

# Immunosénescence et immunothérapies anticancéreuses

Séance académique du 26 juin 2024

**Marie Naigeon, AHU**

Laboratoire d'immunomonitoring en oncologie (LIO), département de la recherche clinique

Laboratoire de thérapie cellulaire, département d'hématologie adulte  
Institut Gustave Roussy - Université Paris-Saclay



## >> **Déclaration de conflits d'intérêts**

---

- Aucun COI à déclarer

## › › **Plan de cet exposé**

---

- Vieillesissement & immunosénescence
- Focus sur la sénescence des lymphocytes T
- Cancer & immunosénescence
- Immunosénescence & réponse thérapeutique aux immunothérapies anti-tumorales



# Vieillesse et immunité

---

1

En 2025, il y aura environ **1,2 milliard de personnes de plus de 60 ans**, 2 milliards en 2050

2

L'augmentation de la durée de vie ne coïncide pas forcément avec l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé

3

Le vieillissement est responsable de dysfonctionnements physiologiques incluant le système immunitaire : **immunosénescence**

4

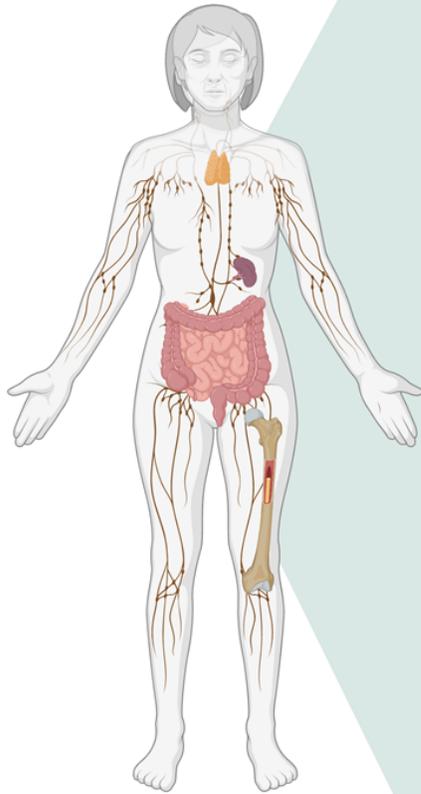
Réduction progressive de la **capacité à déclencher une réponse immune** efficace contre bactéries, virus ou cancers

5

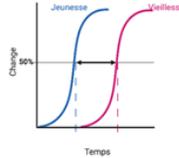
La génétique, la nutrition, l'exercice ou l'exposition antérieure à des pathogènes peuvent influencer la sénescence



# Les caractéristiques de l'immunosénescence



## Changements généraux



- ↑ Incidence de cancer
- ↑ Susceptibilité infections
- ↑ Maladies autoimmunes
- ↓ Réponse vaccinale

## Moelle osseuse



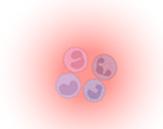
- ↓ Activité MO
- ↓ CSH
- ↓ IL-7
- ↑ Ratio myéloïde/lymphoïde

## Thymus



- Involution thymique
- ↓ Cellules épithéliales
- ↑ Tissu adipeux
- ↓ IL-7

## Inflammaging



- ↑ Médiateurs de l'inflammation
- ↑ IL-6, CRP, dysfonctions tissulaires

## PNN, macrophages



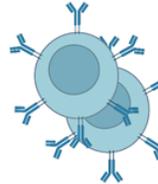
- PNN** : ↓ phagocytose, production ROS
- Macrophages** : ↓ chimiotaxie, phagocytose, production cytokines

## Lymphocytes NK



- ↓ NK immature CD56<sup>bright</sup>
- ↓ Dégranulation

## Lymphocytes B



- ↓ Pool de B naïfs, ↑ Pool B mémoires
- ↓ IgM et IgD sériques
- ↑ IgG et IgA sériques

