

# Les lymphocytes $T\gamma\delta$ en thérapeutique des cancers épithéliaux de l'ovaire

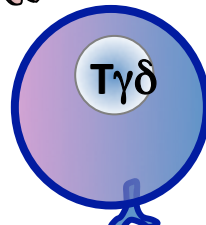
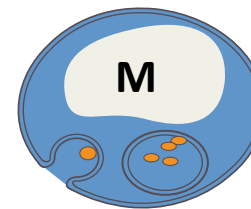
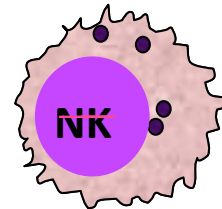
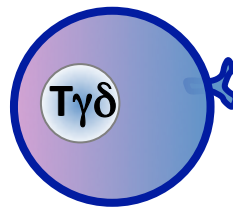
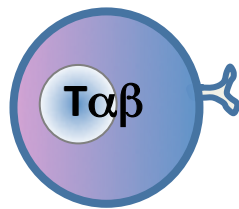
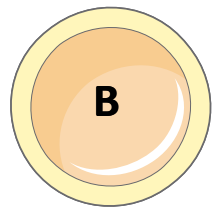
Professeur Véronique Catros

**Biologie Cellulaire**  
Faculté de Médecine / Inserm U991  
Rennes

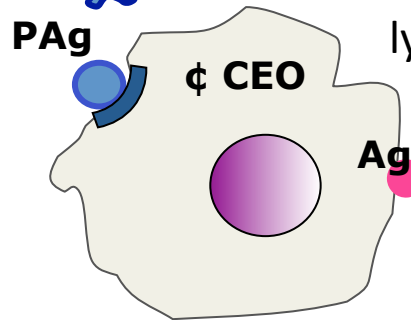
Ginova 23 novembre 2012  
Nantes

immunité adaptative

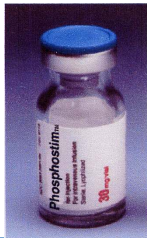
immunité innée



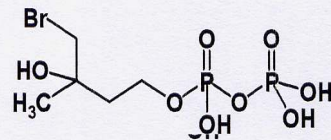
reconnaissance ?  
lyse ?



BrHPP, IPH1101, Phosphostim™



BrHPP  
(Innate Pharma)



Aminobiphosphonate (ABP)



