

Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B
intra-tumoraux ?

Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B intra-tumoraux ?



Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B intra-tumoraux ?

Doctorat de physique
- Y. Ikhlef et B.
Estienne., Paris
4 pub. 1^{er} auteur.



Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B intra-tumoraux ?

Doctorat de physique
– Y. Ikhlef et B.
Estienne., Paris
4 pub. 1^{er} auteur.

Post-Doctorat
– A. Walczak et
T. Mora, Paris
*Statistiques du
répertoire
immunitaire*
6 pub., 2 1^{er} aut.

2011



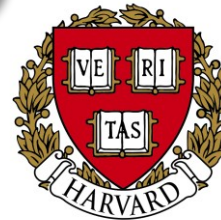
2015



2018



2020



2025



Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B intra-tumoraux ?

Doctorat de physique
– Y. Ikhlef et B.
Estienne., Paris
4 pub. 1^{er} auteur.

Post-Doctorat
– A. Walczak et
T. Mora, Paris
*Statistiques du
répertoire
immunitaire*
6 pub., 2 1^{er} aut.

Post-Doctorat
– M. Desai,
Boston
*Paysage d'affinités
de protéines*
5 pub., 2 1^{er} aut.

2011



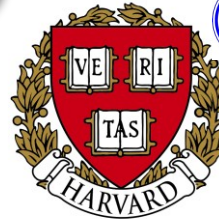
2015



2018



2020



2025



Paysage d'affinité des récepteur des lymphocytes B intra-tumoraux

THOMAS DUPIC



Quels antigènes visent les lymphocytes B intra-tumoraux ?

Doctorat de physique
– Y. Ikhlef et B. Estienne., Paris
4 pub. 1^{er} auteur.

Post-Doctorat
– A. Walczak et T. Mora, Paris
Statistiques du répertoire immunitaire
6 pub., 2 1^{er} aut.

Post-Doctorat
– M. Desai, Boston
Paysage d'affinités de protéines
5 pub., 2 1^{er} aut.

Chef d'Équipe au CIML, Marseille
Affinités au sein du répertoire immunitaire

Équipe hybride expérimentale et computationnelle

2011



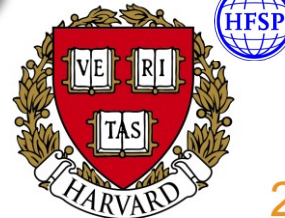
2015



2018



2020

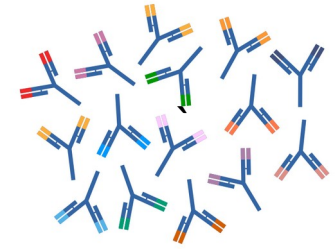


2025

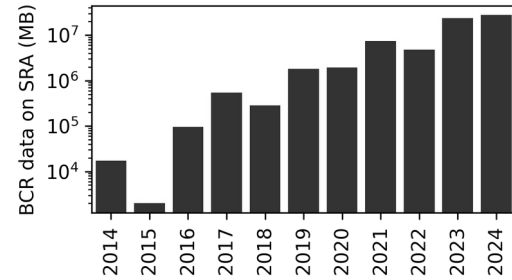


Répertoires immunitaires

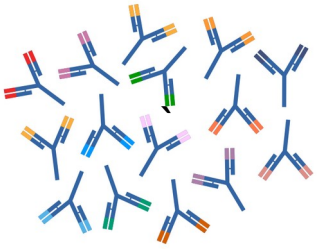
Répertoires immunitaires



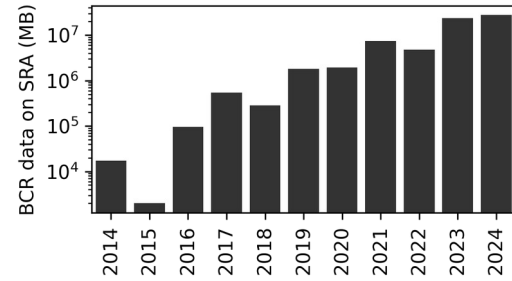
Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. **Facile d'accès mais complexe à interpréter.**