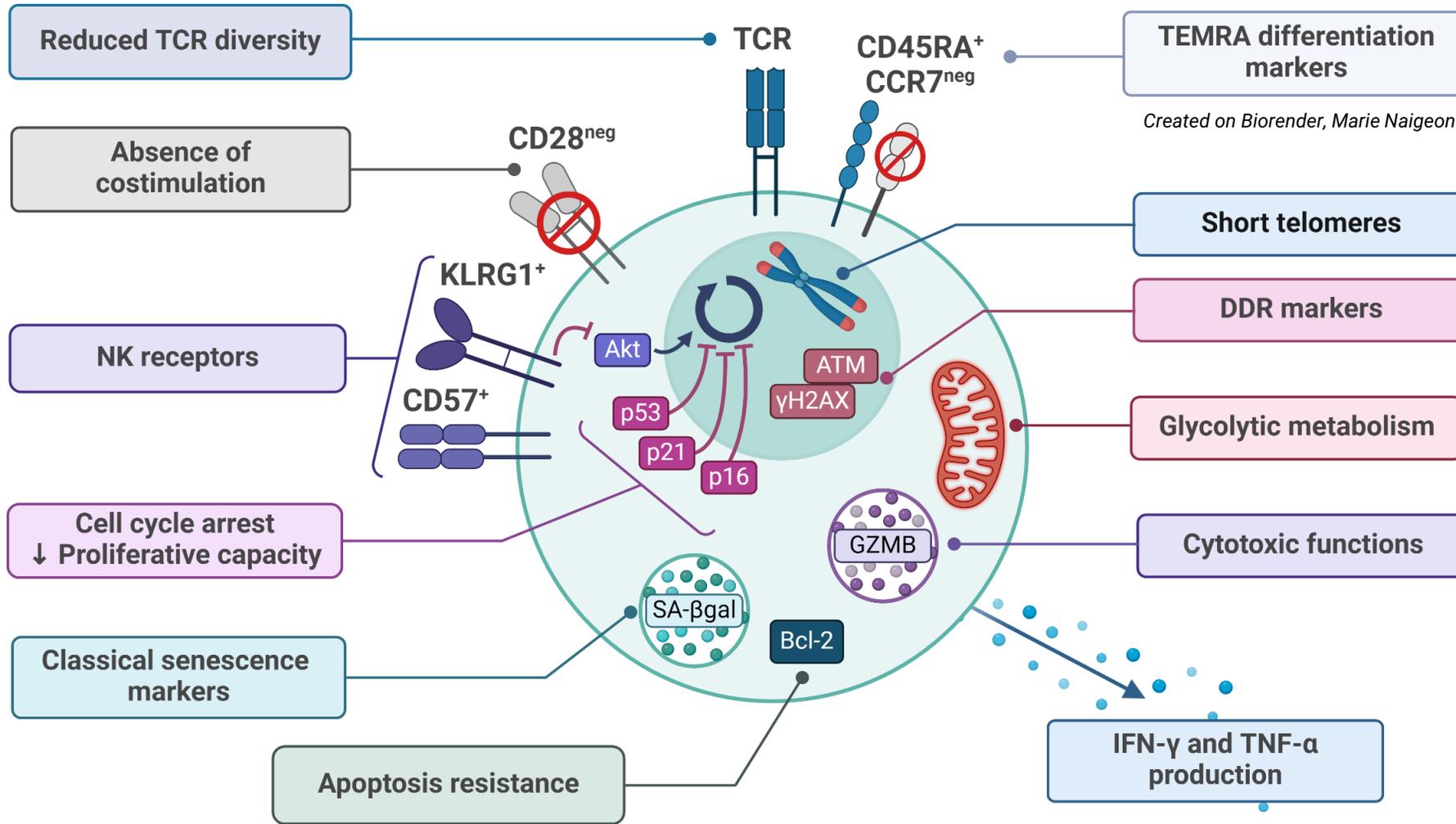
## Lymphocytes T



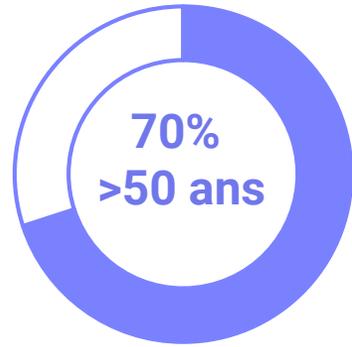
- ↓ Pool de T naïfs, ↑ Pool T mémoires
- ↓ Diversité du TCR
- ↑ T8 & ↓ T4, ↓ Ratio T4/T8

*Created on Biorender, Marie Naigeon, Nathalie Chaput*

# >> Focus sur la sénescence des lymphocytes T



# >> Pourquoi s'intéresser à l'immunosénescence en cancérologie ?



1/6 décès (16%) dans le monde est dû au **cancer**, 1/3 en France

**Incidence du cancer augmente avec l'âge**

- Accumulation progressive de mutations génétiques
- **Déclin du système immunitaire**

**LT sénescents sont présents** chez les patients atteints de cancer : sang, ganglion, MET



**Tête et cou**

(Tsukishiro et al, 2003; Filaci G, et al. 2007)



**Sein**

(Gruberet al, 2008; Trintinaglia et al, 2018)