Zoledronate

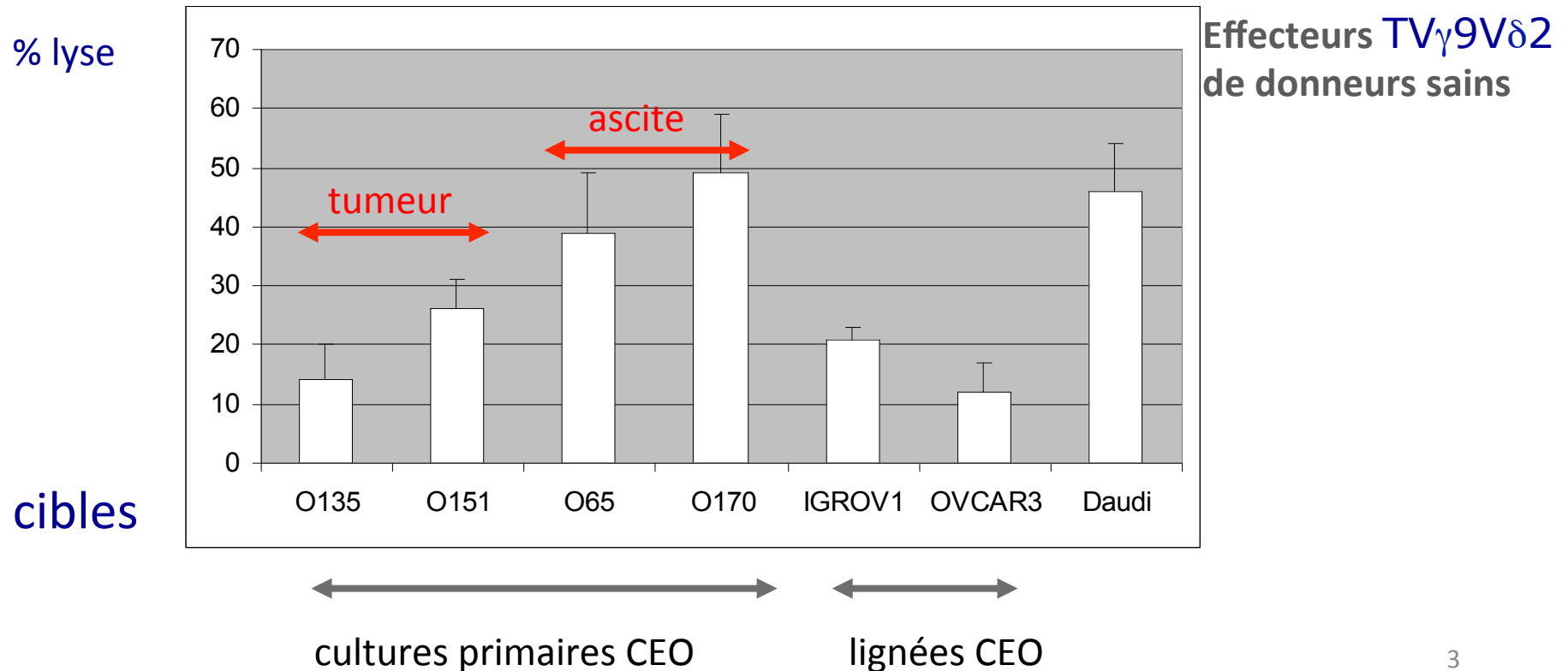
Zometa™



## Les T $V\gamma 9V\delta 2$

lysent les cellules tumorales de CEO :  
lignées / fraîchement isolées de biopsies

n'affectent pas les cellules saines



37 patientes adénocarcinome ovaire  
sang, tumeur, ascite

67 ± 10 ans

70% séro-papillaires

72% moyen-peu différencié

55% grade III

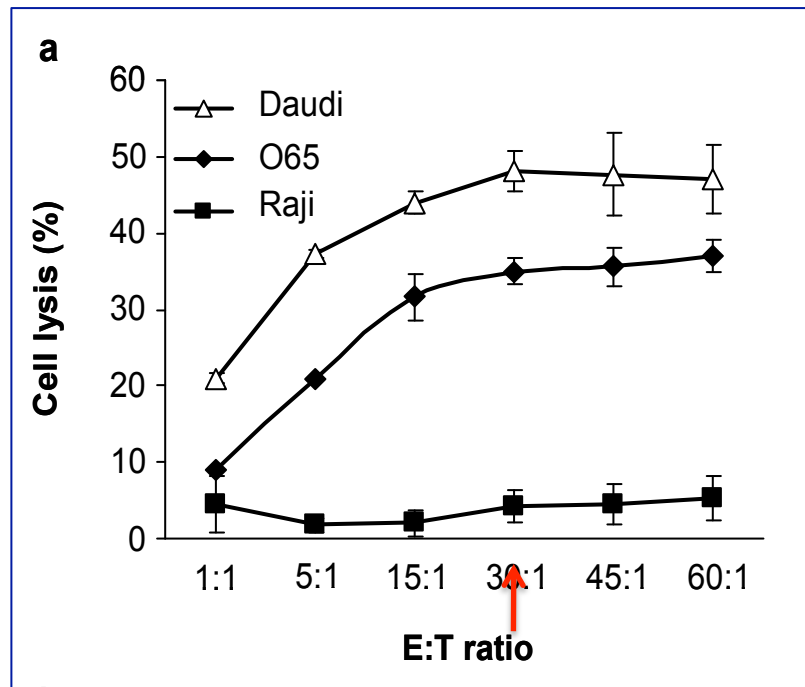
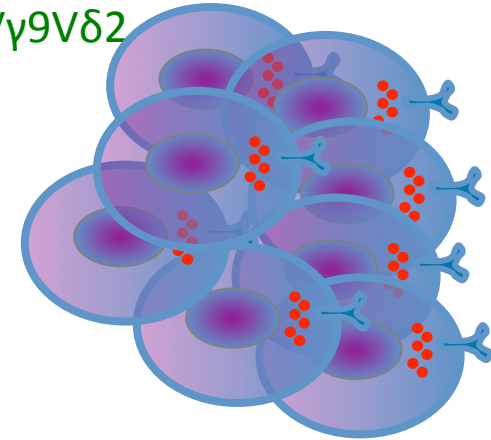
57% Stade FIGO IIIc ou IV ou rechute

