

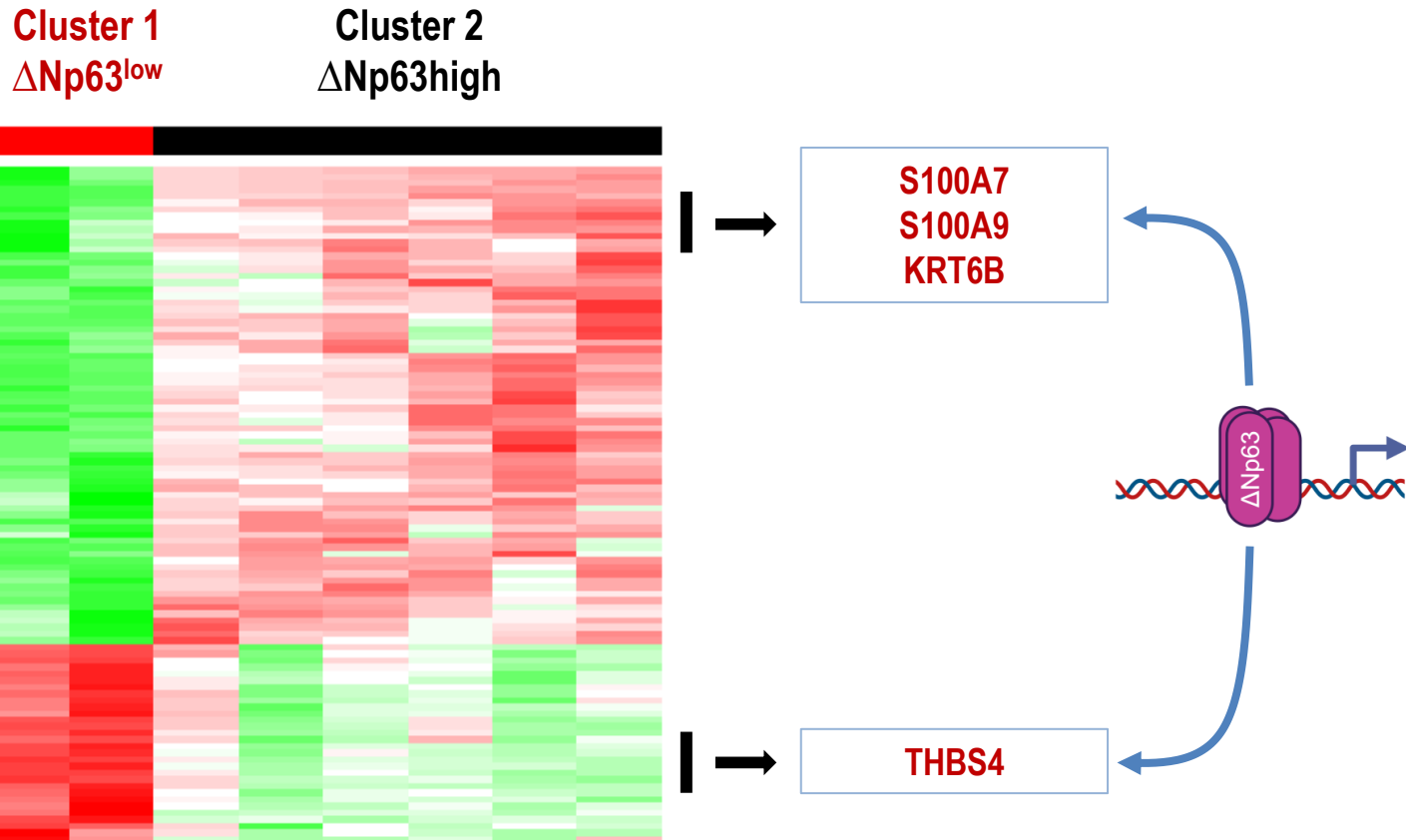
ANALYSE ET MODULATION DE L'IMMUNOGÉNÉCITÉ TUMORALE DANS LES CANCERS OROPHARYNGÉS HPV-POSITIFS

Alain JUNG
Laboratoire de Biologie Tumorale
Institut de Cancérologie Strasbourg Europe
LBP-UMR CNRS 7021 – OnKO3T

1^{ère} journée scientifique « Les cancers ORL »
Paris, le 9 Octobre 2024

CANCERS OROPHARYNGES HPV+: HÉTÉROGÉNÉITÉ MOLÉCULAIRE ET PRONOSTIQUE

Transcriptomique: analyse non supervisée



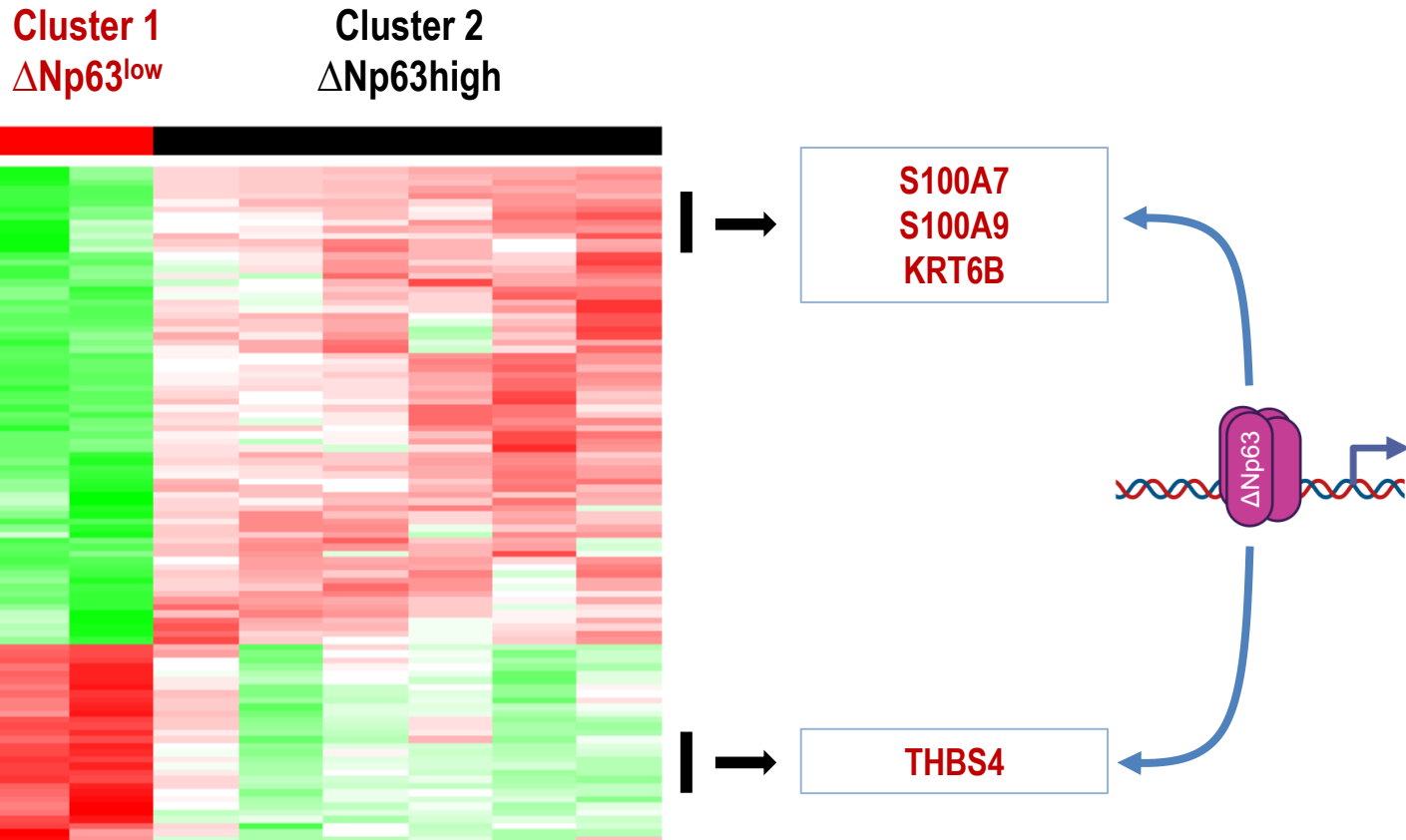
Loss of p63 Leads to Increased Cell Migration and Up-regulation of Genes Involved in Invasion and Metastasis