**Ovaire**

Webb JR al, 2010; Wu M, et al. 2018; Filaci G, et al. 2007)



**Mélanome**

(Ye J, et al., 2014; Casado JG, et al. 2005)



**Prostate**

(Filaci G, et al. 2007)



**Poumon**

(Meloni et al, 2006)



**Glioblastome**

(Fornara al, 2015)



**Gastrique avancé**

(Akagi et al, 2008; Filaci G, et al. 2007)



**Endomètre**

(Chang WC, et al. 2010)



**Thyroïde**

(Filaci G, et al. 2007)



**Pancréas**

(Filaci G, et al. 2007)



**Cancer colorectal**

(Ye SW, et al. 2006; Filaci G, et al. 2007)



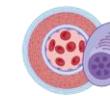
**Lymphome T cutané**

(Urbaniak-Kujda D, et al. 2009)



**Rein**

(Filaci G, et al. 2007)



**LAM *de novo* / LLC,**

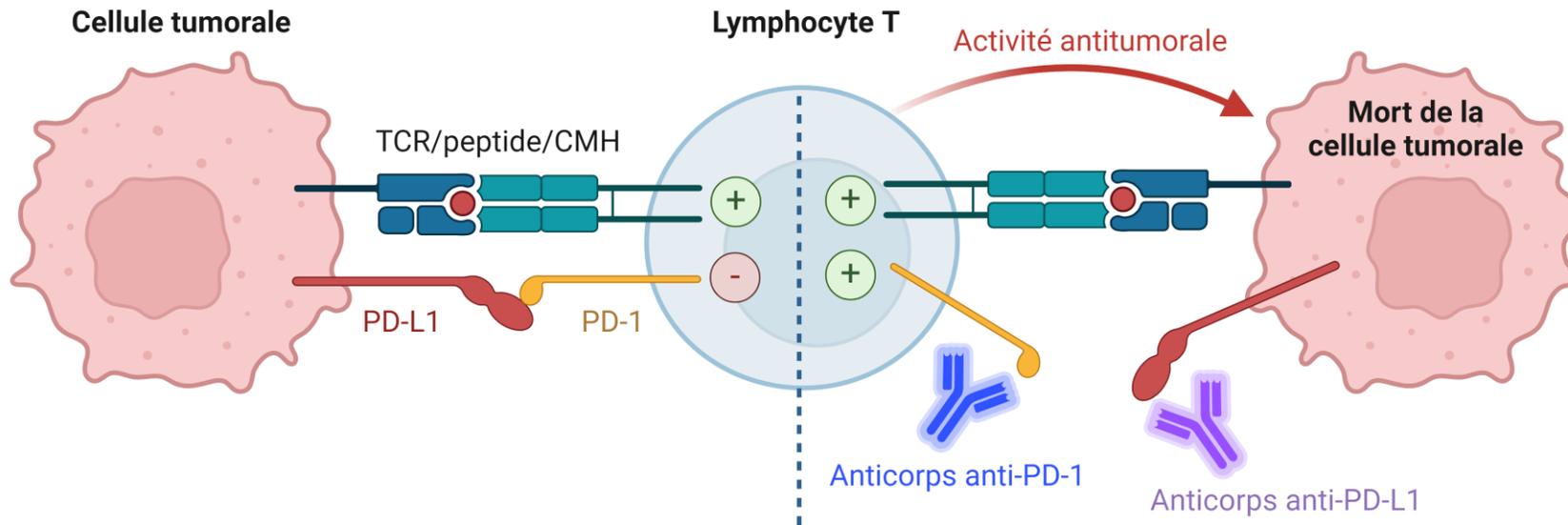
**myélome** (Zelle-Rieser C, et al. 2016; Suen H, et al. 2016; Tan al, 2017; Nunes et al, 2012)

Created on Biorender, Marie Naigeon

**Rôle de l'immunosénescence dans les immunothérapies antitumorales ?**

# >> Immune checkpoint blockers (ICB) dans le traitement du cancer

= Anticorps ciblant et bloquant les checkpoint immunitaires inhibiteurs



**Indications variées** : mélanome, cancer du poumon, rein, urothélial, endomètre MSI-H, lymphome de Hodgkin, CRC MSI-H ...