Répertoires immunitaires

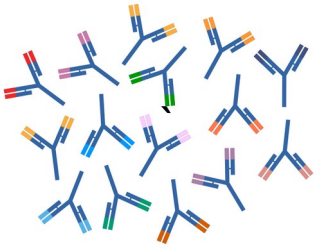


Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. **Facile d'accès mais complexe à interpréter.**

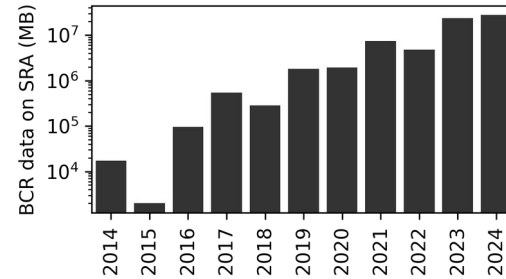


1. Dupic et al., PLOS Comp. Bio (2019)
 2. Sethna et al., PLOS Comp. Bio (2020)
 3. Dupic et al., PLOS Gen. (2021)
 4. Gueguen et al., Sci. Immunol. (2021)
 5. Spisak et al., eLife (2024)
 6. Abbate et al., PNAS (2024)
- + Encadrement de 3 étudiant·e·s

Répertoires immunitaires



Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. **Facile d'accès mais complexe à interpréter.**

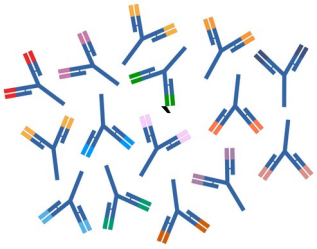


$$P(\text{Y}) = \dots$$

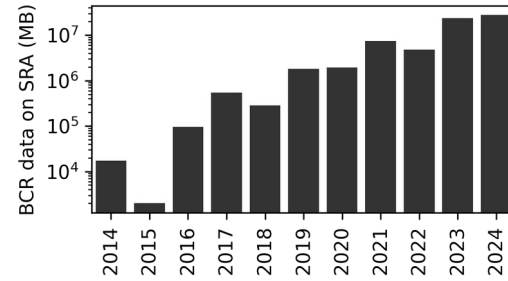
Modèles statistiques, **formation¹** & **sélection²** des récepteurs.

1. Dupic et al., PLOS Comp. Bio (2019)
 2. Sethna et al., PLOS Comp. Bio (2020)
 3. Dupic et al., PLOS Gen. (2021)
 4. Gueguen et al., Sci. Immunol. (2021)
 5. Spisak et al., eLife (2024)
 6. Abbate et al., PNAS (2024)
- + Encadrement de 3 étudiant·e·s

Répertoires immunitaires



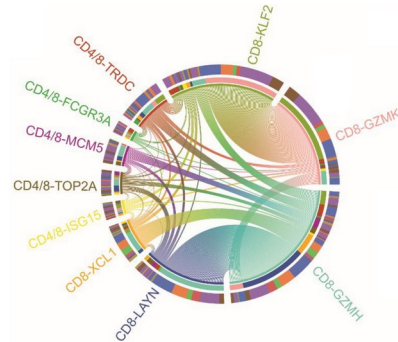
Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. Facile d'accès mais complexe à interpréter.



$$P(\text{Y}) = \dots$$

Modèles statistiques, **formation**¹ & **sélection**² des récepteurs.

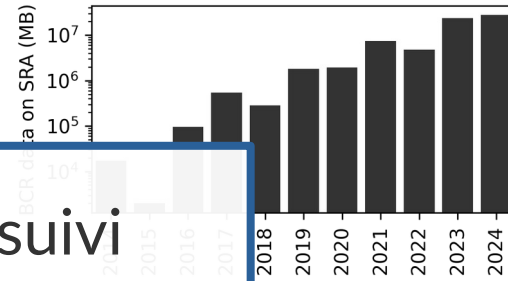
Suivi des lymphocytes T infiltrant la tumeur⁴



