



Eliane Piaggio
PhD, DR2 INSERM, Chef d'équipe
eliane.piaggio@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 58 05

L'immunothérapie des cancers révolutionne le traitement des cancers. Jusqu'ici les traitements visaient les cellules tumorales. Aujourd'hui, l'immunothérapie cible le système immunitaire des patients pour lui permettre d'éradiquer la tumeur de façon spécifique et sur le long terme.

Le blocage des checkpoints immunitaires par des anticorps anti CTLA-4, anti-PD1 et anti-PD-L1, a donné des résultats cliniques impressionnants associés à la mise en place d'une immunité spécifique contre les cellules cancéreuses. Des études cliniques ont montré que le blocage des checkpoints est particulièrement efficace sur les mélanomes métastatiques, les carcinomes rénaux, et les cancers du poumon. Cependant ces traitements ne sont efficaces que dans 20% à 30% des patients. Nous voulons donc mieux comprendre les mécanismes de résistances aux immunothérapies par le blocage des checkpoints immunitaires pour les optimiser en fonction des profils génétiques, immunologiques et tumoraux des différents patients. Nous voulons aussi développer de nouvelles thérapies pour les combiner aux immunothérapies existantes et augmenter leur efficacité. Pour atteindre nos objectifs nous étudions les tumeurs et les ganglions qui drainent les tumeurs provenant des patients et nous testons nos hypothèses de façon mécanistique dans des modèles pré-cliniques murins.

Nos axes de recherche sont :

1. L'étude du mode d'action des immunothérapies

A l'Institut Curie nous avons un accès unique à des **ganglions lymphatiques** drainant les tumeurs du sein et du poumon. Les cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques transportent des antigènes tumoraux de la tumeur vers les ganglions. Les

ganglions lymphatiques sont donc un **site privilégié** pour l'activation des lymphocytes T naïfs et pour l'initiation des **réponses anti-tumorales** visant à éradiquer les tumeurs. Les immunothérapies visent à améliorer ces réponses lymphocytaires anti-tumorales. Notre objectif est d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant les réponses T anti-tumorales chez les patients.

Nous menons aussi une étude de caractérisation des néo-épitopes tumoraux identifiés par comparaison du transcriptome tumoral et de l'exome de patients atteints de mélanome et de cancers du sein. La synthèse des peptides correspondant aux néo-épitopes nous permettra de rechercher chez les patients la présence de lymphocytes T spécifiques des néo-épitopes tumoraux afin d'envisager l'utilisation de **vaccins personnalisés contre le cancer**. Enfin, pour améliorer notre compréhension des mécanismes d'action des inhibiteurs de checkpoint et construire des modèles murins qui puissent prédire la réponse clinique de chaque patient, nous développons des **modèles murins humanisés**. Ces modèles de souris immunodéficientes sont **reconstitués avec des cellules immunitaires humaines** et peuvent être transplantées avec des tumeurs issues de patients appelées xénogreffes (collaboration avec Didier Decaudin au LIP, Institut Curie).

2. Le développement de nouvelles immunothérapies combinatoires

La Food and Drug Administration (FDA) a déjà approuvé l'utilisation de l'IL-2 à forte dose comme traitement du mélanome métastatique et du carcinome rénal. Cependant, l'administration d'IL-2 à forte dose est très toxique et présente une faible efficacité anti-tumorale. Dans ce projet, **nous testons une nouvelle formulation de l'IL2 complexée à des anticorps anti-IL-2**. Nous montrons que cette nouvelle formulation permet de cibler efficacement les cellules T CD8+ et les cellules NK en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs de checkpoints dans différents modèles pré-cliniques murins. Cette étude permettra de valider cette nouvelle formulation plus efficace et de développer une nouvelle immunothérapie chez l'homme.

La place essentielle de la **radiothérapie** dans le traitement des tumeurs nous incite à vouloir combiner les rayons avec l'immunothérapie (**collaboration avec Franck Bourdeaut**, U830 et Celio Pouponot, UMR3347/U1021, Institut Curie). Nous voulons explorer comment les rayons activent le système immunitaire dans un modèle de tumeur pédiatrique appelé tumeur rhabdoïdes (TR). L'agressivité de ces tumeurs requiert aujourd'hui des traitements chirurgicaux, de chimiothérapie et de radiothérapie très lourds. L'identification de nouvelles thérapeutiques, pour augmenter les chances de contrôle de la maladie et pour diminuer les séquelles des traitements classiques, est une priorité en oncologie pédiatrique. Grâce au modèle de TR de souris, nous pouvons enfin explorer de nouvelles combinaisons d'immunothérapies et de radiothérapies et améliorer le traitement de ces tumeurs pédiatriques agressives.

