



13<sup>èmes</sup> Journées Scientifiques

Du 13 au 15 octobre 2021

## Perspectives de l'axe 2



**cancéropôle**  
**Nord-Ouest**

Accélérer la recherche & l'innovation en cancérologie

F Jardin, U1245, Centre Henri Becquerel, Rouen

Centre international de Deauville

# Axe 2 : Biologie et clinique des hémopathies lymphoïdes matures

## Equipes de recherche/Services cliniques de l'axe 2

**Caen** : Département d'hématologie et laboratoire d'hématologie (CHU côte de Nacre) / INSERM U1245 (B Sola)

**Rouen** : Centre Henri Becquerel ; Département d'hématologie clinique et INSERM U1245 (F Jardin) / Unité - U1234 « Physiopathologie, Auto-immunité, Maladies Neuromusculaires et Thérapie Régénératrices. » (Pr Olivier Boyer)

**Amiens** : Département d'hématologie clinique (Pr JP Marolleau)  
EA 4666 « EA4666 - LNPC- Immunologie Therapie Cellulaire Hématologie Cancers

**Lille** : Département d'hématologie /service d'hématologie cellulaire CHU de Lille (Pr C Preudhomme, UMR-S 1172 ); Autres services hospitaliers (hôpitaux périphériques): Valenciennes, Lens

# Orientations stratégiques

→ **L'hémato-gériatrie des hémopathies lymphoïdes**, visant à caractériser les aspects phénotypiques et pronostiques des patients âgés (> 70 ans) atteints principalement de lymphomes ou de LLC.

→ **La caractérisation clinique et moléculaire d'entités rares** pour lesquelles certaines équipes du CNO ont une expertise reconnue : leucémie à tricholeucocytes, **maladie de Waldenstrom (Projet structurant SLP rares\***, lymphocytose binuclée, hémopathies bi-clonales) lymphomes réfractaires, leucémies à PDC, **Lymphomes primitifs du médiastin\*** etc...

→ **thématique « MRD » (Minimal Residual disease)**

Outils technologiques et bioinformatiques: (NGS, ddPCR) / développement et transfert de vidjil(LAL, LNH, LLC) / développement et transfert de la CMF(LAL, LAM, MM)

*Projet AO structurant autour de l'analyse des CNV dans les hémopathies (C Preudhomme)*

→ **Concept de dormance tumorale**

→ **Projet CART**

*\* Projets financés par le CNO*

# Formations

- Journées des internes DES d'hématologie / Journée du G4; 28-29 juin 2019 juin Le Touquet; en élaboration pour 2022
- 5th French International Symposium on CAR T Cells (CAR T Day) (Sept 2021, Lille)
- 2eme Journées CLIP2 (Abbeville) 19 novembre 2021

# Recherche clinique

## → PHRC régionaux

- Myélodysplasie et risque infectieux (CH Becquerel, Dr Stamatoullas); en cours
- Cyber-Lymph (CHU Caen, Dr Reboursière), phase 2 (terminé)
- Colites neutropéniques (CHU Amiens, Dr Lebon )
- Transfusion (CHU Caen, Dr Chantepie)
- Activité physique adaptée (APA) et autogreffe dans le myélome (CHU Amiens)

