

Journées cancer ORL
9 octobre 2024

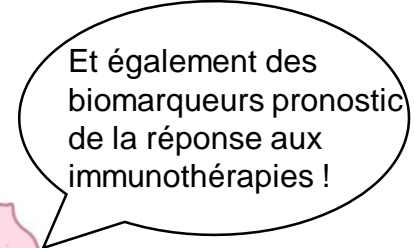
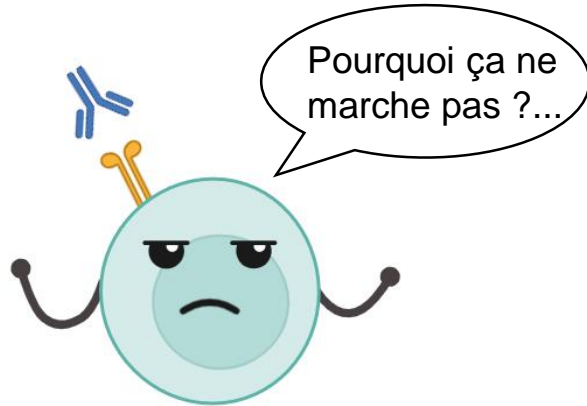
Remodeler le microenvironnement immunitaire avec les miR-30-3p pour sensibiliser les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou aux immunothérapies

Ronan BERNEDE, 1^{ère} année PhD

Directrice de thèse : Dr. Sophie Martin
Equipe Onko3T « Oncologie Translationnelle, Transversale et Thérapeutique »
UMR7021 CNRS, Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies

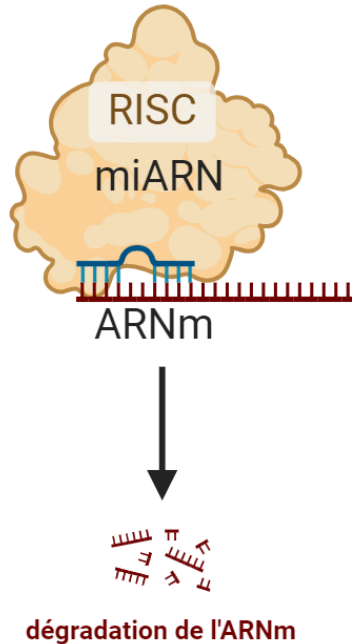
Problématique

Le taux de réponse des patients LR/M traités par immunothérapies anti-PD-1 n'est que de 20% dans les CETEC



Les micro-ARN

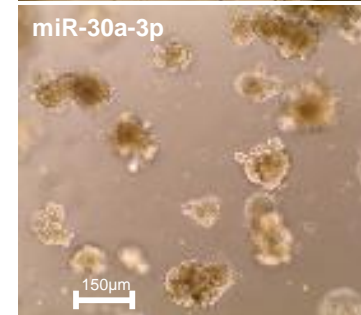
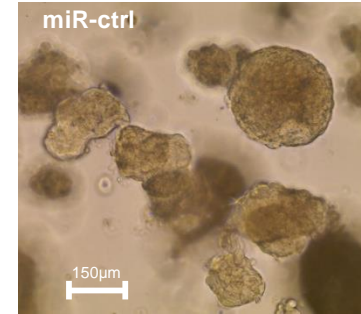
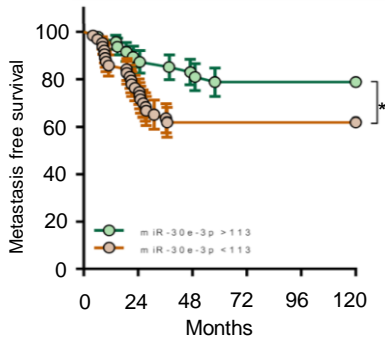
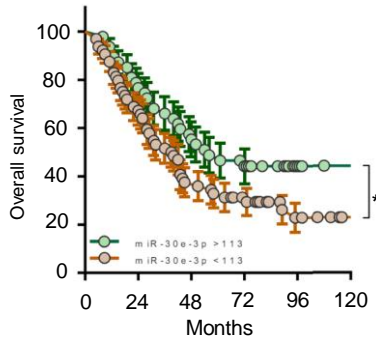
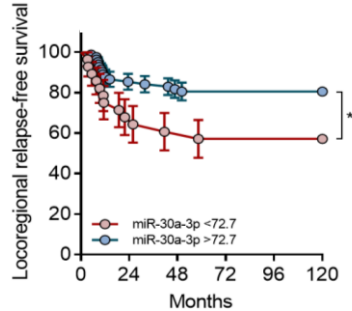
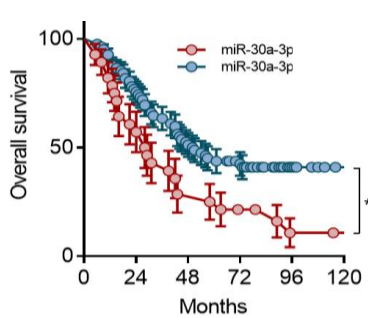
- Petits ARN non-codants
- Fréquemment dérégulés dans les cancers
- Décrits comme oncogène ou oncosuppresseurs