Christopher E. Barbieri,^{1,3} Luo Jia Tang,^{1,3} Kimberly A. Brown,^{2,3} and Jennifer A. Pietenpol^{1,3}

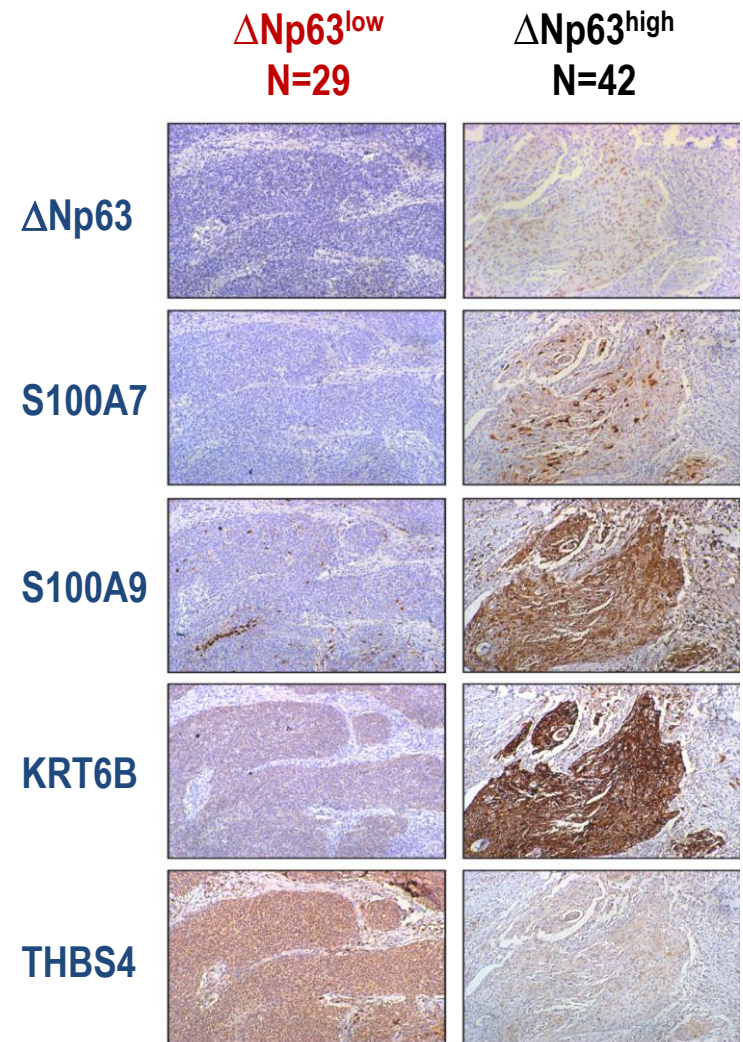
D'après Mourtada *et al*, 2023

CANCERS OROPHARYNGES HPV+: HÉTÉROGÉNÉITÉ MOLÉCULAIRE ET PRONOSTIQUE

Transcriptomique: analyse non supervisée



Immunohistochimie



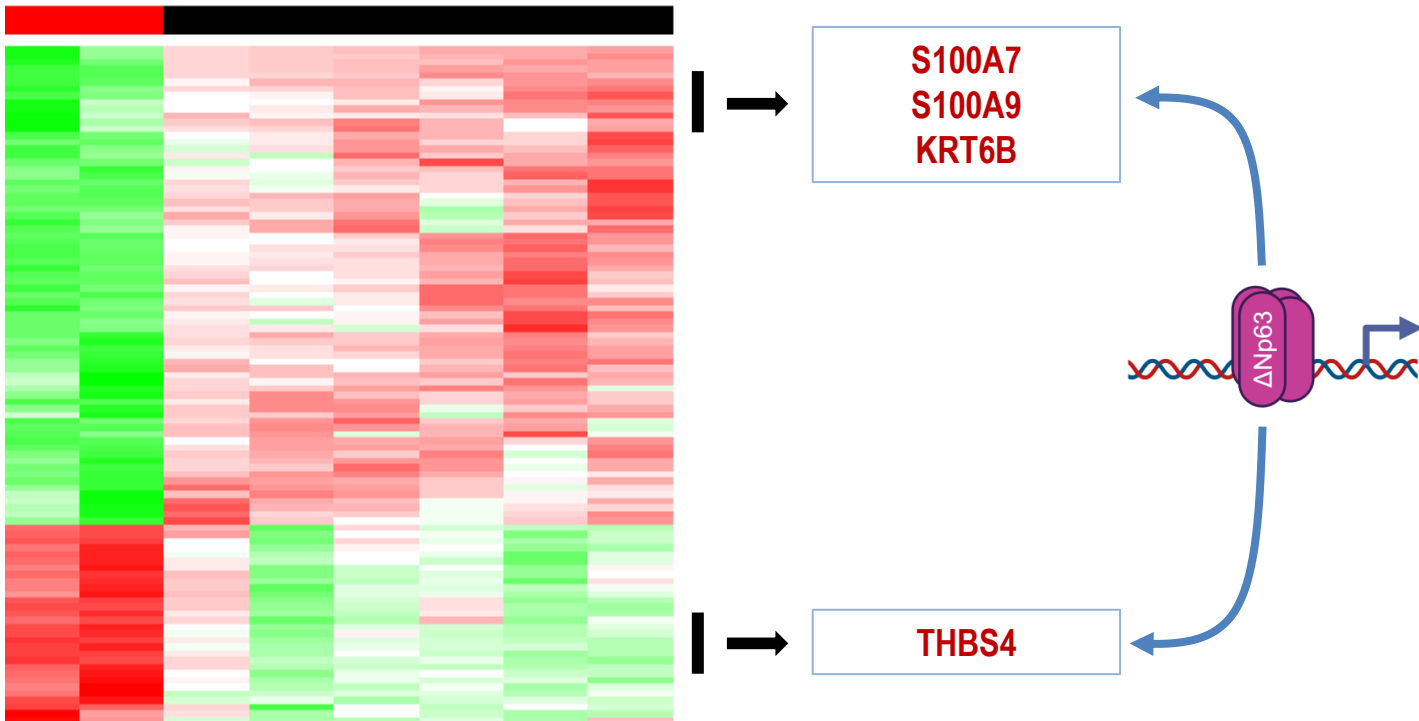
D'après Mourtada et al, 2023

CANCERS OROPHARYNGES HPV+: HÉTÉROGÉNÉITÉ MOLÉCULAIRE ET PRONOSTIQUE

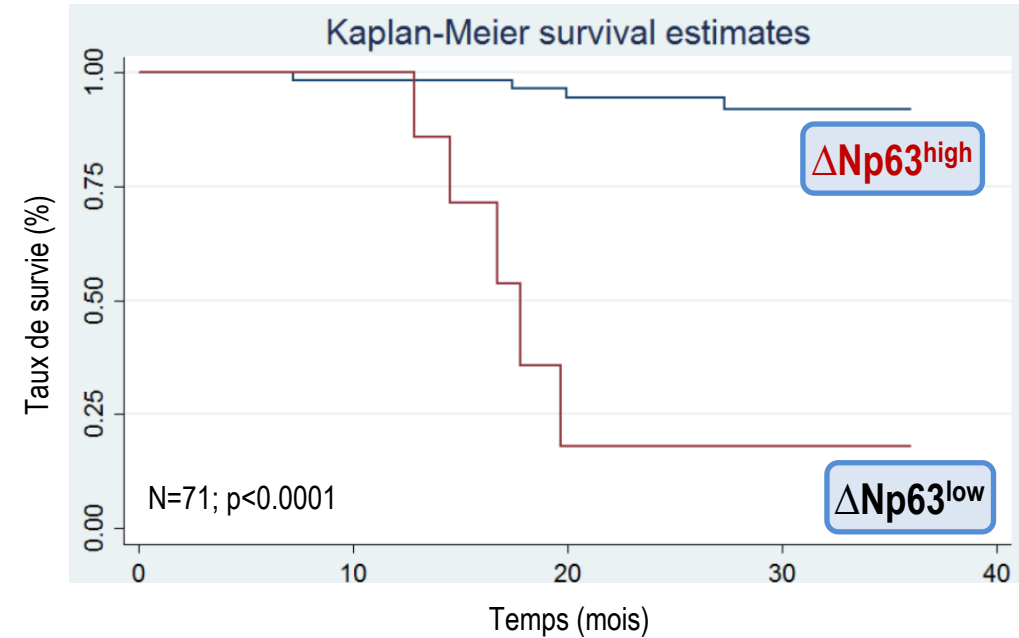
Transcriptomique: analyse non supervisée