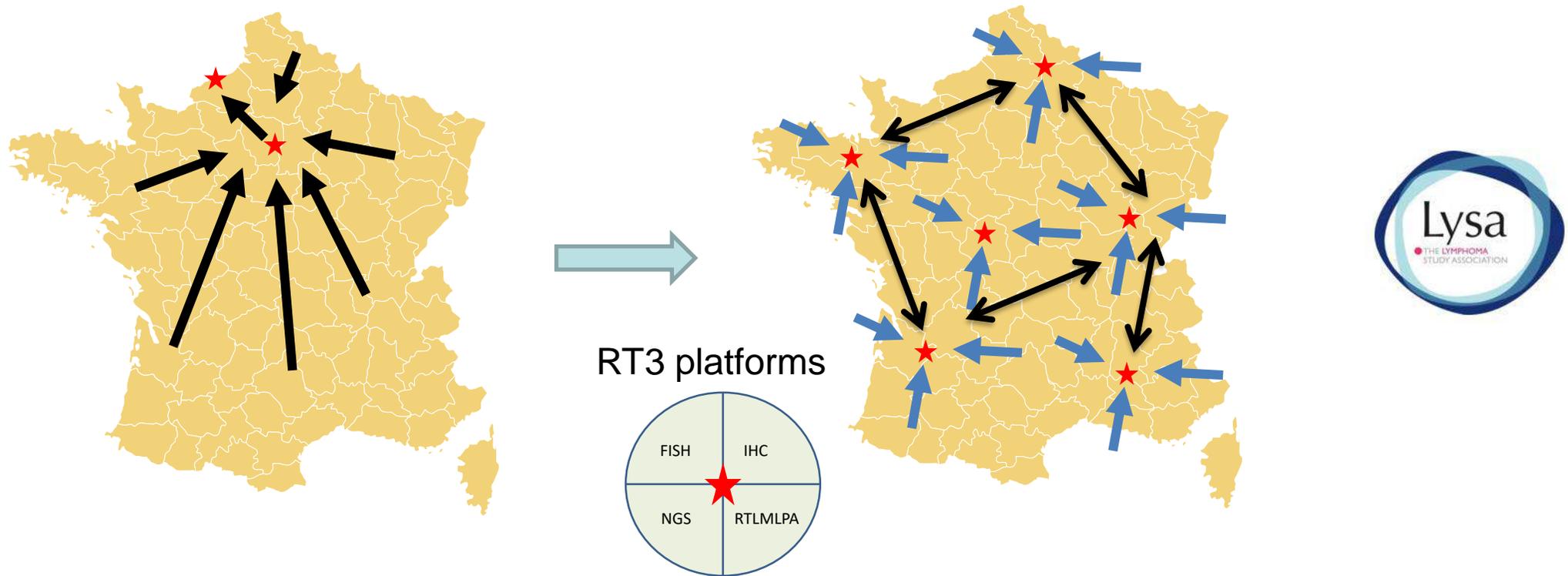
## → PHRC Nationaux

- SENIOR (PHRC National, CHB Rouen, LYSA) (JCO 2021, Oberic et al. )

# Etude RT3: (REAL TIME TAILORED THERAPY)

Caractérisation moléculaire en temps réel des lymphomes diffus à grandes cellules B

Real time Lymphoma biology network



201 patients inclus, 2 plateformes dans le CNO (Rouen/Lille)

# Valorisation

Du test diagnostic à la start-up



## — — PRÉSENTATION

### La société Genexpath

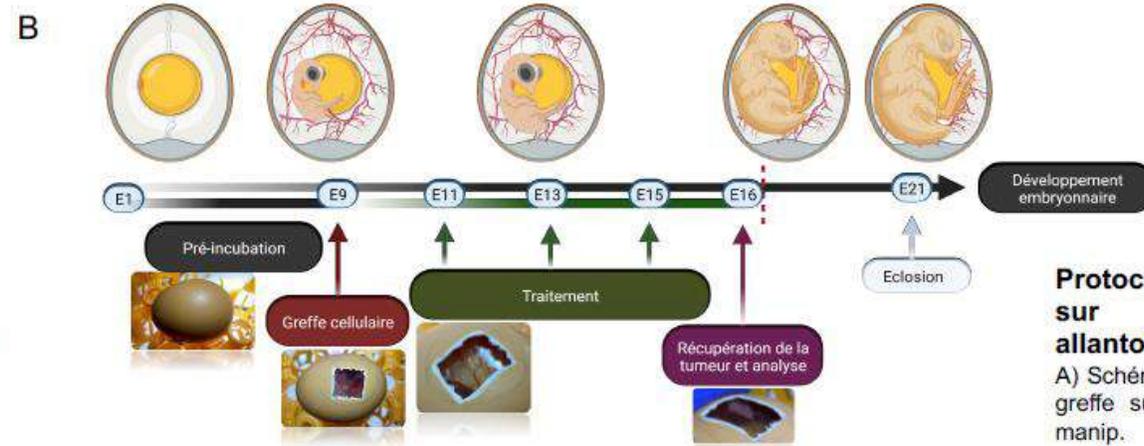
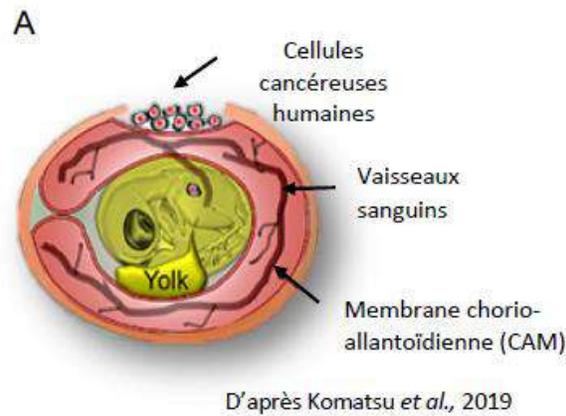
Basée à Rouen, Genexpath développe, produit et commercialise des kits d'analyse de cancers. Basés sur des technologies innovantes et brevetées, ces produits apportent aux praticiens et aux chercheurs une connaissance fine des caractéristiques des données collectées, sans achat de matériel supplémentaire.