**Taux de réponse objective** : 15-30%

# >> Sénescence des lymphocytes T & réponse aux ICB

---

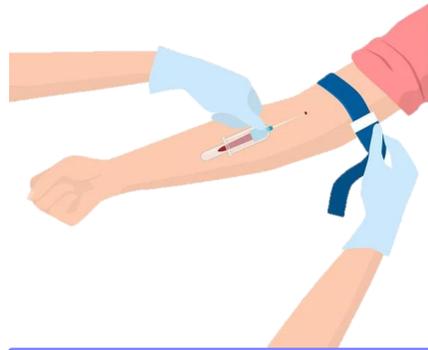
- **Certains traitements** anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie) peuvent **favoriser la sénescence** des lymphocytes
- Les lymphocytes T sénescents sont **CD28 faibles ou négatifs**
- Or **l'expression du CD28 est nécessaire pour restaurer les réponses T CD8 anti-tumorales pendant un traitement par anticorps anti-PD-1** (*Kamphorst et al, Science, 2017*)

**La sénescence des LT comme facteur de résistance aux ICB ?**



# Sénescence lymphocytaire et réponse aux ICB

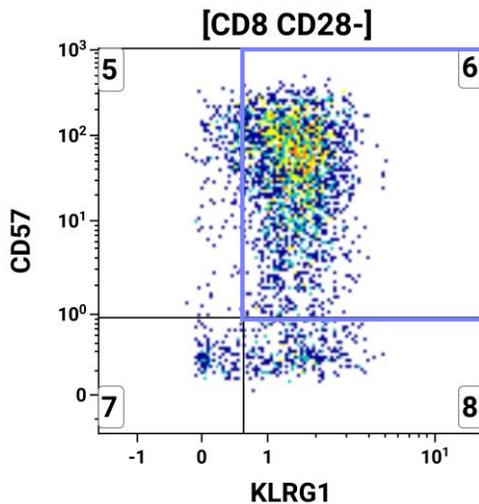
Patients atteints de CBNPC avancé



**CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup>**

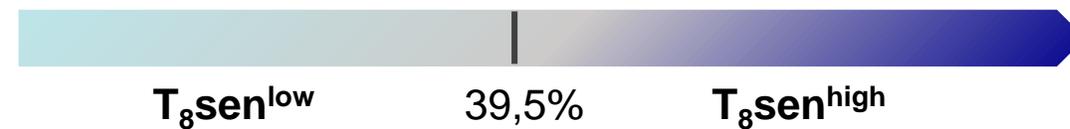
## Caractérisation fonctionnelle

Faible activité proliférative  
Production de cytokines inflammatoires  
SA-βgalactosidase<sup>+</sup>, T-bet<sup>+</sup>



## Classification des patients

Proportion de T<sub>8</sub>sen (CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup>)

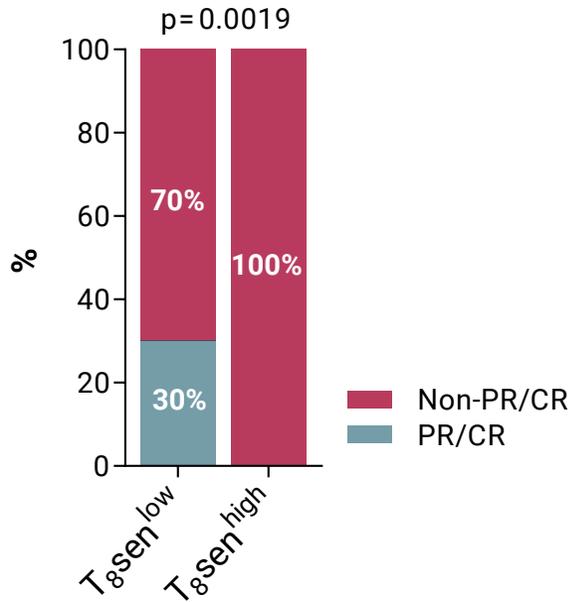




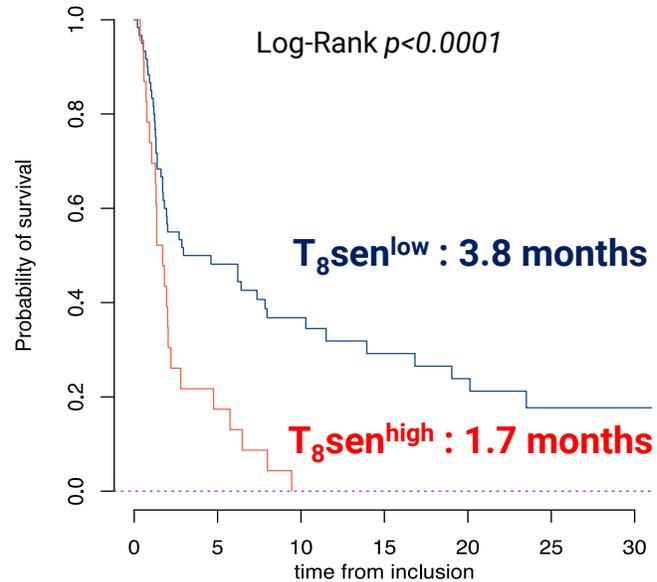
# >> Sénescence lymphocytaire et réponse aux ICB

