

## Habilitation à diriger les Recherches (HDR) \_ 2022 \_ Résumé

Nom: David Chiron

E-mail: [david.chiron@univ-nantes.fr](mailto:david.chiron@univ-nantes.fr)

### Travaux et Projets

J'ai obtenu mon doctorat en 2010 pour mes travaux sur les récepteurs Toll-like et la clonogénicité dans le myélome multiple à l'INSERM\_601 (*Dir. Dr. M. Bonneville*). Au cours de mon post-doctorat à New York à l'Université Cornell (*Lab. Prof. S. Chen-Kiang*), j'ai caractérisé les interactions moléculaires entre la signalisation BCR (« B-cell Receptor ») et le cycle cellulaire dans le lymphome à cellules du manteau (LCM). Notre étude mettait pour la première fois en évidence les mécanismes moléculaires (voies oncogéniques, mutations spécifiques) responsables de la résistance acquise aux inhibiteurs du BCR dans le LCM et posait les bases pour le développement de combinaisons thérapeutiques contrecarrant cette résistance.

Depuis 2014, je développe mon projet sur la résistance des hémopathies B matures en intégrant le rôle clé des écosystèmes tumoraux, au sein du CRCI<sup>2</sup>NA (*INSERM\_1307, Dir. Drs. Juin/Pellat*). J'ai rejoint le CNRS en 2016 (*CRCN, section 24*) et mes recherches actuelles portent sur l'intégration des interactions cellulaires (*immunitaires: lymphocytes-T, macrophages*) et des régulations moléculaires associées (*BCR, CD40, dialogues solubles*) dans les mécanismes de résistance tumorale.

Tout d'abord observé dans les tumeurs solides, le rôle central du microenvironnement a également été mis en évidence dans les hémopathies et notamment les lymphomes B. Plusieurs études fonctionnelles ont démontré que les lymphocytes B tumoraux influencent la formation d'un microenvironnement protecteur, qui en retour fournit des signaux protumoraux optimaux grâce à des interactions complexes de type cellulaire, soluble ou encore vésiculaire. Une meilleure compréhension du microenvironnement favorise désormais le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Contrairement aux anomalies intrinsèques aux cellules tumorales, le dialogue entre le LCM et son microenvironnement était, jusqu'à récemment, largement ignoré. Néanmoins, ces dernières années plusieurs études, incluant celles résultant de mes travaux, ont mis en évidence un dialogue dynamique au sein de la zone d'expansion primaire du LCM, les ganglions lymphatiques. Ainsi, nous avons démontré que les cellules de LCM sont capables de façonner leur microenvironnement, ce dernier étant nécessaire pour enclencher l'activation du cycle cellulaire ou encore des voies oncogéniques tel que NF $\kappa$ B ou le BCR. Les conséquences fonctionnelles de ce dialogue incluent l'inhibition de l'apoptose, à travers un déséquilibre de la famille Bcl-2, et la résistance aux traitements. Sur la base de nos études mécanistiques, nous avons démontré l'efficacité de combinaisons séquentielles ciblant la kinase BTK ou encore le CD20 pour contrecarrer la résistance microenvironnement-dépendante aux inhibiteurs de Bcl-2 dans le LCM.

Le transfert à la clinique de notre approche fondamentale intégrant le microenvironnement a participé au rationnel de l'essai clinique international de phase 1 OAsIs (*Prof. S. Le Gouill NCT#02558816*). Ce dernier a été conçu pour évaluer la faisabilité

d'un traitement séquentiel avec l'Ibrutinib (inhibiteur du BTK) et l'Obinutuzumab (anti-CD20), suivi du Venetoclax (inhibiteur de Bcl-2) chez des patients atteints de LCM au diagnostic ou à la rechute. Les résultats de cet essai sans « chimiothérapie » ont été récemment publiés et montrent que la combinaison a été bien tolérée et a permis un contrôle de la maladie, y compris des réponses complètes au niveau moléculaire chez des patients au diagnostic ou à la rechute avec des profils génétiques à haut risque (ex : TP53 muté).

Nos résultats ont donc confirmé la nécessité d'intégrer le microenvironnement dans la biologie du LCM et encouragent à poursuivre nos études dans la compréhension de la complexité des dialogues cellulaires et moléculaires au sein de l'écosystème tumoral. Dans la continuité de ces travaux, je poursuis mes activités visant à identifier et à cibler les vulnérabilités (talon d'Achille) résultant de la dépendance des hémopathies B mature à leur écosystème tumoral. Plus précisément, mes efforts se concentrent à présent sur les principales voies moléculaires impliquées dans la résistance dépendante du microenvironnement à travers la modulation de la famille Bcl-2 ainsi que sur l'utilisation de nouvelles technologies pour caractériser la nature du microenvironnement du LCM *in situ*. Ces dernières incluent des technologies à haut débit ((single-cell)RNA-seq, IHC multispectrale) et des modèles de coculture de cellules primaires permettant la compréhension fonctionnelle des régulations et le développement de nouvelles stratégies de ciblage thérapeutiques.

Je suis co-auteur de 35 publications dans des journaux internationaux à comité de lecture, dont 17 en tant que premier ou dernier auteur.

**Mots-clés** : Hémopathies B mature, microenvironnement immunitaire, BCR

### Synthèse des encadrements et publications

Thèses co-encadrées : 2

Encadrement Master 2 Recherche : 5

Cinq publications les plus représentatives de mon activité actuelle :

- **Chiron D**, Di Liberto M, Martin P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. **Cancer discovery**. 2014.
- **Chiron D**, Bellanger C, Papin A, et al. Rational targeted therapies to overcome microenvironment-dependent expansion of mantle cell lymphoma. **Blood**, The Journal of the American Society of Hematology. 2016.
- Tessoulin B, Papin A, ..., and **Chiron D**. BCL2-family dysregulation in B-cell malignancies: from gene expression regulation to a targeted therapy biomarker. **Frontiers in oncology**. 2019.
- Papin A, Tessoulin B, ... and **Chiron D**. CSF1R and BTK inhibitions as novel strategies to disrupt the dialog between mantle cell lymphoma and macrophages. **Leukemia**. 2019.
- Decombis S, Papin A, ... and **Chiron D**. The IL32/BAFF Axis Supports Prosurvival Dialog in the Lymphoma Ecosystem and Is Disrupted By NIK Inhibition. **Haematologica** 2022.