Les produits proposés permettent un gain de temps, de fiabilité et une importante réduction des coûts pour les services d'anatomopathologie et de biologie moléculaire.

Genexpath est née de la volonté de mettre à disposition du plus grand nombre les travaux de recherche menés au Centre Henri Becquerel dans l'unité INSERM 1245 de Rouen. Ces travaux ont montré leur efficacité dans la caractérisation de plusieurs cancers dont les sarcomes et les lymphomes.

Une structure en place pour d'autres tests au sein du CNO

## Principe des xénogreffes de cellules tumorales sur membrane chorio-allantoïdienne d'embryon de poule (CAM)



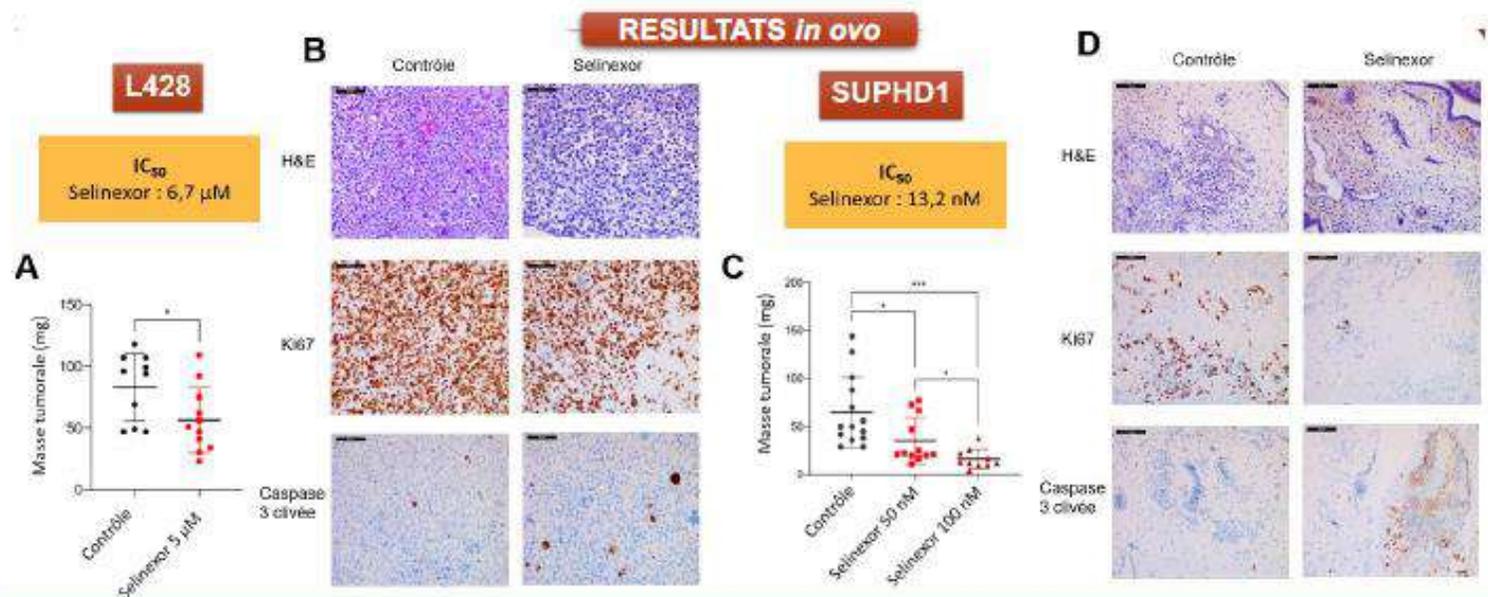
### Protocole de greffe de cHL sur membrane chorio-allantoïdienne de poulet.

A) Schéma théorique du principe de la greffe sur CAM. B) Protocole de la manip.

### Intérêt de l'utilisation du modèle CAM par rapport au modèle murin immunodéprimé classique :

- Doses de molécules facilement transposables entre les études *in vitro* et les études *in ovo*
- Utilisation de doses plus faibles molécules
- Moins de coûts pour le laboratoire (pas de frais d'entretien, de nourriture ou d'hébergement)
- Prix d'un œuf fécondé très inférieur à celui d'une souris
- Résultats observés en 7 jours après greffe contre 4 à 8 semaines chez la souris
- Répond à la règle des 3R (réduire, remplacer, raffiner) qui régit l'expérimentation sur les animaux de laboratoire (selon la directive européenne n°2010/63/UE, pas de contraintes éthiques particulières pour les embryons d'espèces ovipares)

# Greffe de lymphome classique de Hodgkin (cHL) et de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) type ABC et GC.