1. Dupic et al., PLOS Comp. Bio (2019)
 2. Sethna et al., PLOS Comp. Bio (2020)
 3. Dupic et al., PLOS Gen. (2021)
 4. Gueguen et al., Sci. Immunol. (2021)
 5. Spisak et al., eLife (2024)
 6. Abbate et al., PNAS (2024)
- + Encadrement de 3 étudiant·e·s

Répertoires immunitaires

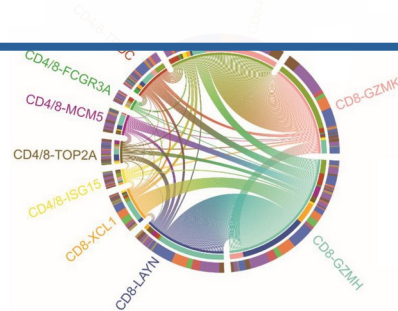
Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. Facile d'accès mais



Récepteur « code-barre » : suivi clonal et diversité

$$P(\text{Y}) = \dots$$

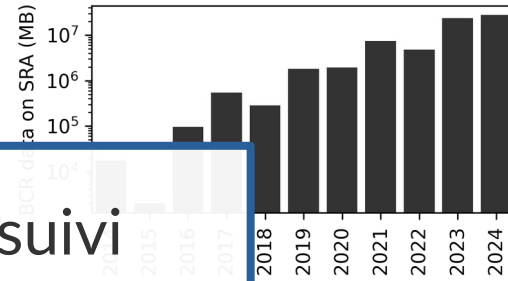
Suivi des lymphocytes T infiltrant la tumeur⁴



1. Dupic et al., PLOS Comp. Bio (2019)
 2. Sethna et al., PLOS Comp. Bio (2020)
 3. Dupic et al., PLOS Gen. (2021)
 4. Gueguen et al., Sci. Immunol. (2021)
 5. Spisak et al., eLife (2024)
 6. Abbate et al., PNAS (2024)
- + Encadrement de 3 étudiant·e·s

Répertoires immunitaires

Le répertoire immunitaire : mémoire des réponses passées. Facile d'accès mais



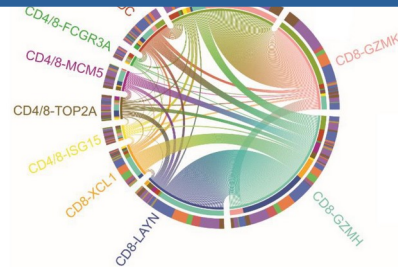
Récepteur « code-barre » : suivi clonal et diversité

$P(\text{Y})$

Les méthodes actuelles n'intègrent pas les propriétés fonctionnelles du récepteur



Suivi des lymphocytes T infiltrant la tumeur⁴



1. Dupic et al., PLC (2019)
 2. Sethna et al., PL (2020)
 3. Dupic et al., PLOS Gen. (2021)
 4. Gueguen et al., Sci. Immunol. (2021)
 5. Spisak et al., eLife (2024)
 6. Abbate et al., PNAS (2024)
- + Encadrement de 3 étudiant·e·s

Au-delà des code-barres : mesurer les interactions entre protéines en haut-débit

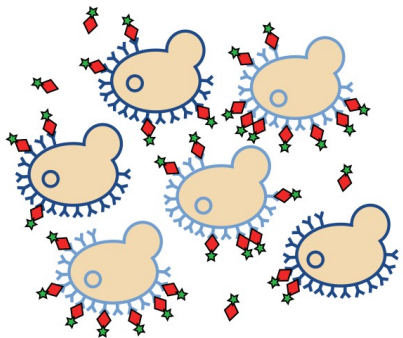
Tite-Seq, méthode haut-débit et quantitative, 100'000 protéines contre un ligand.

1. Moulana*, Dupic* et al., Nat. Comm. (2022)
 2. Moulana*, Dupic* et al., eLife (2023)
 3. Phillips et al., eLife (2021)
 4. Phillips et al., eLife (2023)
 5. Moulana et al., Trends Immunol. (2023)
- + Encadrement de 5 étudiant·e·s.