Cluster 1
 $\Delta Np63^{low}$

Cluster 2
 $\Delta Np63^{high}$

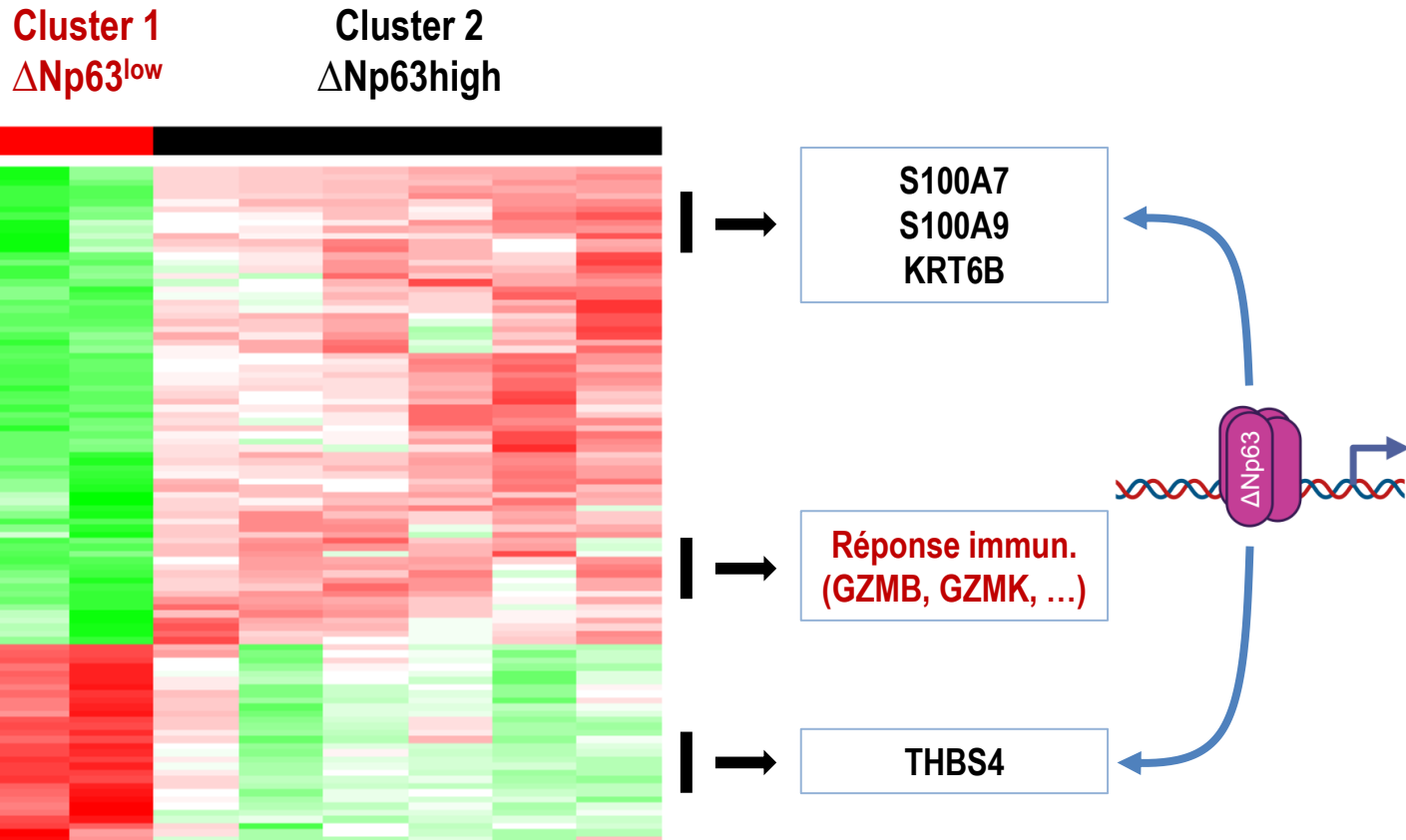


Survie sans métastase à 3 ans

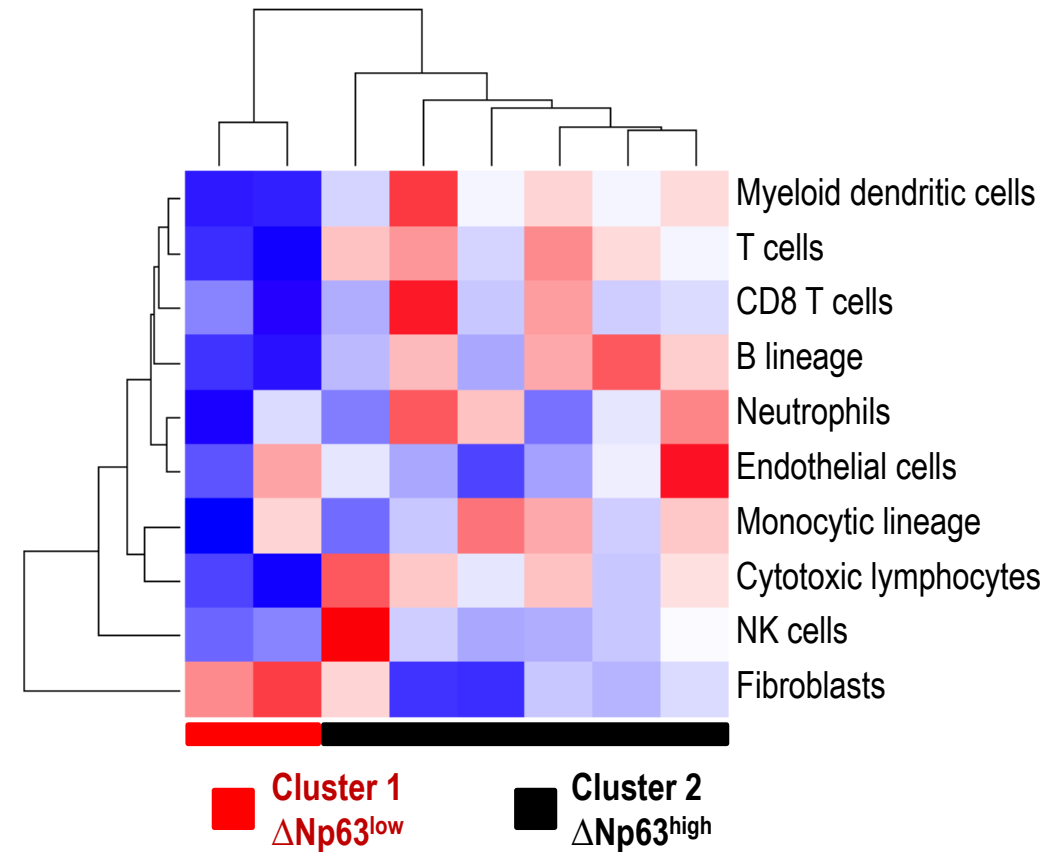


Δ NP63 EST ASSOCIÉ À UNE INFILTRATION IMMUNITAIRE

Transcriptomique: analyse non supervisée

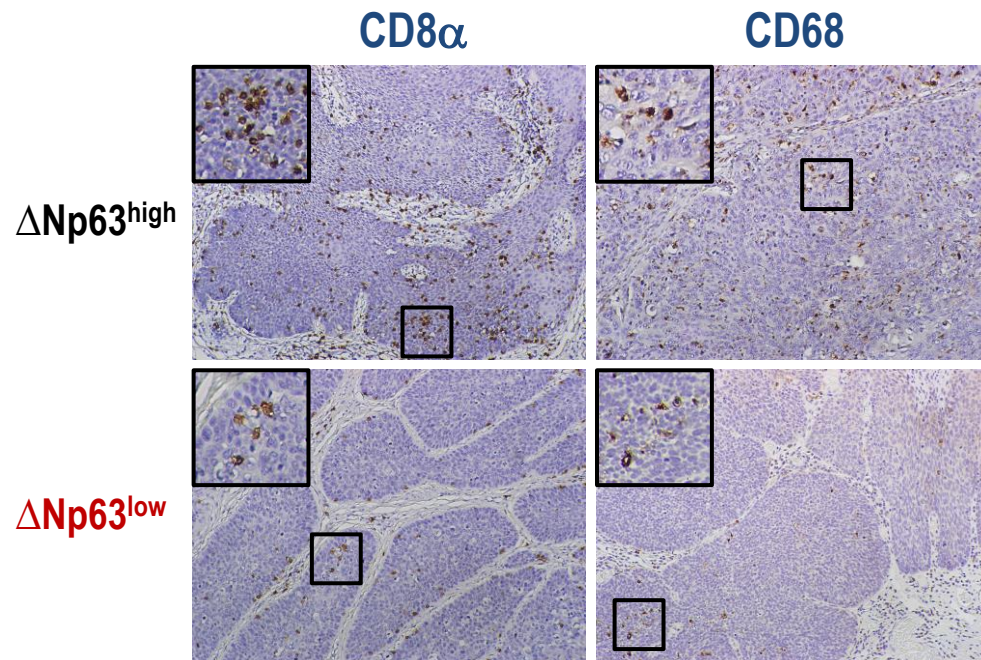


Déconvolution données transcriptomiques

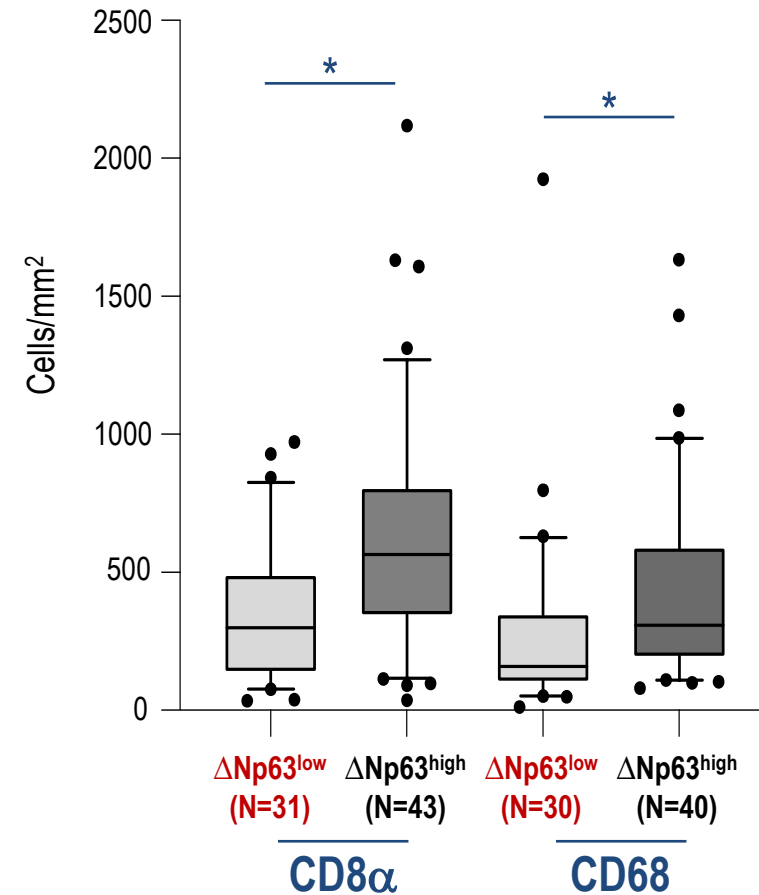


Δ NP63 EST ASSOCIÉ À UNE INFILTRATION IMMUNITAIRE

Immunohistochimie

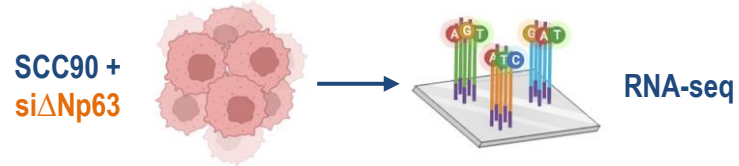