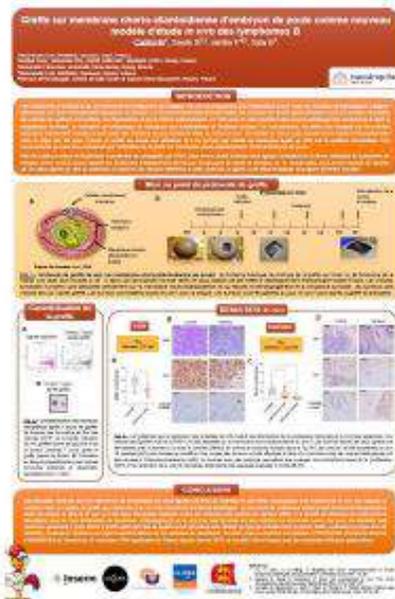
Les résultats obtenus *in ovo* sont similaires à ceux obtenus *in vitro*

## Plateforme de screening de nouvelles drogues

- Greffe de biopsies de patients et d'organoïdes dérivés de patients (en collaboration avec l'Institut Josep Carreras, Barcelone, Espagne (équipe de G. Roué))
- Analyse du remaniement de la CAM et de l'invasion de la tumeur par des cellules du système immunitaire

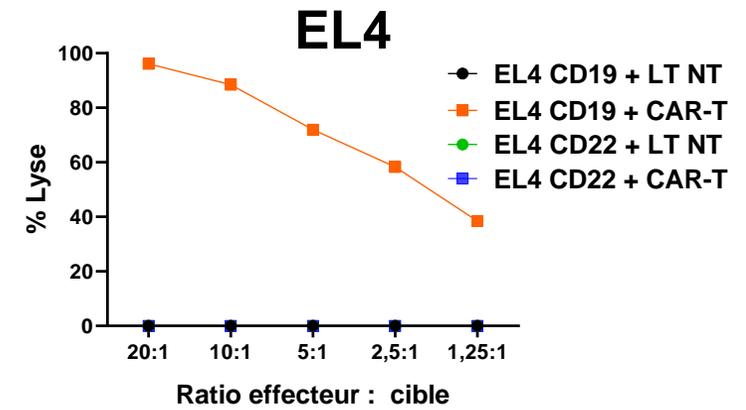
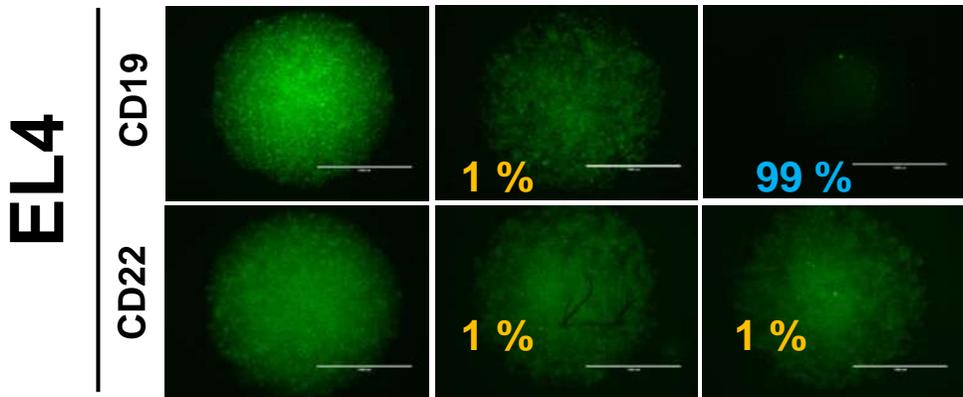
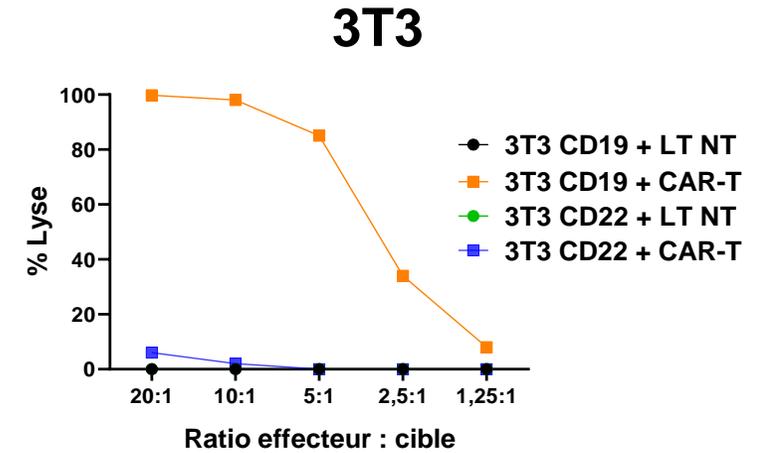
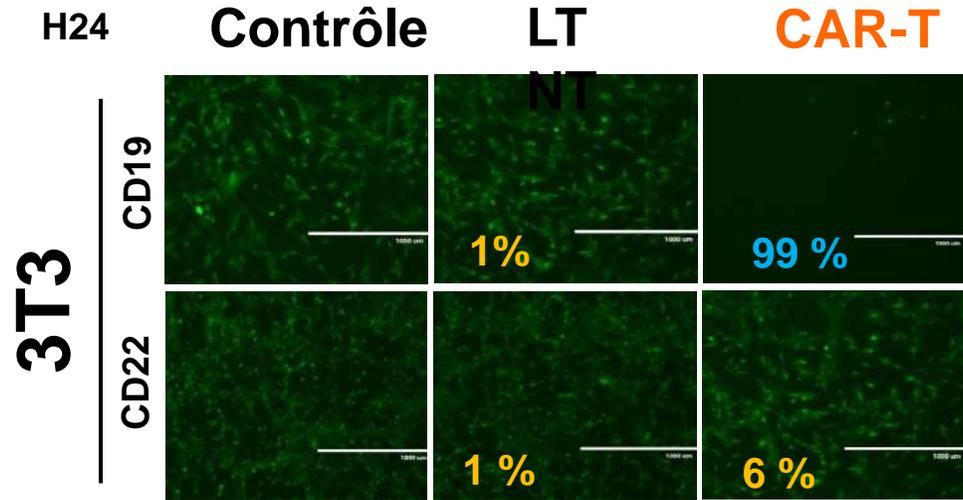


