

Étude de la physiopathologie des effets secondaires induits par immunothérapies anti-cancéreuses via imagerie de masse

Lucie Kondor^a, Patrice Hemon^b, Philippe Elies^c Jacques-Olivier Pers^d, Divi Cornec^e, Soizic Garaud^f.

a- Univ. Brest, LBAI INSERM UMR 1227 lucie.kondor@etudiant.univ-brest.fr

b- Univ. Brest, LBAI INSERM UMR 1227

c- Univ. Brest, UBO Plateforme PIMM

d- Univ. Brest, LBAI INSERM UMR 1227

e- Univ. Brest, LBAI INSERM UMR 1227

Les récents succès des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI), tels que les anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD1/PD-L1, ont radicalement changé le paysage thérapeutique en oncologie. Cependant, les ICI provoquent un risque important d'effets secondaires liés au système immunitaire (irAE) qui peuvent affecter plusieurs organes et présenter un large éventail de manifestations cliniques, allant de formes légères à délétères, et dont les mécanismes immunitaires responsables sont inconnus. Dans le but de déchiffrer la physiopathologie des irAEs, une approche de co-détection de protéines et de transcrits cytokiniques¹ a été mise au point par imagerie de masse tissulaire afin d'étudier la fonctionnalité des cellules immunitaires infiltrant les tissus cibles des toxicités.

Dans un premier temps, un panel de 14 transcrits de cytokines et chimiokines, incluant IL-4, IL-10, CXCL13, IL-21, IL-13, TNF α , IFN β , TGF β 1, IL-17 α , CXCL10, IFN γ , IL-6, LT α et BAFF a été développé par hybridation *in situ* multiplexée à partir de cellules Hela et de tissus d'amygdales inclus en paraffine puis visualisé par microscopie fluorescente. Deuxièmement, les oligonucléotides ont été conjugués avec des métaux pour permettre leur détection simultanée avec les anticorps ciblant les cellules immunitaires (CD138, CD20, CD3, CD4, CD45, CD56, CD68, CD8, FoxP3, Pan-Keratin) par le système d'imagerie de masse. Les résultats préliminaires sur tissus d'amygdale ont révélé une expression d'IL-10 et de TGF β par les cellules non B et une expression de CXCL13, IL-13, LT α et BAFF par les lymphocytes B.

Le microenvironnement immunitaire des tissus cibles des toxicités tels que la peau, le côlon, et le foie sera étudié à l'aide de cette approche de co-détection par cytométrie de masse tissulaire et permettra ainsi une meilleure compréhension de la physiopathologie des irAEs.

Références :

1- Schulz D, Zanotelli VRT, Fischer JR, Schapiro D, Engler S, Lun XK, Jackson HW, Bodenmiller B. Simultaneous Multiplexed Imaging of mRNA and Proteins with Subcellular Resolution in Breast Cancer Tissue Samples by Mass Cytometry. Cell Syst. 2018 Jan 24;6(1):25-36.e5..

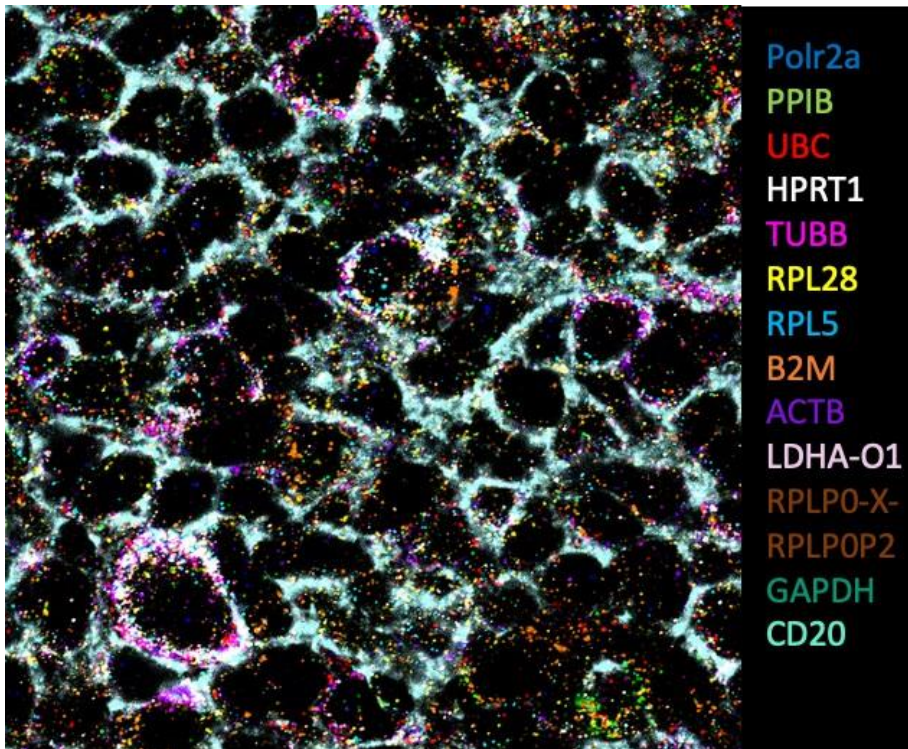


Figure 1 : Approche de co-détection transcrits - protéine en microscopie fluorescente.

Co-détection d'un panel de 12 gènes endogènes par hybridation in situ et d'un marqueur protéique (CD20) par immunofluorescence.