Quantification IHC

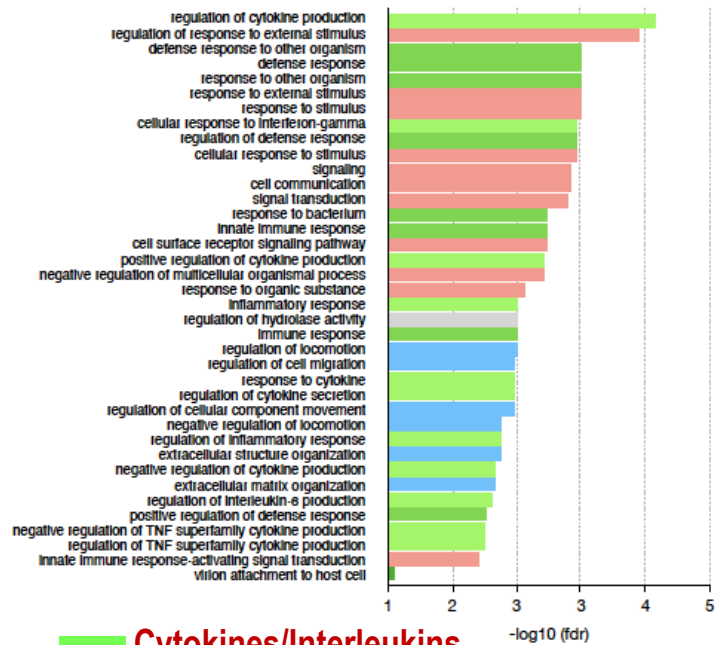


ΔNP63 RÉGULE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Analyse transcriptomique



Top downregulated pathways

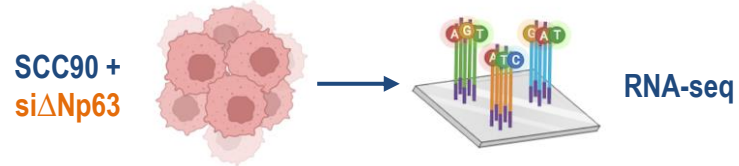


- Cytokines/Interleukins
- Immune response/Response to pathogens
- Cell migration/Locomotion
- Response to stimulus/Signaling

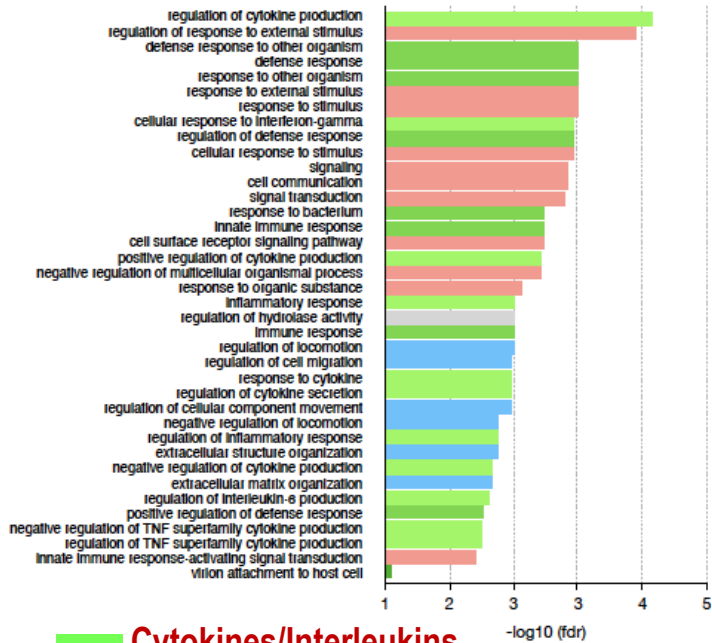
D'après Mourtada *et al*, 2023

ΔNP63 RÉGULE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Analyse transcriptomique