## Poster Mélody Caillot



# CAR-T cells produced in Rouen

E:T 20:1  
H24

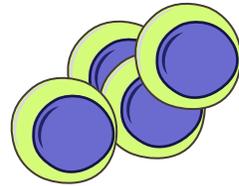


Production  
Prodigy

# Evaluating CAR T cells *in vivo* in a mouse model of leukemia



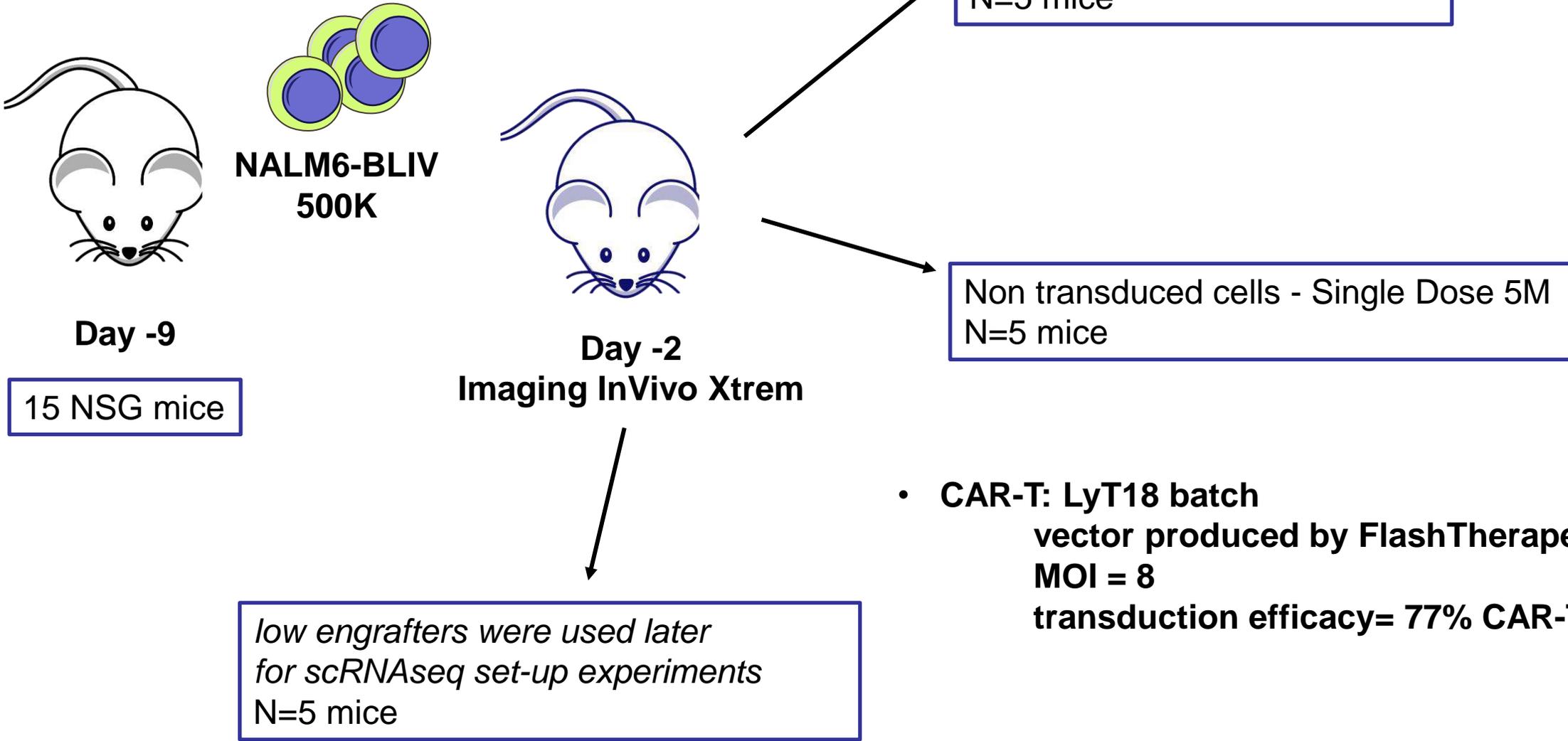
NSG



NALM6-BLIV

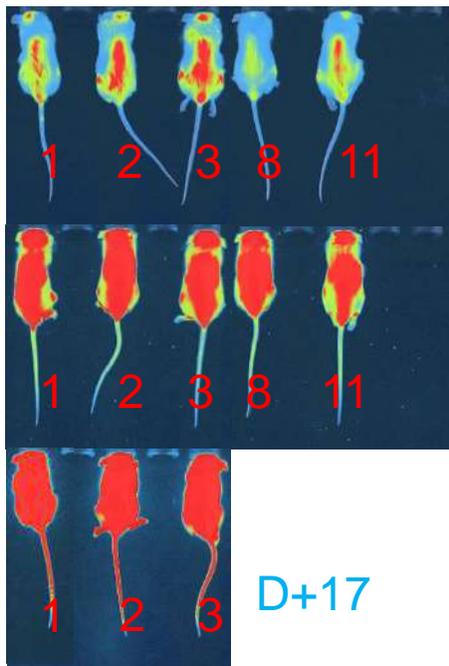


# Experiment outline



- **CAR-T: LyT18 batch**  
vector produced by FlashTherapeutics  
MOI = 8  
transduction efficacy= 77% CAR-T+