Patients atteints de CBNPC avancé

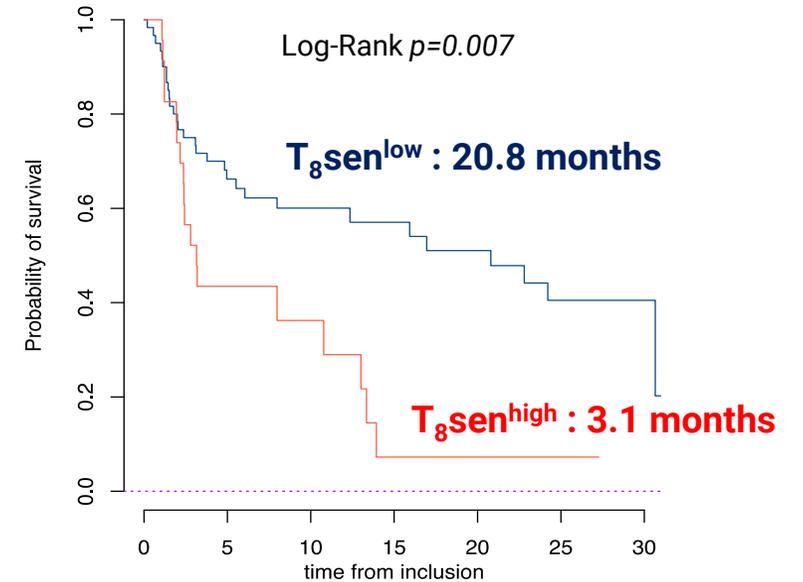
## Overall response rate



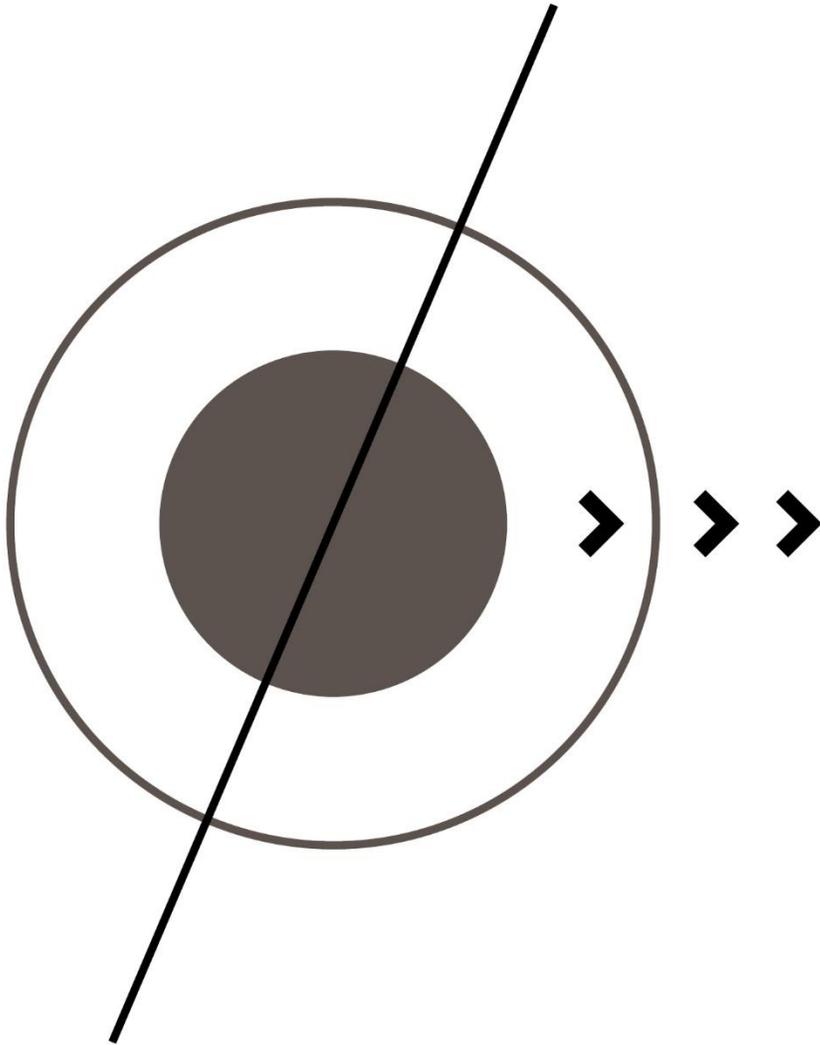
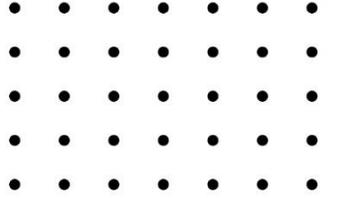
## Progression Free Survival