73% avant chimio

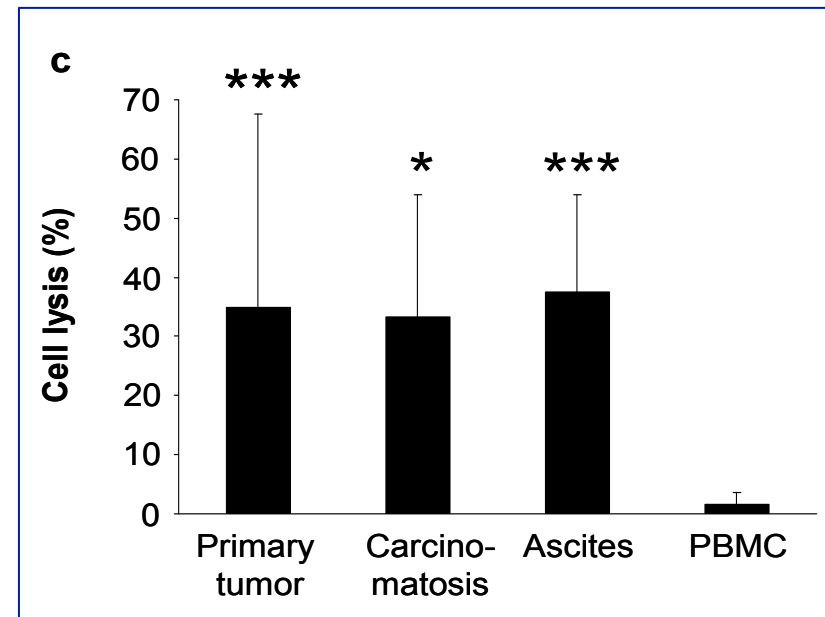
V. Lavoué (thèse)

Int. J. Cancer: 131, E449–E462 (2012)

amplification des TVγ9Vδ2



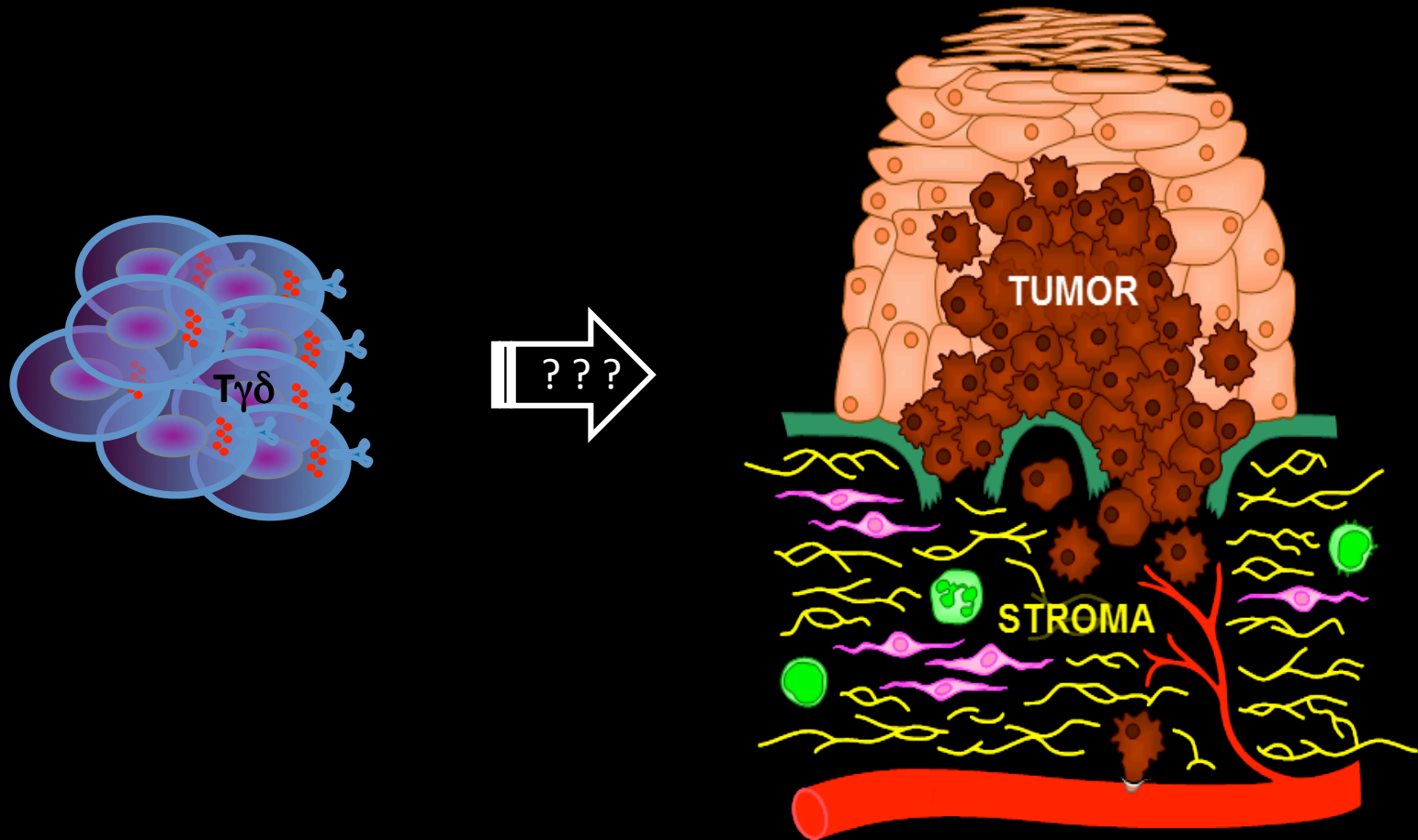
lignées allogéniques



Culture primaire autologue (30:1)

si transfert adoptif ..... adressage à la tumeur ?