Onco-miRs
miR-21, miR-155-5p, miR-134

miRs suppresseurs de tumeurs
miR-141, miR-30-5p, miR-200

Les miR-30-3p comme oncosuppresseurs

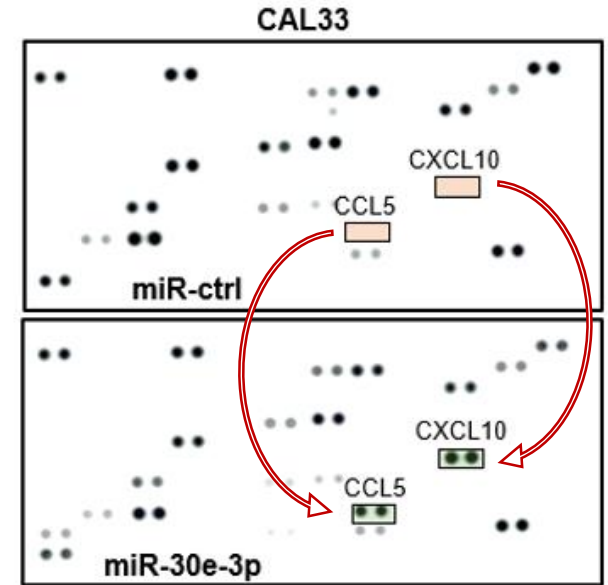
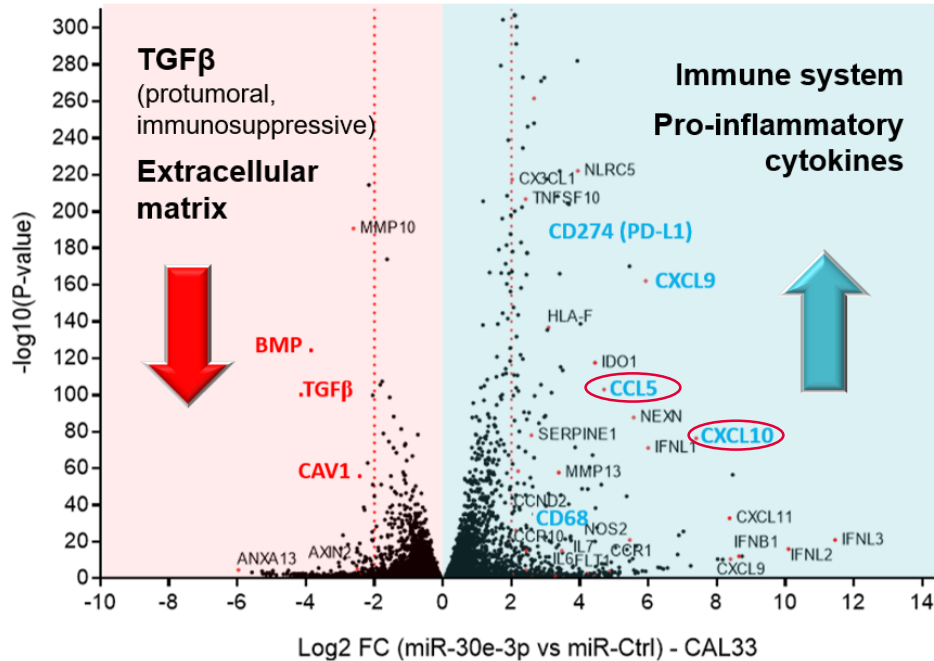