Au-delà des code-barres : mesurer les interactions entre protéines en haut-débit

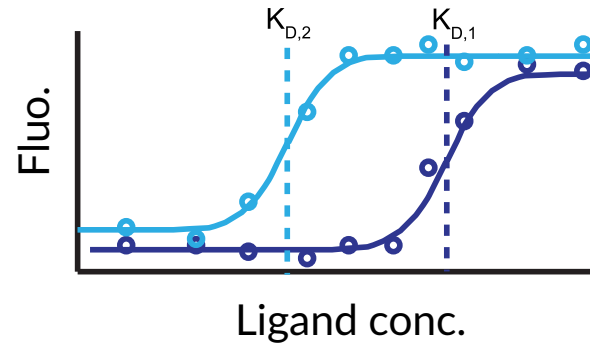
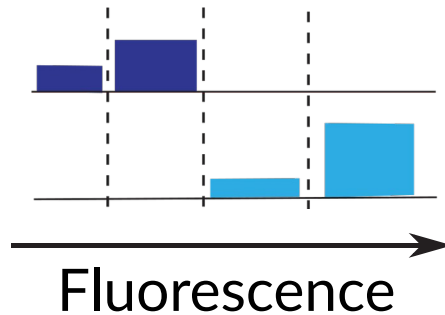
Tite-Seq, méthode haut-débit et quantitative, 100'000 protéines contre un ligand.



Expression à la surface de la levure



Tri des cellules, séquençage & statistiques



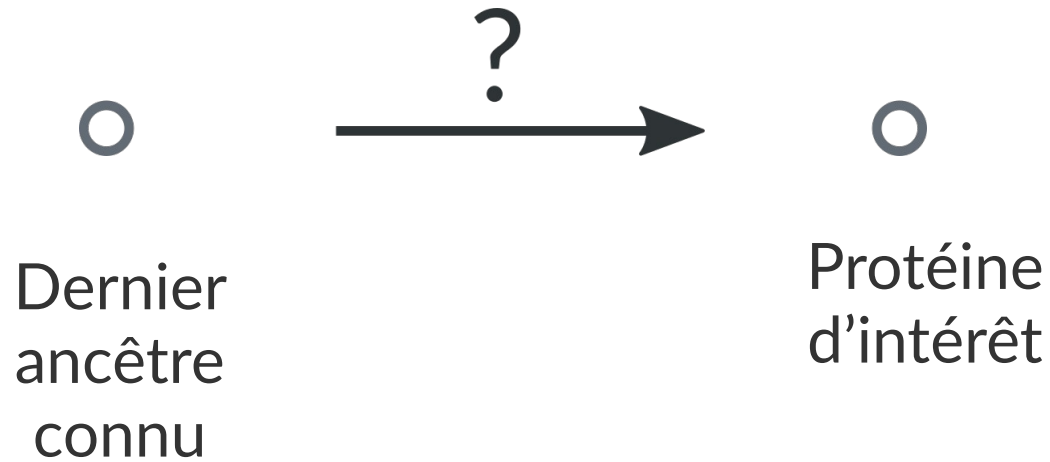
1. Moulana*, Dupic* et al., Nat. Comm. (2022)
 2. Moulana*, Dupic* et al., eLife (2023)
 3. Phillips et al., eLife (2021)
 4. Phillips et al., eLife (2023)
 5. Moulana et al., Trends Immunol. (2023)
- + Encadrement de 5 étudiant·e·s.