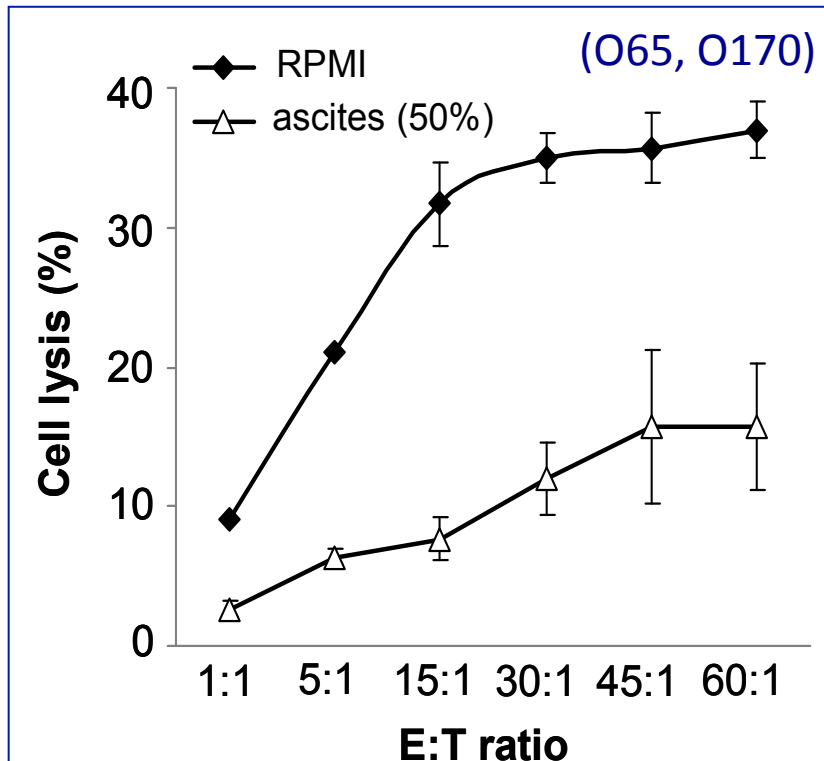
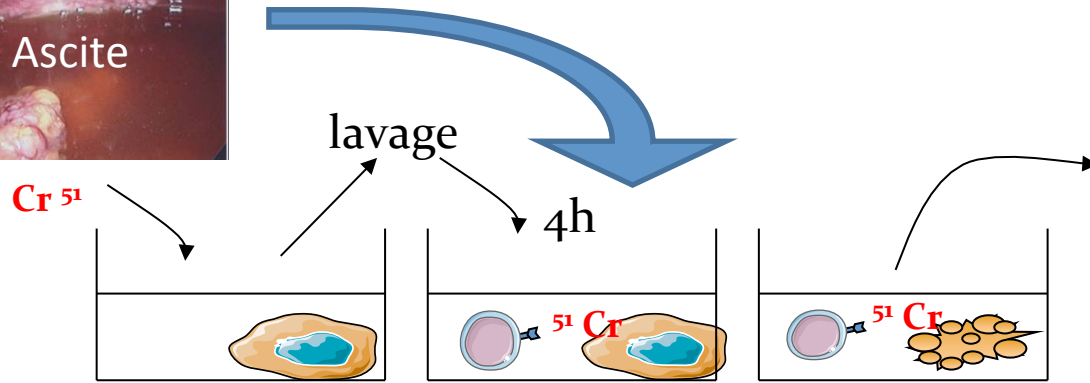
le plus près possible de la tumeur CEO ... la cavité péritonéale



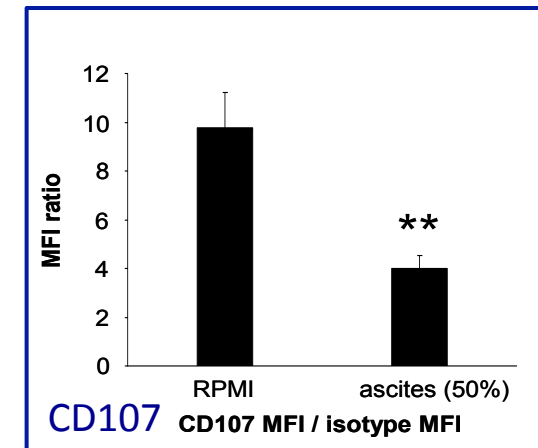
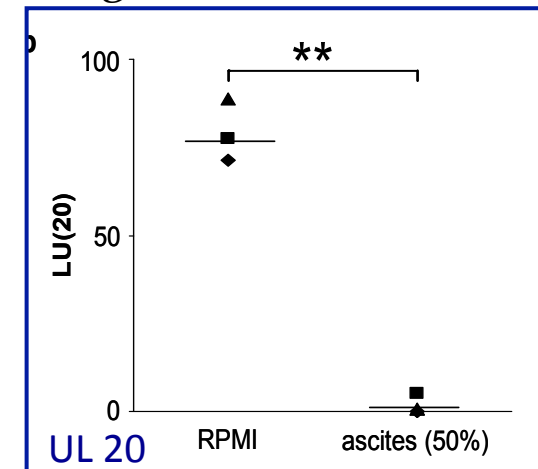
influence du microenvironnement des CEO ?

influence du liquide d'ascite ?