↓ Croissance des tumoroides dérivés de patients

Conrad et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2023

La diminution du taux de miR-30a/e-3p est synonyme de mauvais pronostic et d'une diminution de la survie sans rechute locorégionale / métastase et diminuent la croissance des tumoroides

Effets des miR-30-3p sur le transcriptome et le sécrétome



Les miR-30-3p diminuent l'expression d'oncogènes et induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires

Transcriptomique spatiale

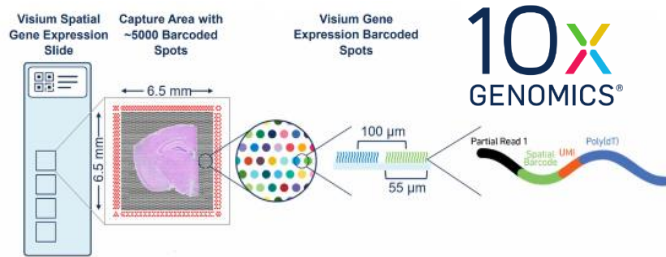
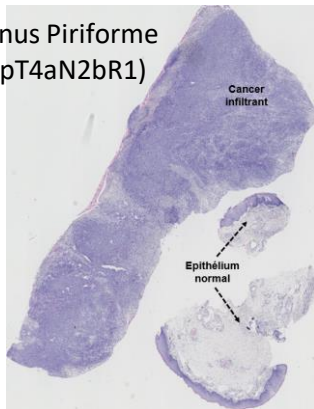
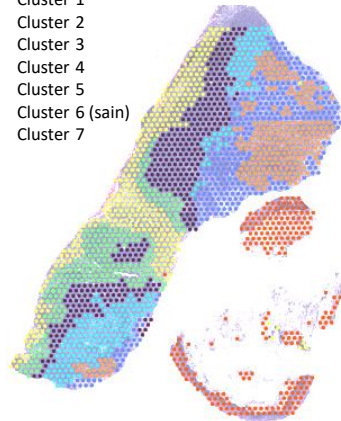


Image: The Visium Spatial Gene Expression Slide (<https://www.10xgenomics.com/>)

Sinus Piriforme (pT4aN2bR1)

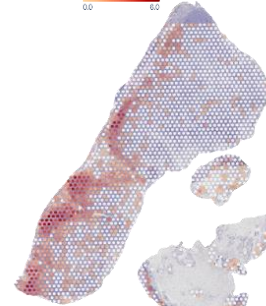


- Cluster 1
- Cluster 2
- Cluster 3
- Cluster 4
- Cluster 5
- Cluster 6 (sain)
- Cluster 7