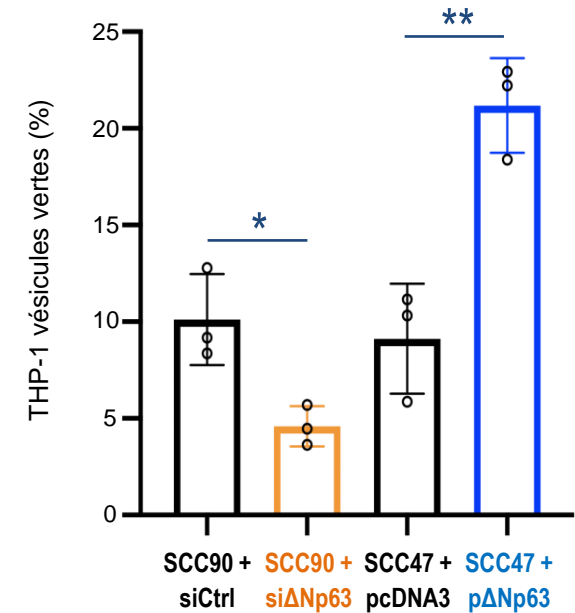
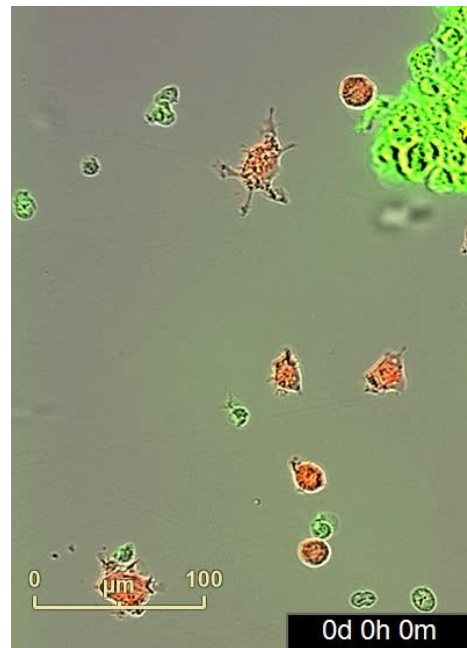
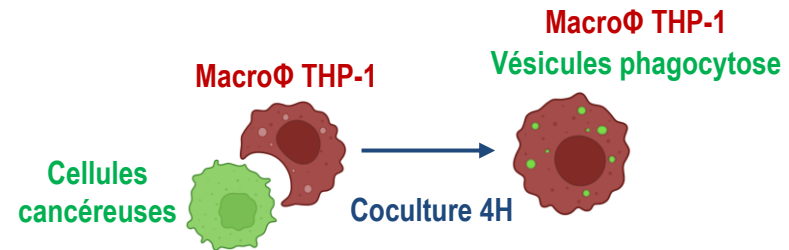


Top downregulated pathways



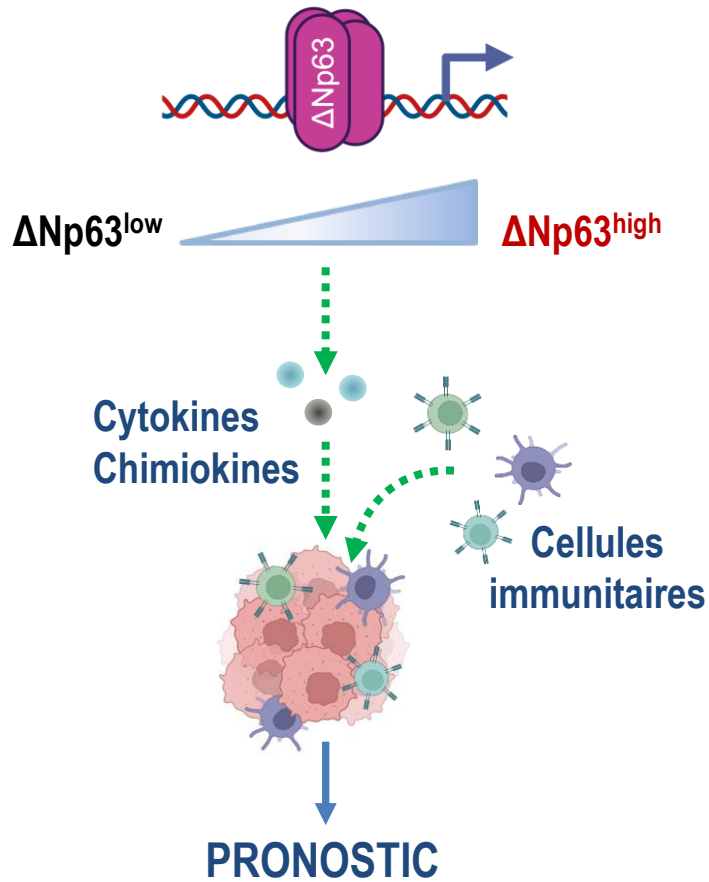
- █ Cytokines/Interleukins
- █ Immune response/Response to pathogens
- █ Cell migration/Locomotion
- █ Response to stimulus/Signaling

In vitro phagocytosis assay



D'après Mourtada *et al*, 2023

CONCLUSIONS



Tumeurs oropharyngées HPV-positives:

- ✓ **Hétérogénéité moléculaire**: signature $\Delta Np63$ -dépendante
- ✓ **Hétérogénéité pronostique**: faible expression $\Delta Np63$ associée à **progression métastatique**
- ✓ **Expression $\Delta Np63$** : infiltration par **lymphocytes T CD8** et **macrophages**
- ✓ **$\Delta Np63$ régule** l'expression de **gènes** impliqués dans la **réponse immunitaire**
- ✓ L'**expression** tumorale de **$\Delta Np63$ stimule** la **phagocytose** par des macrophages

Hétérogénéité Δ Np63-dépendante



Origine de l'expression différentielle de Δ Np63?

→ *Transcriptomique spatiale*

Rôle de Δ Np63 dans la régulation de la réponse immunitaire?

→ *Analyse fonctionnelle:*

-*Tumoroïdes HPV+*

-*Co-cultures avec cellules immunitaires*

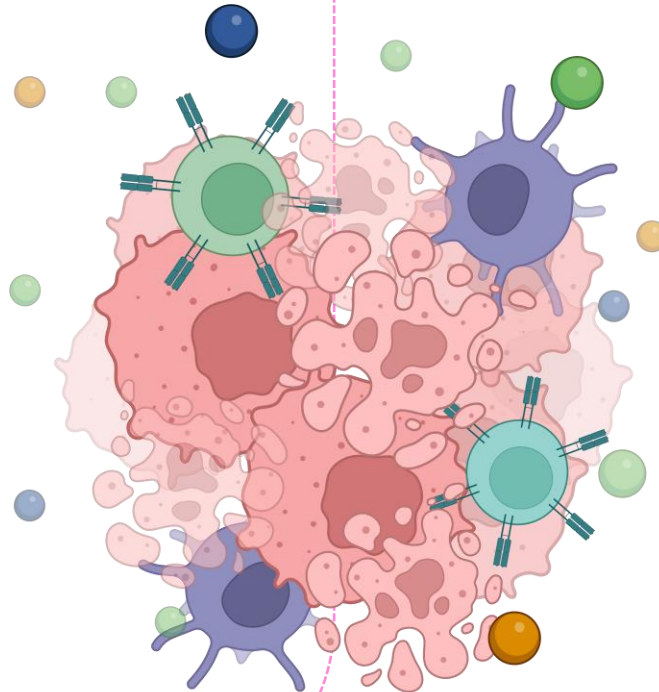
Caractérisation du sécrétome Δ Np63-dépendant