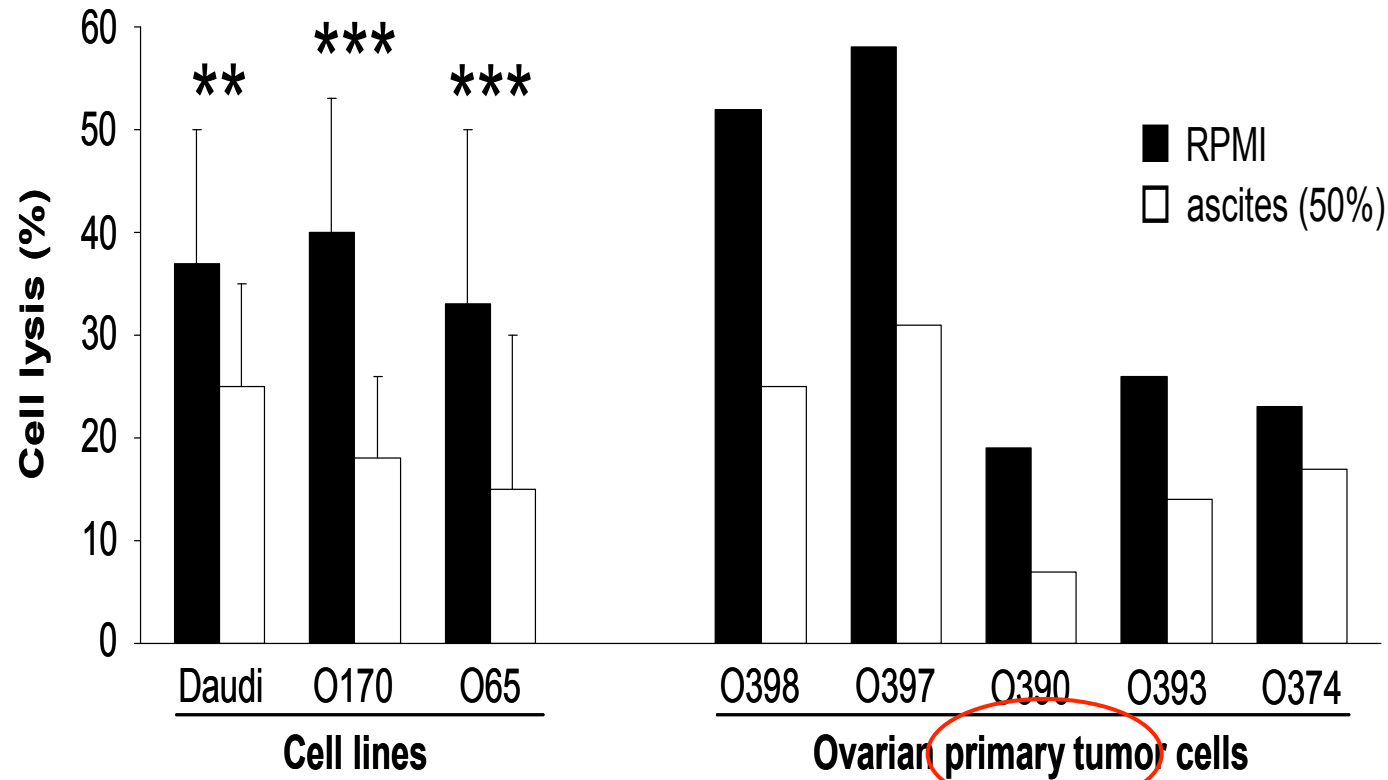
# Influence de l'ascite sur la lyse des cellules tumorales ovariennes par les Ly T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2