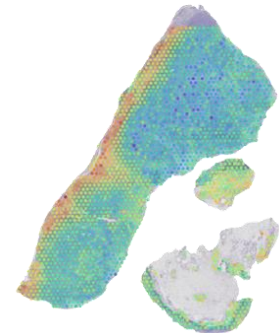
CCL5

Log₂ - CCL5



CD68

Log₂ - CD68



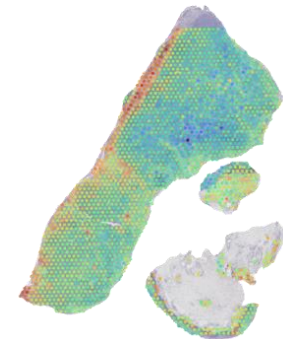
HLA-DR

Log₂ - HLA-DR



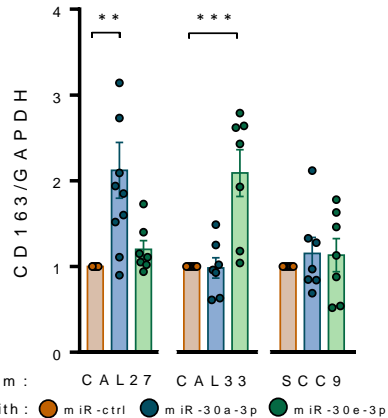
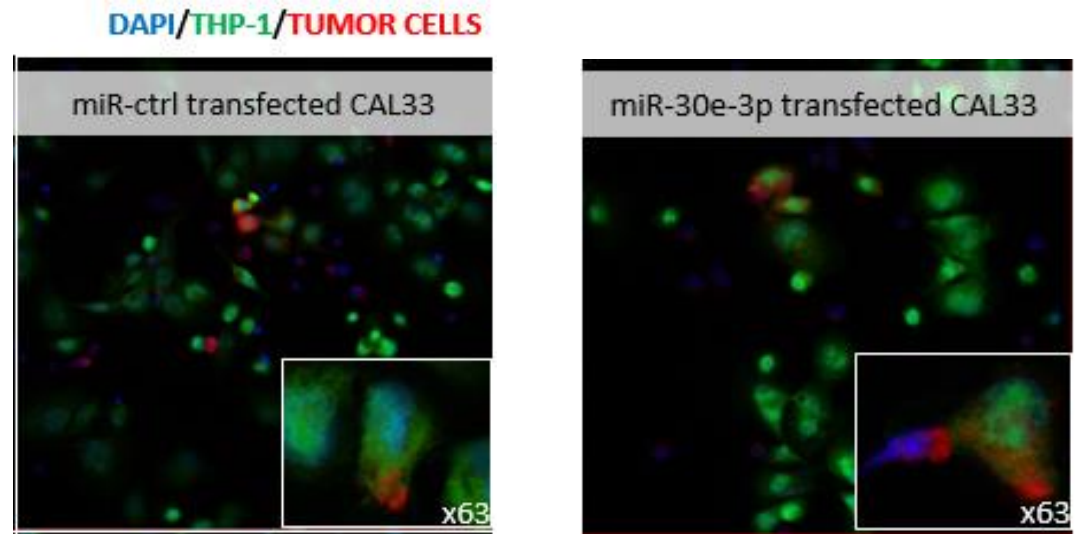
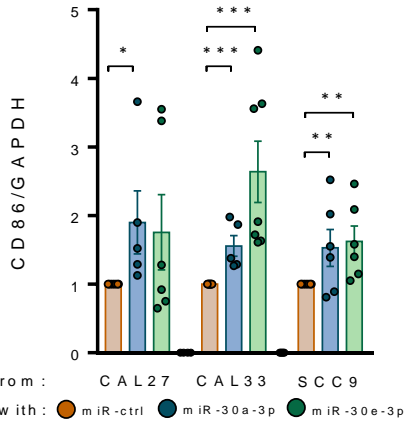
CD45RO

Log₂ - PTPRC



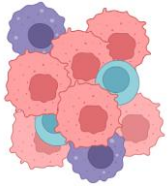
L'expression du CCL5 est corrélée avec l'expression des marqueurs immunitaires dans la tumeur

Quels sont les effets des miR-30-3p sur la phagocytose et la polarisation des macrophages ?