→ *Spectrométrie de masse*

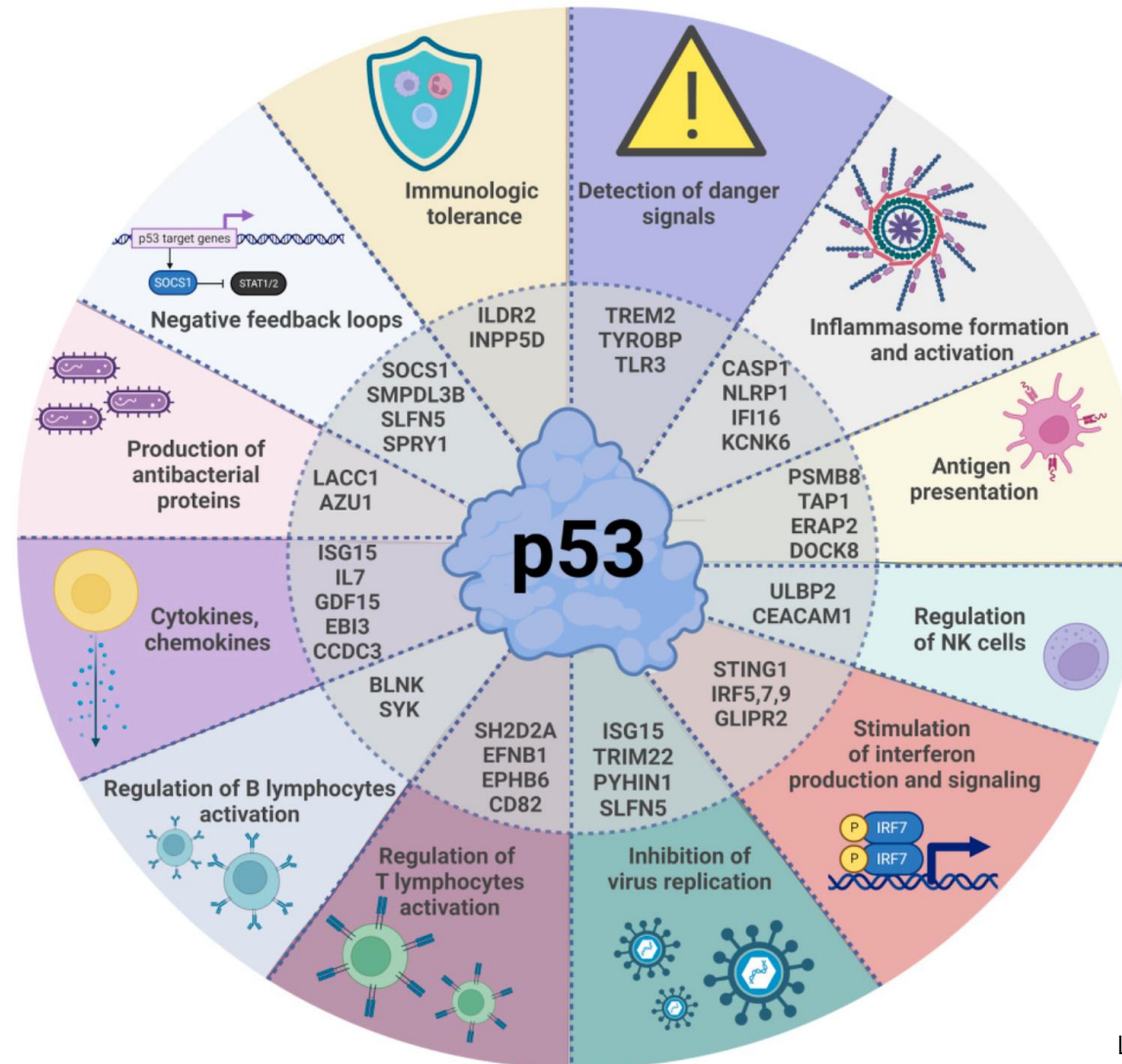
-*Métabolomique/petites molécules*

-*Protéomique*

-*Milieu conditionné/sérum de patients*
(étude ancillaire)