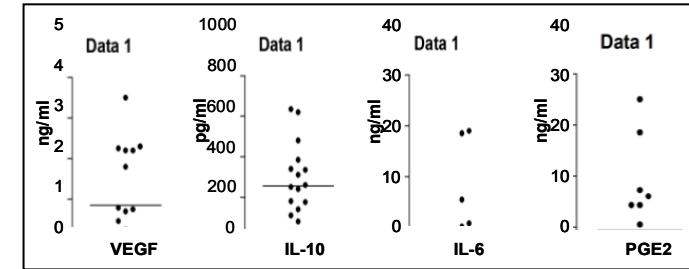
surnageant



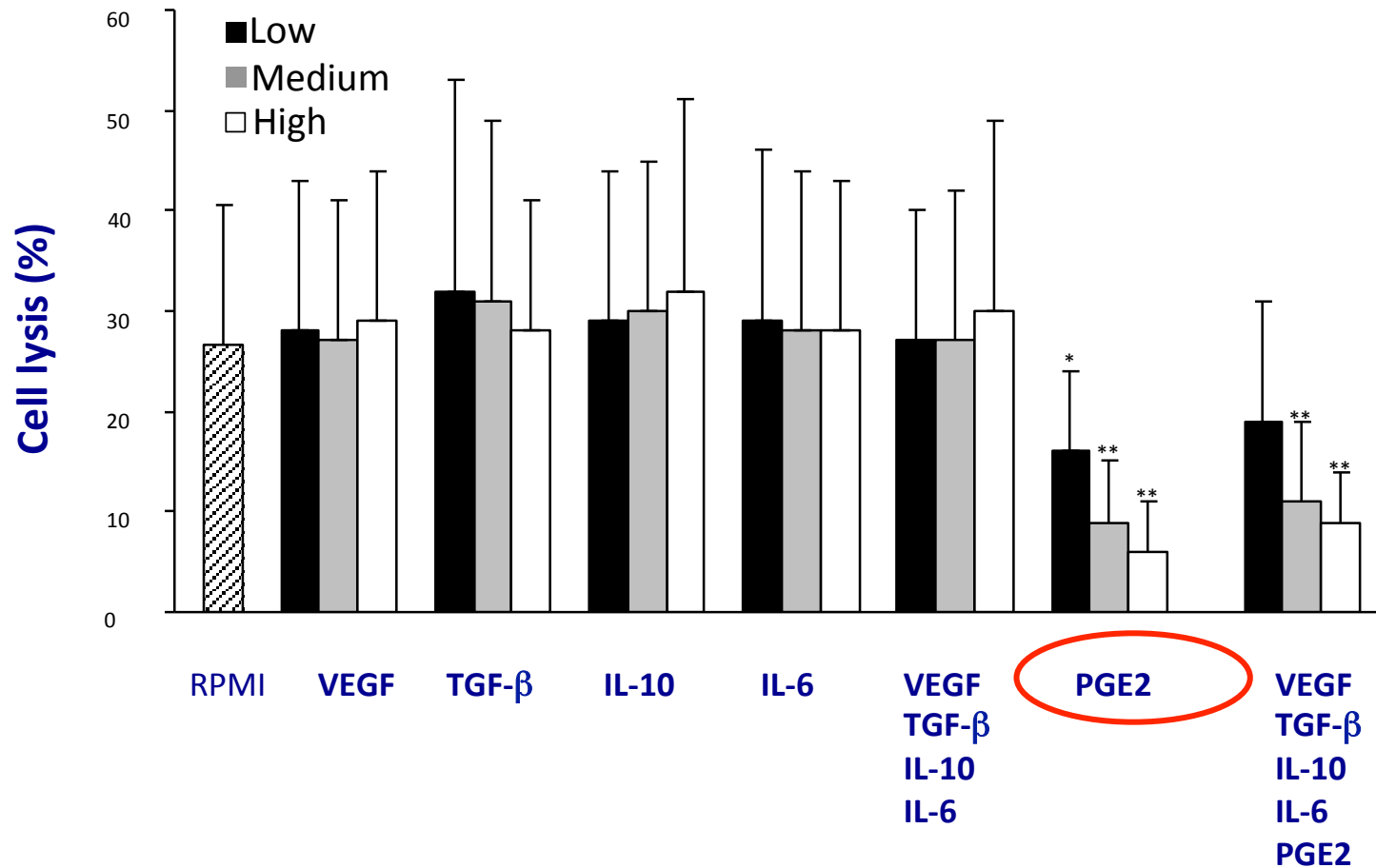
## L'ascite altère la capacité de lyse des cellules tumorales ovariennes par les T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2