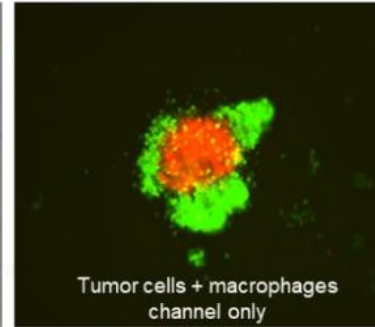
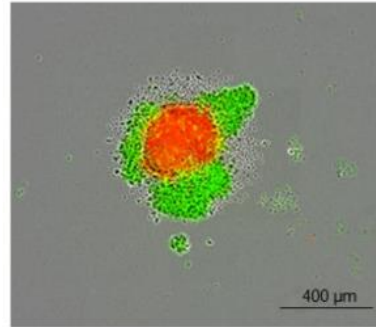
Les miR-30a/e-3p et induisent la polarisation des macrophages vers un profil M1-like (anti-tumoral, pro-inflammatoire) responsable d'une augmentation de la phagocytose

Les miR-30a/e-3p favorisent-ils l'infiltration immunitaire ?

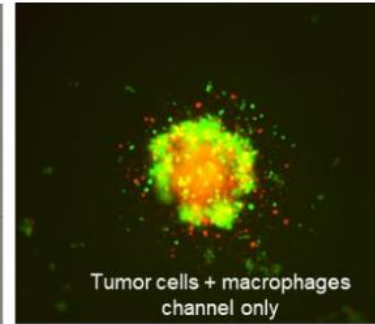
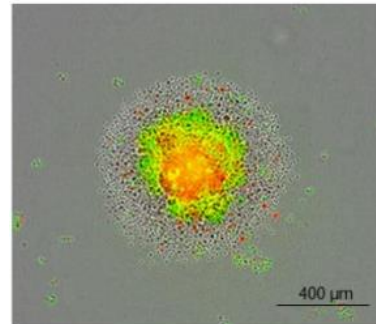


Sphéroïde 3D + macrophages
+ LTCD8

CD8+ T cells + macrophage + CAL33-miR-ctrl

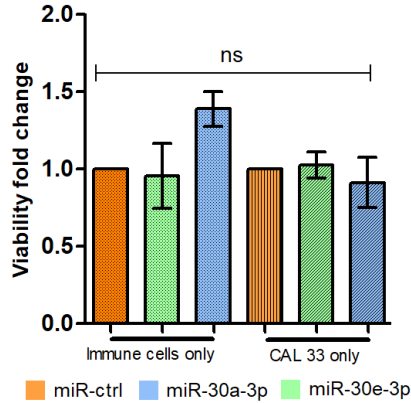


CD8+ T cells + macrophage + CAL33-miR-30e-3p

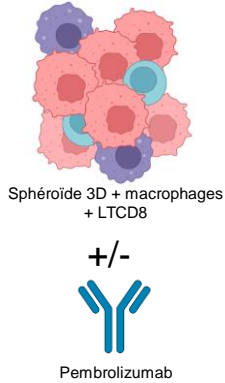
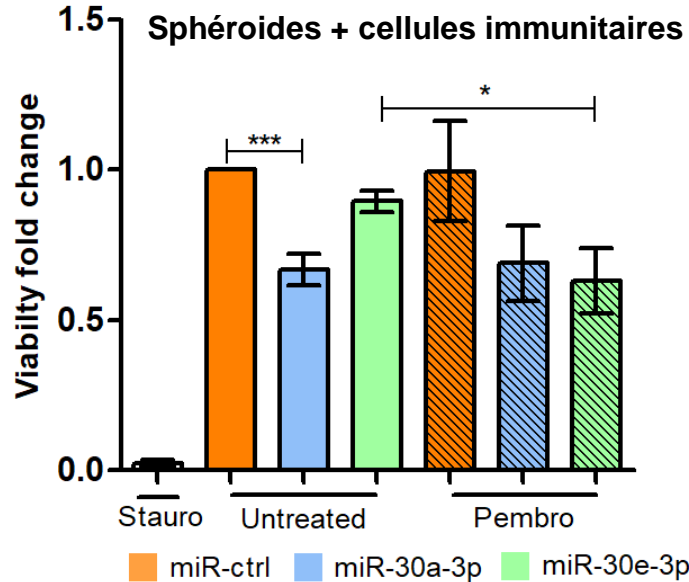