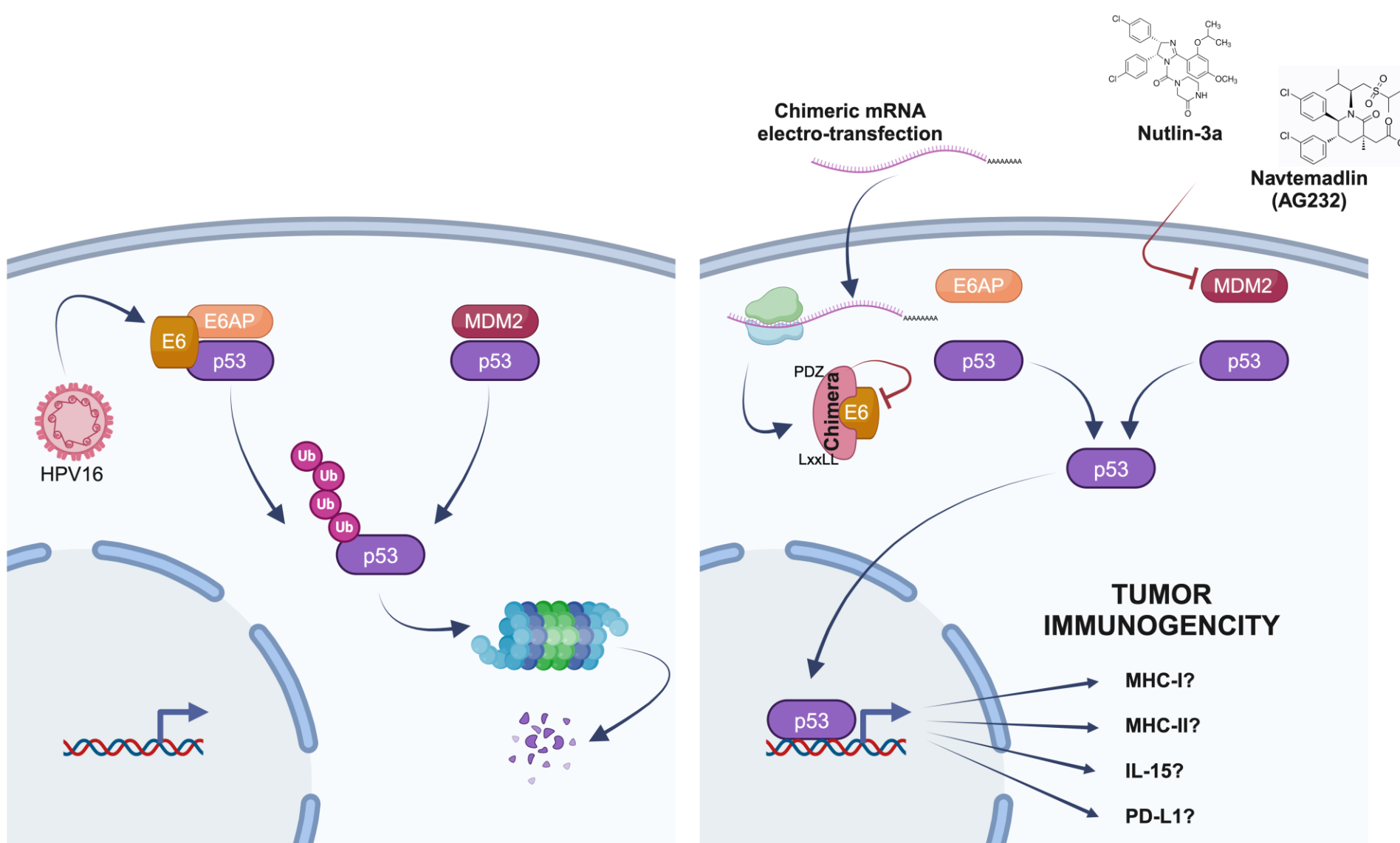


REGULATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE PAR P53



D'après
Lasut-Szyszka & Rusin, 2023

RESTAURATION DE LA FONCTION DE P53: IMPACT SUR L'IMMUNOGÉNICITÉ TUMORALE?



PERSPECTIVES/PROJETS

Hétérogénéité Δ Np63-dépendante

Origine de l'expression différentielle de Δ Np63?

→ *Transcriptomique spatiale*

Rôle de Δ Np63 dans la régulation de la réponse immunitaire?

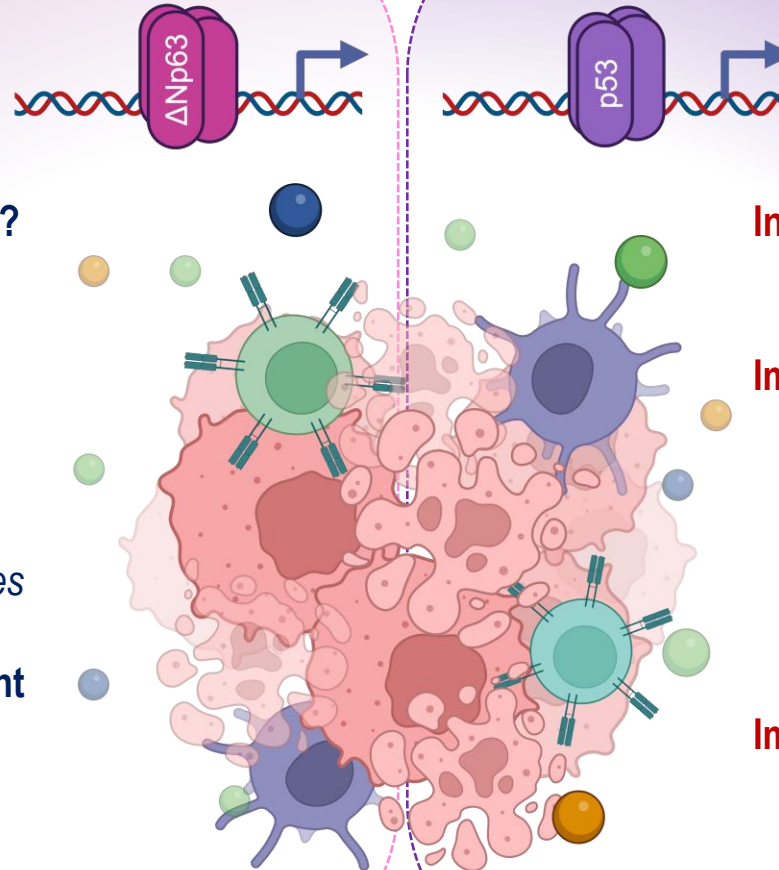
→ *Analyse fonctionnelle:*

- Tumoroïdes HPV+
- Co-cultures avec cellules immunitaires

Caractérisation du sécrétome Δ Np63-dépendant

→ *Spectrométrie de masse*

- Métabolomique/petites molécules
- Protéomique
- Milieu conditionné/sérum de patients



Restauration de la fonction de p53

Inhibition de HPV16 E6/MDM2

→ *Caractérisation de la cytotoxicité*

Impact sur l'immunogénicité tumorale?

→ *Approche gènes candidats (MHC I/II; PD-L1;...)*

→ *Approche non biaisée:*

- Transcriptome (RNA-seq)
- Sécrétome (métabolomique/petites molécules; protéomique)

Impact sur l'activation du système immunitaire

- *in vitro: tumoroïdes/cellules immunitaires*
- *in vivo: modèles murins syngéniques*

REMERCIEMENTS

Laboratoire de Biologie Tumorale - ICANS