## Overall Survival



- **Aucun patient T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup> n'a eu de réponse objective** au traitement par anti-PD-(L)1
- Les patients T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup> avaient des médianes de survie et de survie sans progression de la maladie plus courtes que les T<sub>8</sub>sen<sup>low</sup>



**Comment expliquer l'accumulation de LT sénescents chez certains patients atteints de cancer ?**

## >> Quels facteurs pourraient favoriser la sénescence T ?

---

- L'âge ?
- Certains **traitements anticancéreux** (chimiothérapie, radiothérapie) ?
- Une **stimulation chronique antigénique** (MAI, maladies virales chroniques...) ?
- Le **stress oxydatif** ? (dommages à l'ADN → sénescence)

Ces différents paramètres sont-ils **associés au statut T<sub>8</sub>sen** chez nos malades ?

# Quels facteurs pourraient favoriser la sénescence T ?

Patients atteints de CBNPC avancé



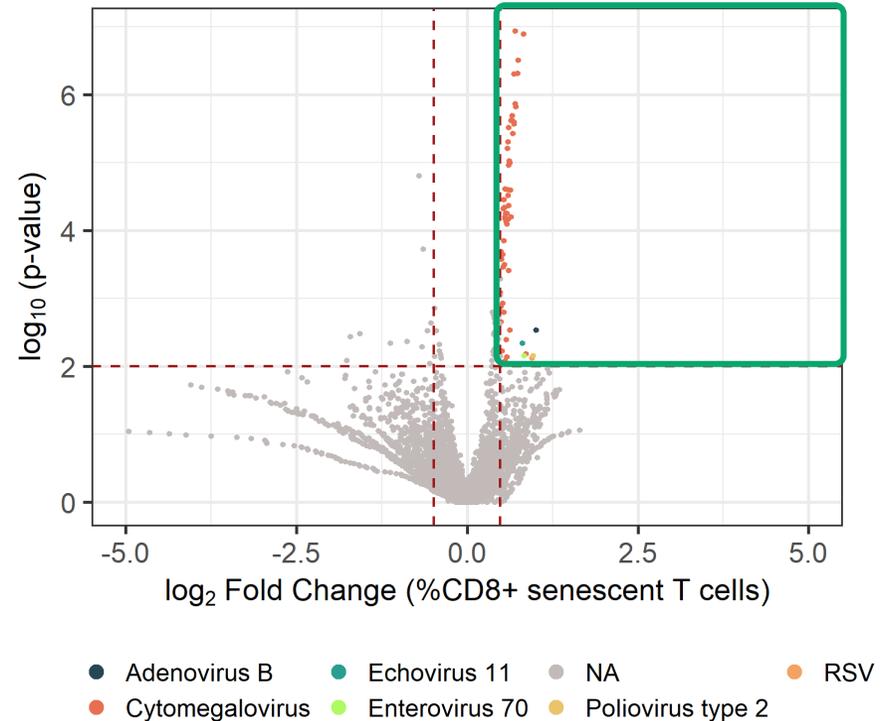
NON ASSOCIÉS

- Age
- Exposition à la chimiothérapie
- Stress oxydatif systémique
- Signature IFN
- Inflammation systémique