Les miR-30-3p induisent une augmentation de l'infiltration immunitaire, résultant en la dislocation de la sphère tumorale

Les miR-30-3p favorisent-ils la réponse aux immunothérapies ?

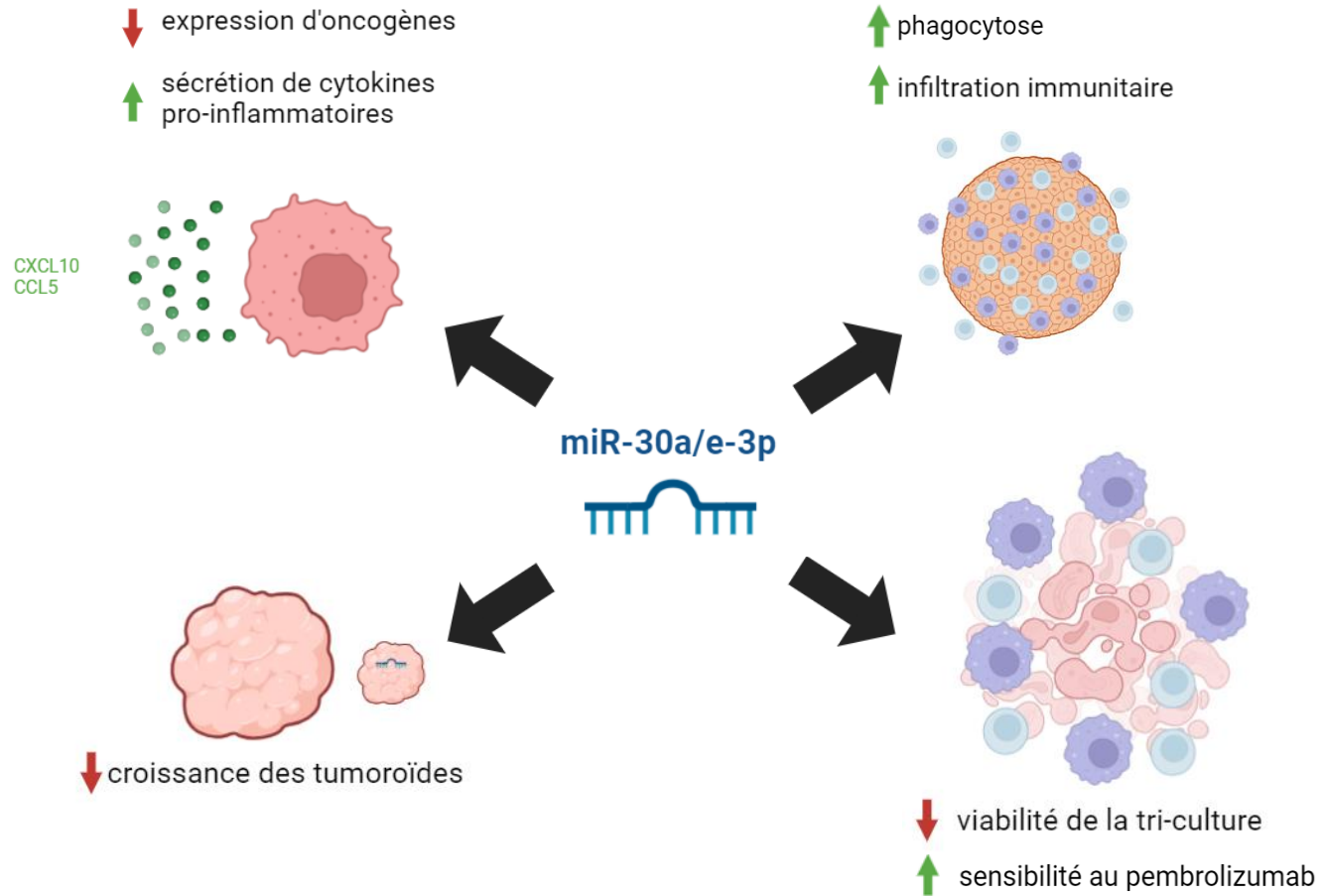


Aucun effet lorsque les cellules tumorales ou les cellules immunitaires sont cultivées seules



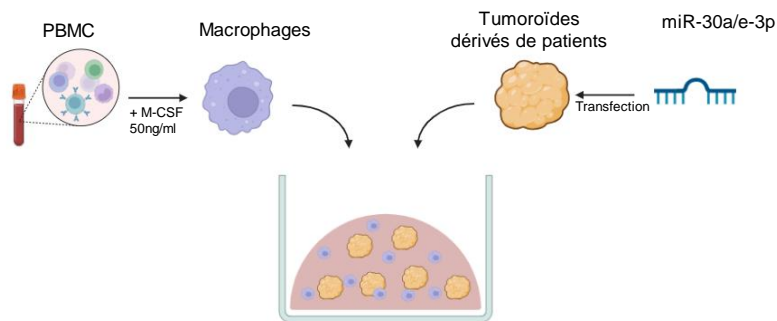
Les miR-30a/e-3p augmentent la cytotoxicité induite par les cellules immunitaires ainsi que les effets des immunothérapies anti-PD-1

Effets oncosuppresseurs et immunomodulateurs des miR-30-3p

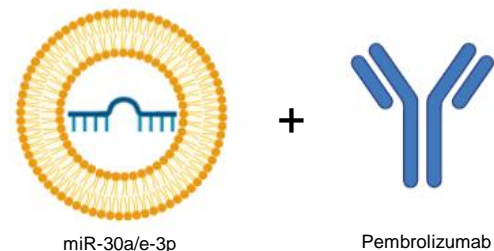


Objectifs et perspectives de la thèse

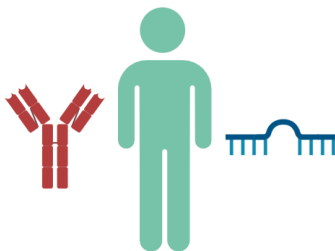
- 1 Confirmer les résultats déjà obtenus dans un modèle autologue



- 2 Utiliser les miR-30-3p comme traitement anti-tumoral direct ou comme outil de sensibilisation aux immunothérapies



- 3 Valider les miARN comme biomarqueurs pronostic de la réponse aux immunothérapies



Merci pour votre attention !



MARTIN Sophie, DR
DONTENWILL Monique, DR
ENTZ-WERLE Natacha, PU-PH
REITA Damien, MCU-PH
GUENOT Dominique, DR
ETIENNE-SELLOUM Nelly, MCU-PH
JUNG Alain, Chercheur
BRUBAN Véronique, MCU
BURGY Michaël, PH
LHERMITTE Benoit, MCU-PH
SCHULTZ Philippe, PH
FOPPOLO Sophie, AI
STEFFAN Tania, Technicienne
BOUR Cyril, Technicien
DESCHUYTER Marlène, Post-Doc
HUBSCH Clémence, Doctorante
SALMANLI Chinar, Doctorante
THIBAudeau Chloé, Doctorante
BERNEDE Ronan, Doctorant
BAHADOOR Yuri, Stagiaire M2
ORIEL Marine, PH-Stagiaire M2
MUSCH Ambrosia, Stagiaire M2

