

Titre du projet: Recherche de la source et des cibles des cytokines pro-inflammatoires et de leur modulation par le lactate dans le cancer de l'ovaire.

Nom de l'encadrant : Alice BARBARIN (IR, Ph.D)

Adresse mail de l'encadrant : Alice.barbarin@inserm.fr

Equipe d'accueil:

IRMETIST - INSERM U1313-IRATI

Université de Poitiers - SFA -PBS- B36

1 rue Georges Bonnet - TSA 51106

86073 Poitiers cedex 9

Résumé du projet :

Le cancer de l'ovaire est un des cancers les plus fréquents chez la femme et reste de mauvais pronostic. Il est très probable que la compréhension du contexte immunologique du cancer de l'ovaire permettrait de sélectionner de façon plus satisfaisante les groupes de patientes susceptibles de tirer avantage de nouveaux traitements et en particulier l'immunothérapie.

Notre laboratoire a une expertise reconnue dans la biologie des lymphocytes TCR- $\alpha\beta$ innés, en particulier iNKT (pour « invariant Natural Killer ») et T CD8 innés que nous avons récemment contribué à caractériser chez l'humain. Cette population de cellules possède entre autres, des caractéristiques de cellules innées, comme la capacité de production d'IFN- γ après une stimulation par les couples de cytokines pro-inflammatoires IL-12+IL-18 ou IL-12+IL-33. Des résultats préliminaires nous ont permis d'observer la présence de lymphocytes T CD8 innés parmi les lymphocytes provenant de la tumeur, de la carcinose péritonéale ou d'ascite néoplasique de patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire. Chez les mêmes patientes, nos résultats mettent en évidence une production locale (c'est-à-dire dans la tumeur, la carcinose et/ou le péritoine inflammatoire) d'IL-33 et d'IL-12, mais pas d'IL-18 dont les concentrations sont en revanche élevées dans le plasma.

Le projet proposé vise à étudier la mise en jeu de l'axe IL-33/IL-12 dans le maintien de l'activation et des fonctions des cellules immunitaires dans l'infiltrat, y compris en présence de lactate, lequel est un constituant du microenvironnement tumoral ayant des fonctions immuno-régulatrices.

Les objectifs sont :

1) Identifier la source cellulaire de l'IL-33 et de l'IL-12 dans le cancer de l'ovaire, à partir de tumeurs cryo-congelées

2) Dans un modèle in vitro, comprendre l'influence du lactate sur les différentes populations cellulaires en particulier T innées, dans un contexte de stimulation pro-inflammatoire

Ce travail devrait nous permettre d'apporter des informations concernant l'axe effecteur IL-33/cellules immunitaires et de l'influence du lactate sur cet axe dans le cancer de l'ovaire, lequel pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique de ciblage immunitaire.

Techniques envisagées :

Marquage IHC/IF sur coupe de tumeurs, imagerie cellulaire, culture cellulaire, cytométrie en flux spectrale multiparamétrique.

Publications significatives de l'encadrant depuis 2019 (5 maximum)

- Decroos A, Meddour S, Demoy M, Piccirilli N, Rousselot P, Nicolini F, Ragot S, Gombert JM, Herbelin A, **Barbarin A**, and Cayssials E. The CML experience to elucidate the role of innate T-cells as effectors in the control of residual cancer cells and as potential targets for cancer therapy. Front. Immunol. 2024. 15:1473139. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1473139.

- Robin A, Mackowiak C, Bost R, Dujardin F, **Barbarin A**, Thierry A, Hauet T, Pellerin P, Gombert J-M, SALAME E, Herbelin A and Barbier L. Early activation and recruitment of invariant natural killer T cells during liver ischemia-reperfusion: the major role of the alarmin interleukin-33. *Front. Immunol.* 2023. DOI 10.3389/fimmu.2023.1099529.
- Daniel L, Tassery M, Lateur C, Thierry A, Herbelin A, Gombert JM and **Barbarin A**. Allotransplantation Is Associated With Exacerbation of CD8 T-Cell Senescence: The Particular Place of the Innate CD8 T-Cell Component. *Front. Immunol.* 2021. Jul 21;12:674016. doi: 10.3389/fimmu.2021.674016
- **Barbarin A**, Abdallah M, Lefèvre L, Piccirilli N, Cayssials E, Roy L, Gombert JM, Herbelin A. Innate T- $\alpha\beta$ lymphocytes as new immunological components of anti-tumoral "off-target" effects of the tyrosine kinase inhibitor dasatinib. *Sci Rep.* 2020 Feb 24;10(1):3245. doi: 10.1038/s41598-020-60195-z.
- Cayssials E, Jacomet F, Piccirilli N, Lefèvre L, Roy L, Guilhot F, Chomel JC, Leleu X, Gombert JM, Herbelin A and **Barbarin A**. Sustained treatment-free remission in chronic myeloid leukemia is associated with an increased frequency of innate CD8(+) T-cells. *Br J Haematol.* 2019. Jul;186(1):54-59. doi: 10.1111/bjh.15858.