ASSOCIÉS

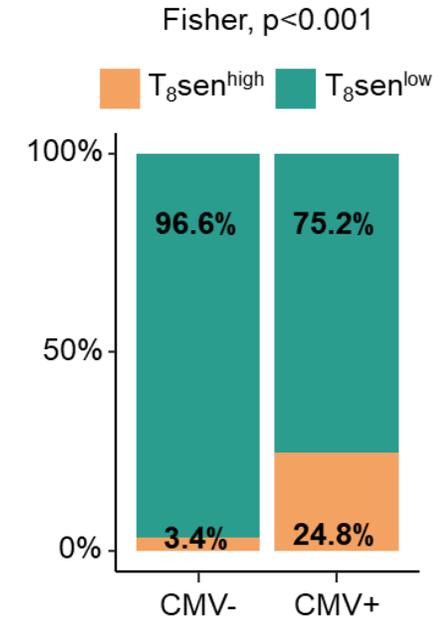
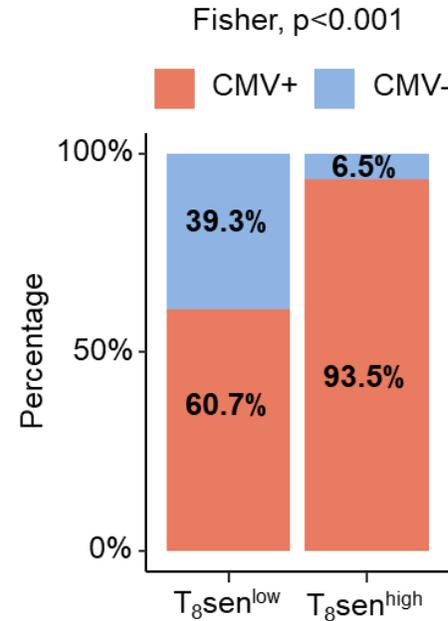
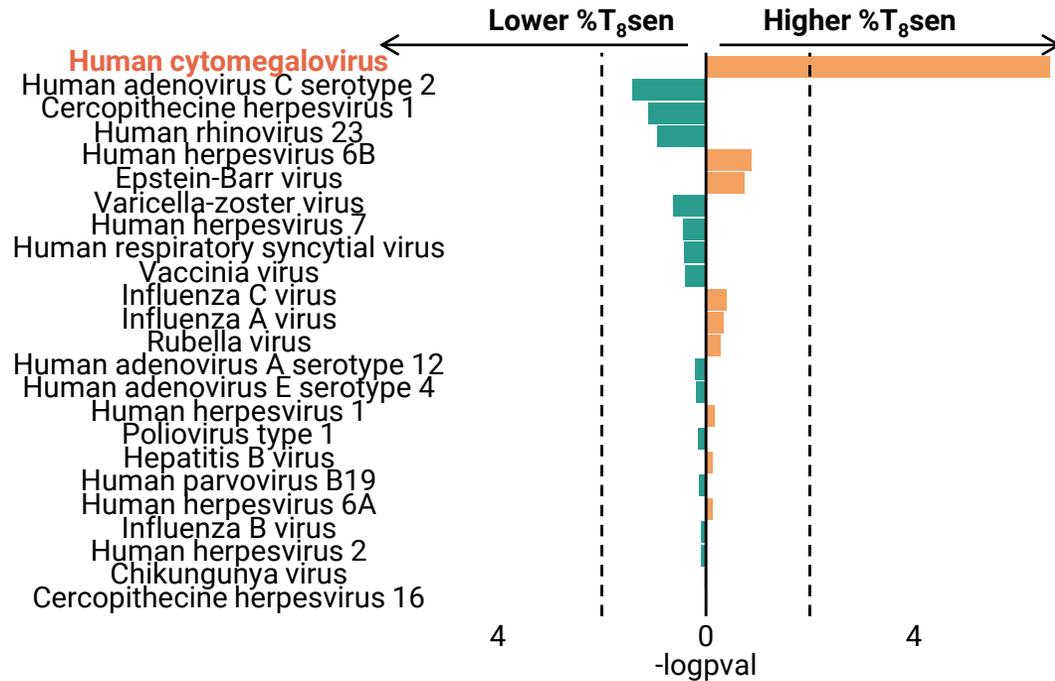
- Maladies virales chroniques
- Infection au HCMV



- La majorité des anticorps associés avec un taux élevé de T<sub>8</sub>sen reconnaissent des peptides du CMV

# Quels facteurs pourraient favoriser la sénescence T ?

Virome humain, Technique VirScan®



- Parmi 206 virus à tropisme humaine, seul le CMV est associé à un taux élevé de T<sub>8</sub>sen
- La **majorité** des patients T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup> sont **CMV+**, mais **seulement 25%** des **CMV+** sont T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup>