## NI group

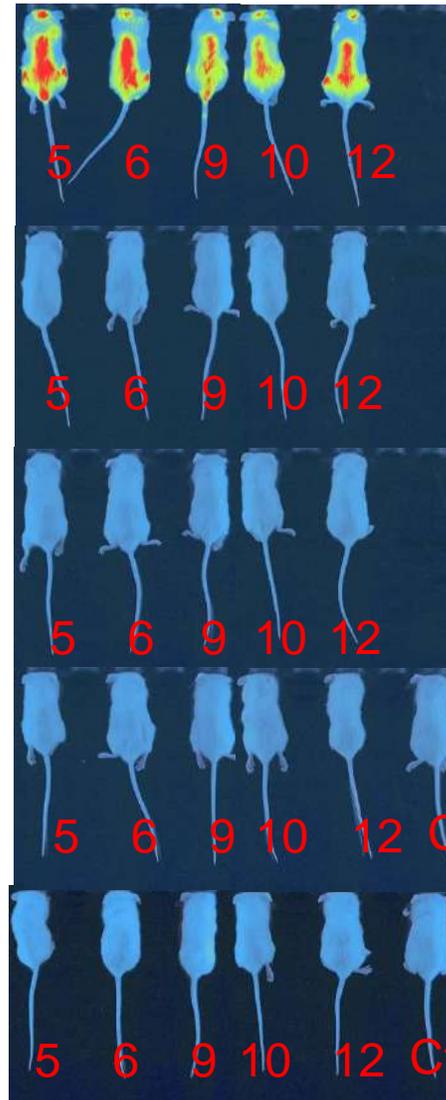


D+4

D+12

D+17

## CAR-T group



D+4

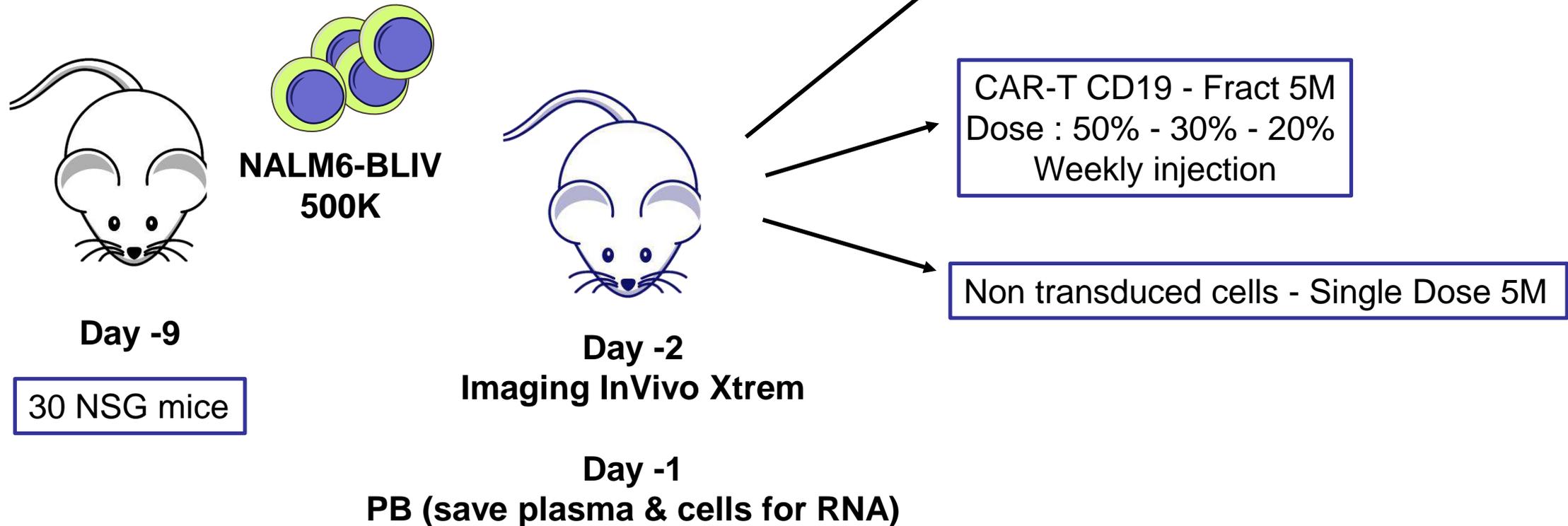
D+12

D+26

D+40

D+47

# Experiment outline

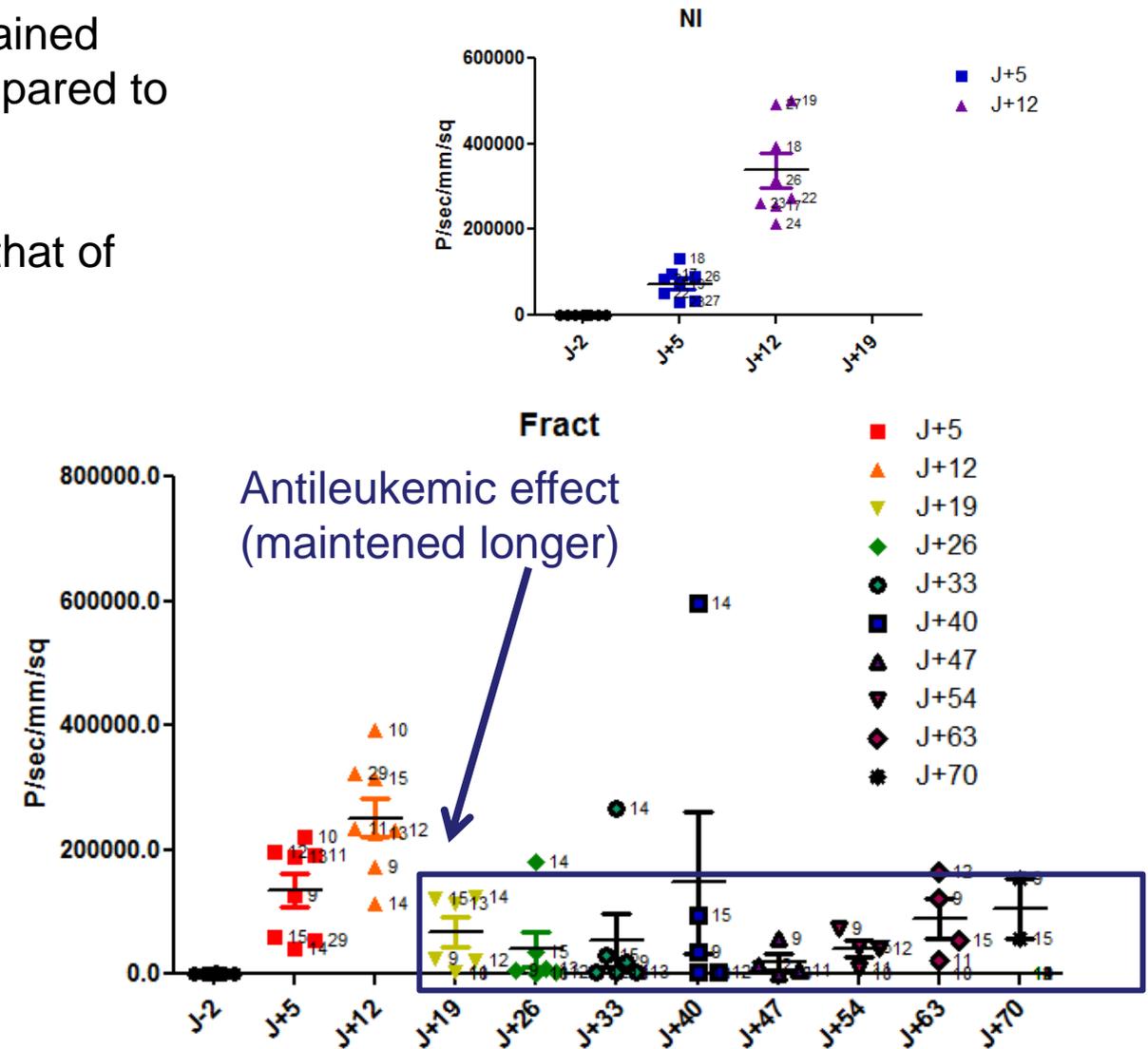
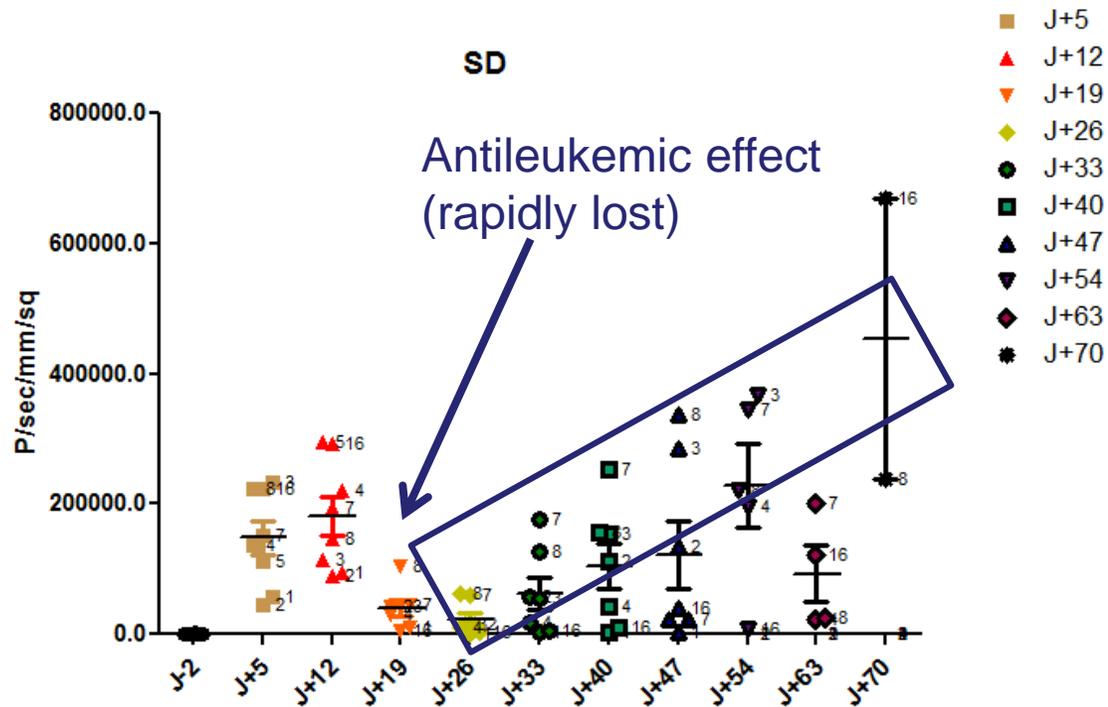


+5 extra mice - CART injection single dose  
Single Cell analysis (10X Genomics -  
Chromium)

- **Single dose using one of the fingerprinted CARTs**
- **Fractionnated dose using the three fingerprinted CARTs**
- **The same non transduced (NI) cells as control**
- **Specimens per groups 8 (regarding graft by BLI)**
- **Mice take Bactrim® on water (2mg/L / 0.4mg/L)**

# Comparison of SD versus Fract

- The antileukemic effect seems to be longer maintained (low luminescence) in the majority of mice as compared to Single dose
- But mice eventually die (GVHD++)
- Is it the antileukemic effect of the CD19 CART or that of GVHD?



## Conclusion Axe 2

- Thématiques « historiques » encore très actives
- Emergence de nouvelles thématiques et d'un savoir faire : CART, techniques de culture in ovo, nouvelles techniques de biologie moléculaire...
- Place importante de la valorisation
- Discussion concernant un nouveau responsable de l'axe et une nouvelle organisation