# Les cytokines présentes dans ascite ...



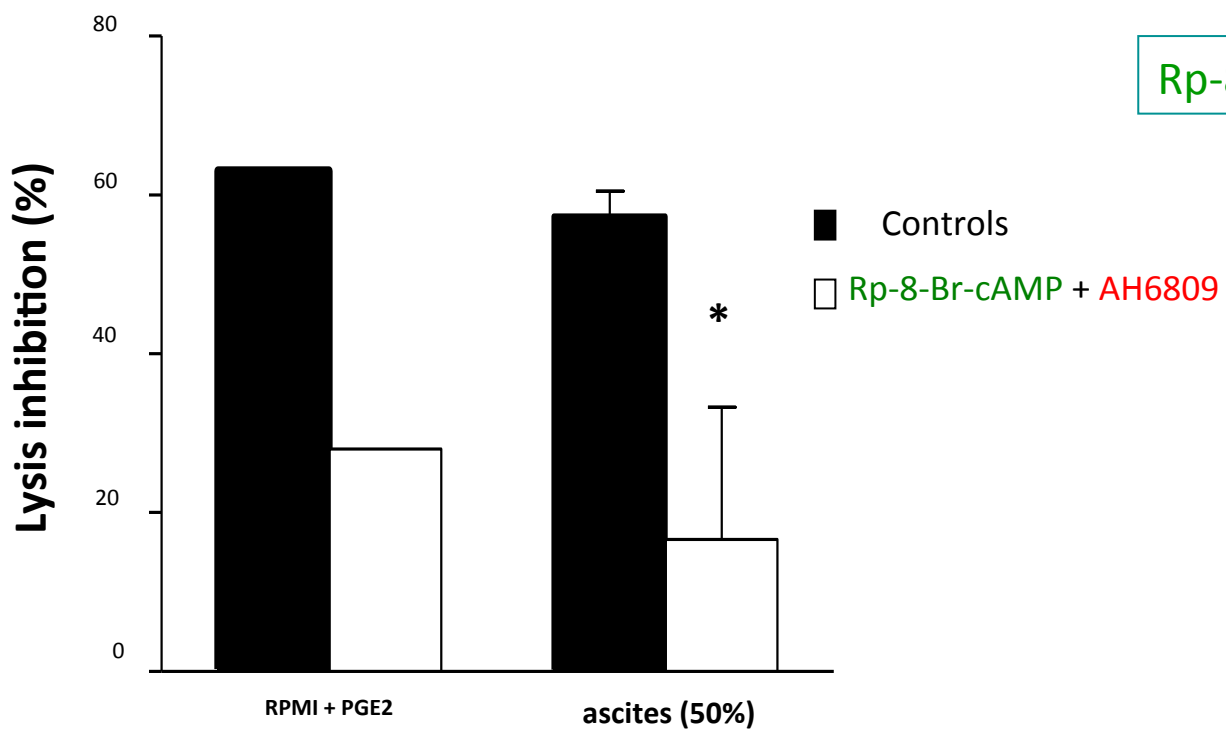
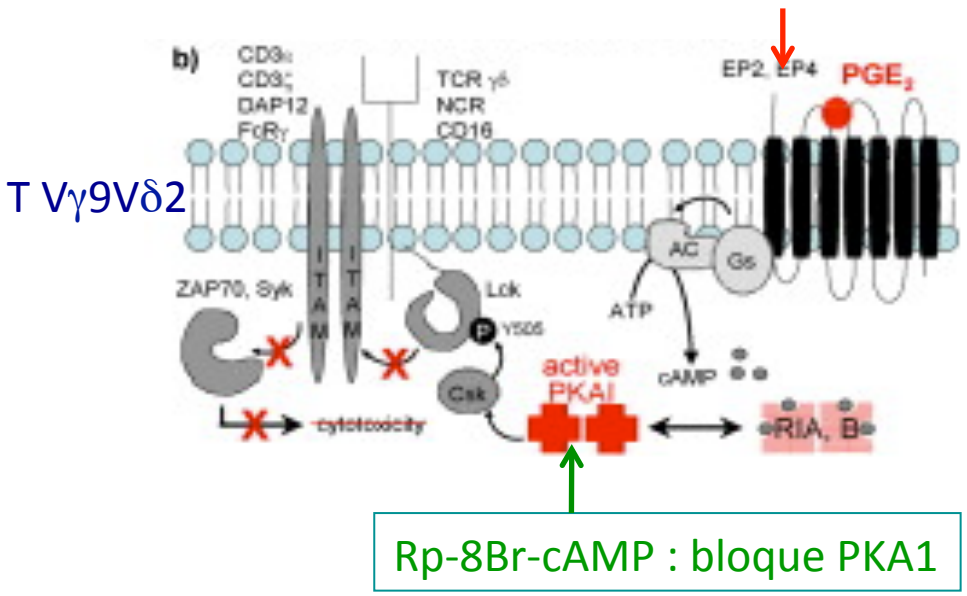
PGE2 est un puissant inhibiteur de la capacité de lyse des T V $\gamma$ 9V $\delta$ 2





