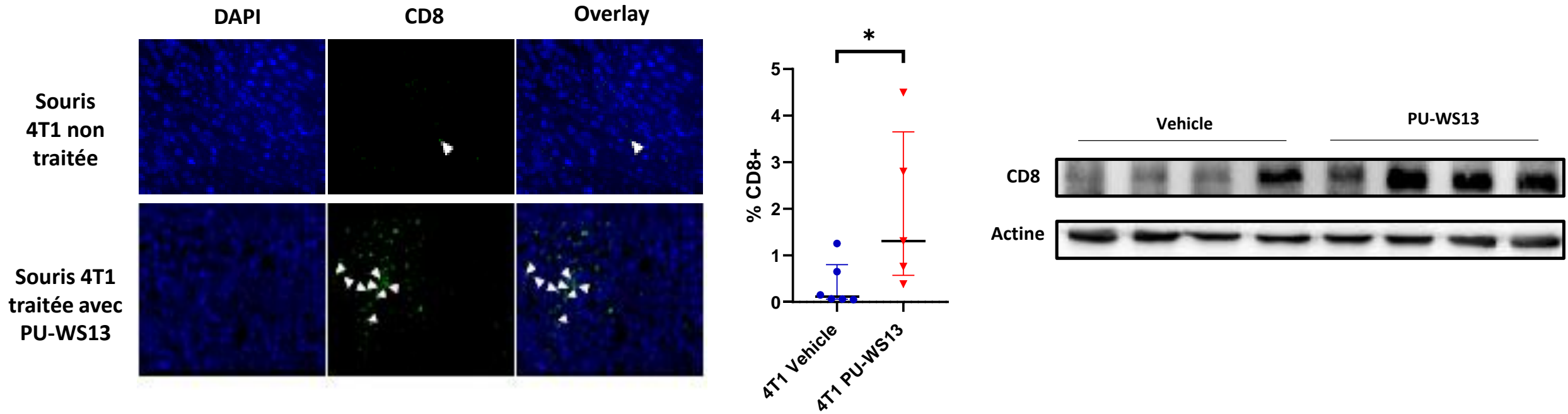
Collagène intratumoral et périphérique



Le PU-WS13 inhibe la croissance tumorale

Et diminue la quantité de collagène intratumoral et en périphérie de la tumeur

Détection *ex vivo* des cellules CD8⁺ : immunofluorescence et western blot



Augmentation du nombre de cellules CD8⁺ chez les souris traitées au PU-WS13 comparé aux contrôles

Conclusion

Etude pilote de pharmaco-imagerie

- Effet immunomodulateur du PU-WS13
- Le mécanisme exact du PU-WS13 impliqué dans la diminution des macrophages M2-like, la croissance tumorale, la quantité de collagène et l'augmentation des cellules CD8⁺ reste à déterminer

Imagerie SPECT avec ^{99m}Tc-Tilmanocept: approche en phase avec le développement de la médecine personnalisée

- Détection et suivi des macrophages M2-like *in vivo*
- Approche translationnelle

Merci de votre attention !