Dr Alain JUNG - Chercheur

Dr Mickaël BURGÉ – Oncologue Médical

Dr Khalil BOURAHLA – Médecin Nucléaire

Mr Cyril BOUR – Technicien

Mme Chloé THIBAudeau – Doctorante

Mme Mathilde ZINCK – Master 2

LBP-CNRS UMR 7021-

OnKO• 3T TC (Tumeurs cérébrales)

Dr Monique DONTENWILL - DR1 CNRS

Dr Damien REITA - MCU-PH, Unistra/HUS

Dr Nelly ETIENNE-SELLOUM - MCU-PH/Unistra/ICANS

Dr Caroline WEHRLE-WILLER - PAST, Unistra

Dr Eric GUÉRIN - MCU-PH/Unistra/HUS

Mme Sophie FOPPOLO - AI CNRS

Mme Tania STEFFAN - TCS CNRS

LBP-CNRS UMR 7021-

OnKO• 3T ORL

Dr Sophie MARTIN - DR2 CNRS

Pr Philippe SCHULTZ - Chirurgien

Dr Véronique BRUBAN - MCU

Mme Sophie FOPPOLO - AI CNRS

Mme Tania STEFFAN - TCS CNRS

Mr Ronan BERNEDE - Doctorant

Mme Marine ORIEL – Oncologue Médicale

Mme Camille YZIQUEL – Master 2

Mme Ambrosia MUSCH – Master 2

LBP-CNRS UMR 7021-

OnKO• 3T PED (Tumeurs pédiatriques)

Pr Natacha ENTZ-WERLÉ - MD, PU-PH, Unistra/HUS

Dr Benoit LHERMITTE - MCU-PH/Unistra/ICANS

Dr Eric GUÉRIN - MCU-PH/Unistra/HUS

Mme Sophie FOPPOLO - AI CNRS

Mme Tania STEFFAN - TCS CNRS

Mme Marlène DESCHUYTER - Post-doctorante

Mme Chinar SALMANLI - IE/Doctorante

Mme Clémence HUBSCH - IE/Doctorante

Mme Maylis COULOT – Master 2