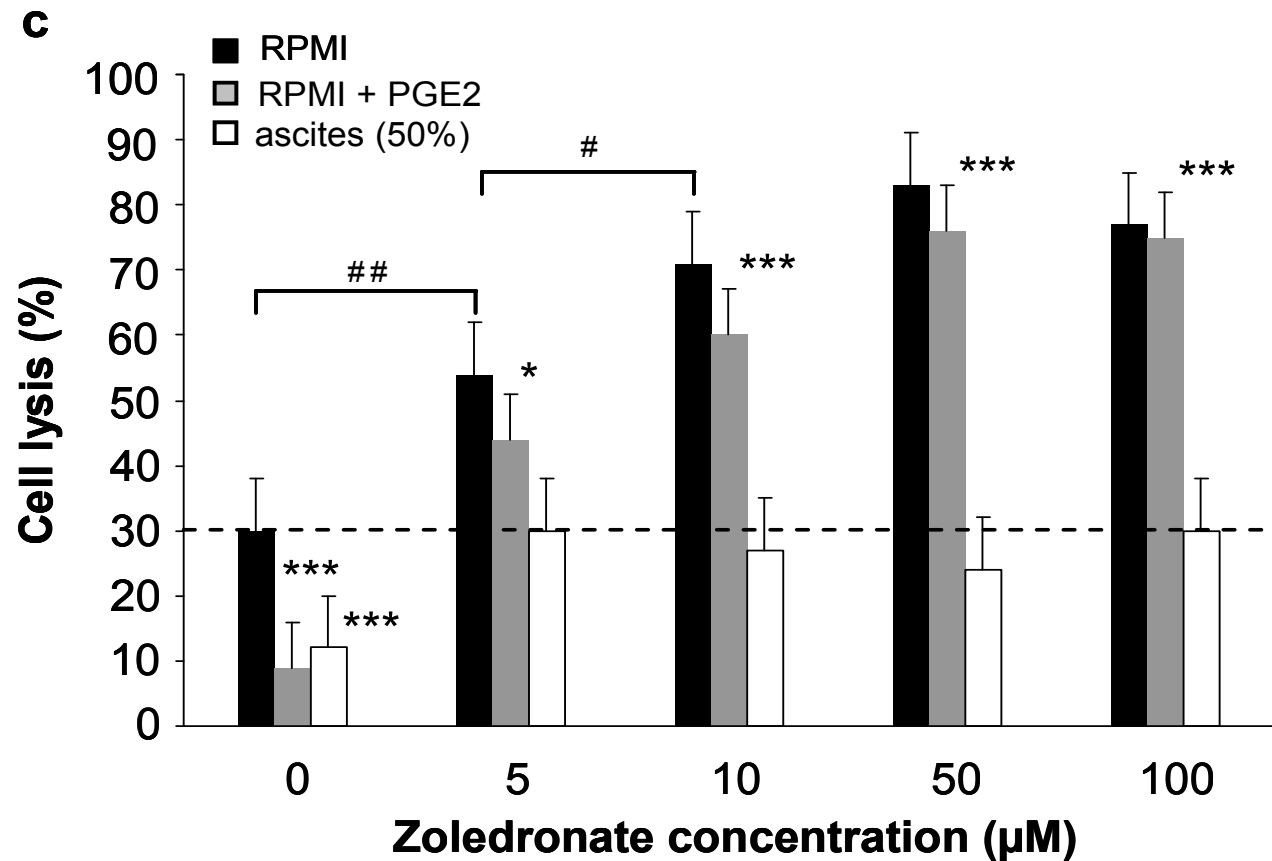
# PGE2 est impliquée dans l'inhibition induite par l'ascite

AH 6809 : bloquant d'EP1, EP2, EP3



# Un prétraitement des cellules de CEO par le zolédronate s'oppose à l'effet immunosuppresseur de PGE2 / de l'ascite

Capacité de lyse des TV $\gamma$ 9V $\delta$ 2



Zol amplifie le signal TCR

## Immunothérapie des CEO par ciblage des TV $\gamma$ 9V $\delta$ 2

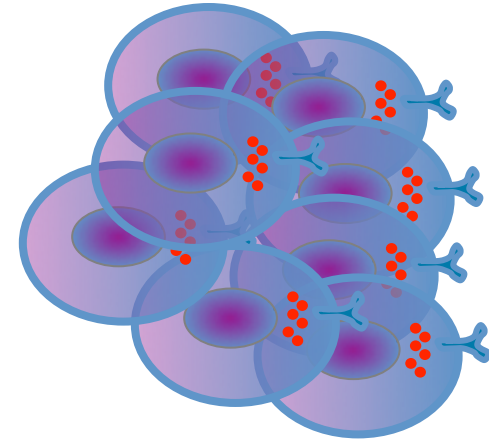
- prétraitement par Zolédronate (sensibiliser à la lyse)

  - ... au plus près de la tumeur ?

- combiné à inhibiteurs de PGE2 ?

  - Cox 1 ?

  - Cox 2 (coxibs) ?



Problème de l'immunosuppression des stades avancés :

  - faisabilité de l'amplification ?

  - critères d'inclusion ?