# Quels facteurs pourraient favoriser la sénescence T ?

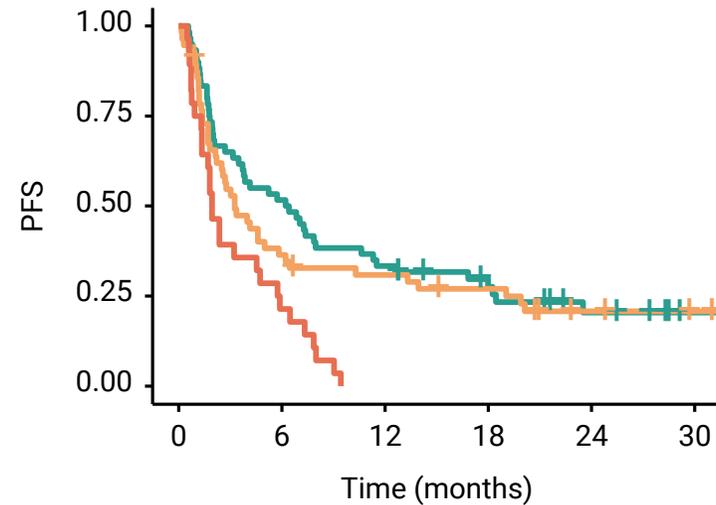
Patients atteints de CBNPC avancé



ASSOCIÉS

- Maladies virales chroniques
- Infection au HCMV

Survie sans progression



Groups	HR (%95 CI)	<i>p</i>
CMV+ T <sub>8</sub> sen <sup>low</sup> vs. CMV- T <sub>8</sub> sen <sup>low</sup>	1.19 (0.79-1.80)	0.40
CMV+ T <sub>8</sub> sen <sup>high</sup> vs. CMV- T <sub>8</sub> sen <sup>low</sup>	2.38 (1.47-3.86)	0.00042
CMV+ T <sub>8</sub> sen <sup>high</sup> vs. CMV+ T <sub>8</sub> sen <sup>low</sup>	1.95 (1.19-3.20)	0.0084

- Le statut CMV n'est pas associé à la résistance aux ICB
- **Le statut T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup> est associé à une OS et une PFS plus courtes.**



# Conclusion chez nos malades

---

1

Mise en évidence d'un lien entre une **sénescence phénotypique lymphocytaire** et la **résistance aux anticorps ciblant PD-1/PD-L1**

2

Détermination d'un **taux de sénescence circulant** à partir de l'expression de 4 molécules par les lymphocytes T8

3

Ce taux de sénescence corrèle avec la **progression du CBNPC** pendant un traitement par anti-PD-1/PD-L1.

4

**Un statut CMV+** est nécessaire au **T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup>** mais n'est pas suffisant

5

Le statut T<sub>8</sub>sen<sup>high</sup> n'est pas associé à l'âge, à un traitement antérieur, à une signature IFN de type I ni à un stress oxydatif plasmatique.

## » » Conclusion générale

---

- Les études cliniques montrent **que l'âge n'est pas un facteur associé à la réponse à l'immunothérapie** → études en vie réelle dans une population non sélectionnée seraient intéressantes pour confirmer ces données.
- **Les marqueurs d'immunosénescence pourraient aider à guider les traitements d'immunothérapie du cancer**, en particulier chez les patients âgés ou les plus jeunes patients avec un système immunitaire « âgé »
- Une exploration dédiée des marqueurs d'immunosénescence dans les futurs essais cliniques est nécessaire pour valider cette l'hypothèse
- Une exploration plus poussée des voies moléculaires et immunitaires est nécessaire pour **découvrir de nouvelles cibles spécifiques de la sénescence immunitaire** afin de développer **des approches thérapeutiques spécifiques**.

# >> Remerciements

## Laboratoire d'immunomonitoring en oncologie (LIO)

Pr. Nathalie Chaput  
Dr. Lydie Cassard  
Lisa Boselli  
Jean-Mehdi Jouniaux  
Dr. Matthieu Roulleaux Dugage  
Caroline de Oliveira  
Lou Girard  
Caroline Berthot  
Jonathan Grivel  
Dr. Lucia Carril  
Dr. Laetitia Nebot-Bral

## Laboratoire de virologie

Pr. Frank Griscelli

## Biopathologie moléculaire

Dr. Patrick Saulnier  
Pr. Ludovic Lacroix

## U1015 – LRTI

Dr. François-Xavier Danlos  
Pr. Aurélien Marabelle

## UMR 1030

Dr Jean-Luc Perfettini

## Laboratoire de thérapie cellulaire

Dr. Valérie Lapiere  
Caroline Gouat  
Coralie Glomaud  
Ulrick Birba

## CDI Labs, Baltimore, USA

Dr Tyler Huet  
Dr Gabriel Roman

CDI LABS



bio  
RENDER

## Plateforme de Vésicules Extracellulaires

Dr Clotilde Théry  
Alix Zhou



## Université Paris Saclay Faculté de pharmacie

Equipe enseignante de biotechnologie et de cancérologie

## Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Dr Roberto Ferrara



## Université de Paris Faculté de Pharmacie



## Ecole doctorale CBMS



## Académie nationale de pharmacie