3. L'étude des cellules immunitaires associées aux

tumeurs primaires et aux ganglions métastatiques

Nous étudions les mécanismes immuno-modulateurs associés à la présence de cellules tumorales envahissant les ganglions lymphatiques. Dans le but d'identifier les modifications induites par le cancer sur les cellules immunitaires nous performons du **single cell RNA sequencing**. En caractérisant le transcriptome de chaque cellule immune des tumeurs et des ganglions drainant les tumeurs nous pourront établir comment la tumeur influence les cellules immunes pour créer l'immunosuppression caractéristique des patients atteints de cancer.

Nous étudions en particulier le transcriptome des cellules myéloïdes : monocytes et cellules dendritiques et celui des cellules lymphocytaires T CD4+ régulatrices. Nous étudions aussi comment la présence de tumeur modifie la production des cellules immunitaires au niveau des progéniteurs hématopoïétiques la moelle osseuse (**Julie Helft**). En particulier nous étudions le développement des cellules myéloïdes qui peuvent être soit immunosuppressives soit immunostimulatrices. Les tumeurs favorisent la production de cellules myéloïdes immunosuppressives comme les monocytes et les granulocytes. Nous cherchons à rétablir une balance en faveur des cellules myéloïdes protectrices comme les cellules dendritiques capables d'induire les réponses T anti-tumorales.

Publications clés

Année de publication : 2017

Fernando P Canale, Maria C Ramello, Nicolas Núñez, Cintia L Araujo Furlan, Sabrina N Bossio, Melisa Gorosito Serrán, Jimena Tosello Boari, Andrés Del Castillo, Marta Ledesma, Christine Sedlik, Eliane Piaggio, Adriana Gruppi, Eva V Acosta Rodríguez, Carolina L Montes (2017 Oct 26)
CD39 expression defines cell exhaustion in tumor-infiltrating CD8+ T cells.
Cancer research : [DOI : canres.2684.2016](https://doi.org/10.1158/1538-7443.2017.2684)

Rodrigo N Ramos, Eliane Piaggio, Emanuela Romano (2017 Mar 19)
Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Antibodies.
Handbook of experimental pharmacology : [DOI : 10.1007/164_2017_11](https://doi.org/10.1007/164_2017_11)

Année de publication : 2016

Louis Pérol, John M Lindner, Pamela Caudana, Nicolas Gonzalo Nunez, Audrey Baeyens, Andrea Valle, Christine Sedlik, Delphine Loirat, Olivier Boyer, Alain Créange, José Laurent Cohen, Ute Christine Rogner, Jun Yamanouchi, Martine Marchant, Xavier Charles Leber, Meike Scharenberg, Marie-Claude Gagnerault, Roberto Mallone, Manuela Battaglia, Pere Santamaria, Agnès

Hartemann, Elisabetta Traggiai, Eliane Piaggio (2016 Oct 7)

Loss of immune tolerance to IL-2 in type 1 diabetes.

Nature communications : 13027 : [DOI : 10.1038/ncomms13027](https://doi.org/10.1038/ncomms13027)

Christine Sedlik, Adèle Heitzmann, Sophie Viel, Rafik Ait Sarkouh, Cornélie Batisse, Frédéric Schmidt, Philippe De La Rochere, Nathalie Amzallag, Eduardo Osinaga, Pablo Opezzo, Otto Pritsch, Xavier Sastre-Garau, Pascale Hubert, Sebastian Amigorena, Eliane Piaggio (2016 Sep 14)

Effective antitumor therapy based on a novel antibody-drug conjugate targeting the Tn carbohydrate antigen.

Oncoimmunology : e1171434 : [DOI : 10.1080/2162402X.2016.1171434](https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1171434)

Année de publication : 2015

Louis Pérol, Eliane Piaggio (2015 Nov 5)

New Molecular and Cellular Mechanisms of Tolerance: Tolerogenic Actions of IL-2.

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) : 11-28 : [DOI : 10.1007/978-1-4939-3139-2_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3139-2_2)

Andrea Valle, Giulia Barbagiovanni, Tatiana Jofra, Angela Stabilini, Louis Perol, Audrey Baeyens, Santosh Anand, Nicolas Cagnard, Nicola Gagliani, Eliane Piaggio, Manuela Battaglia (2015 Feb 2)

Heterogeneous CD3 expression levels in differing T cell subsets correlate with the in vivo anti-CD3-mediated T cell modulation.

Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) : 2117-27 : [DOI : 10.4049/jimmunol.1401551](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401551)