Paléontologie des protéines



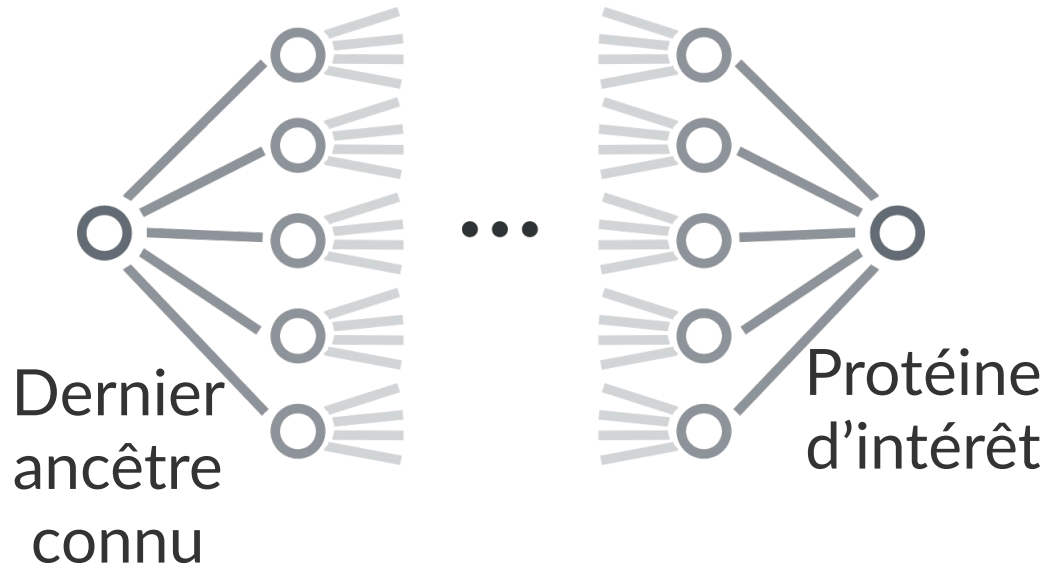
Paléontologie des protéines



Comprendre l'évolution **des protéines** sans arbre phylogénétique.



Paléontologie des protéines



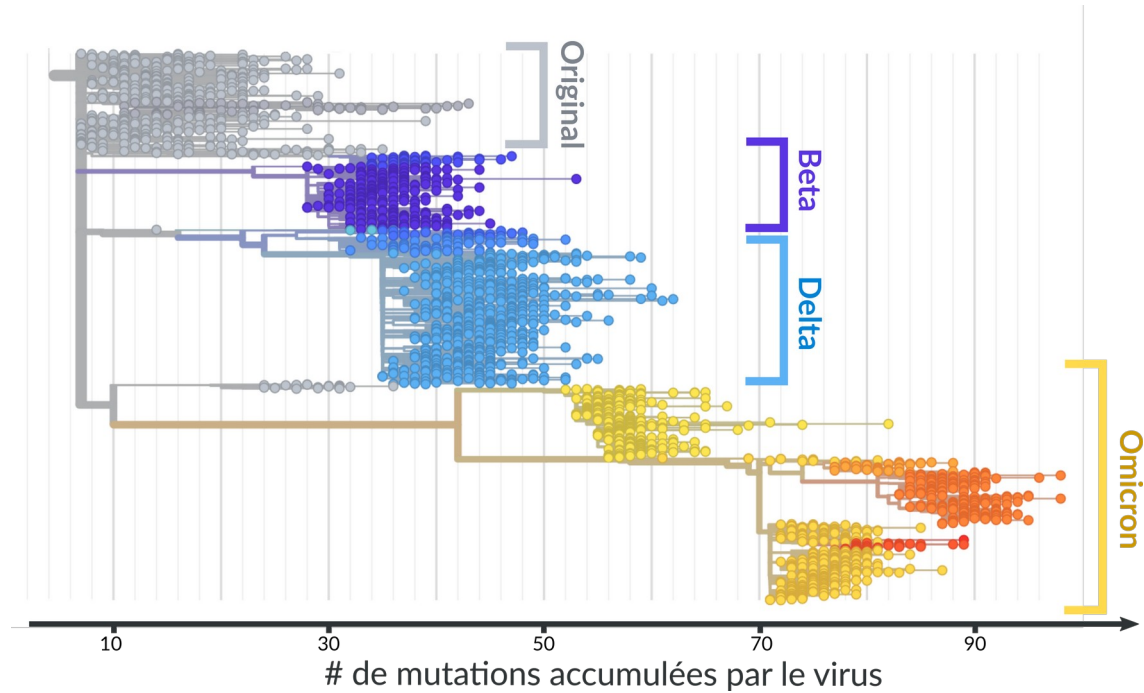
Comprendre l'évolution **des protéines** sans arbre phylogénétique.

Stratégie **combinatoire** : reconstruire tous les intermédiaires pour mesurer leurs affinités.



Paléontologie des protéines

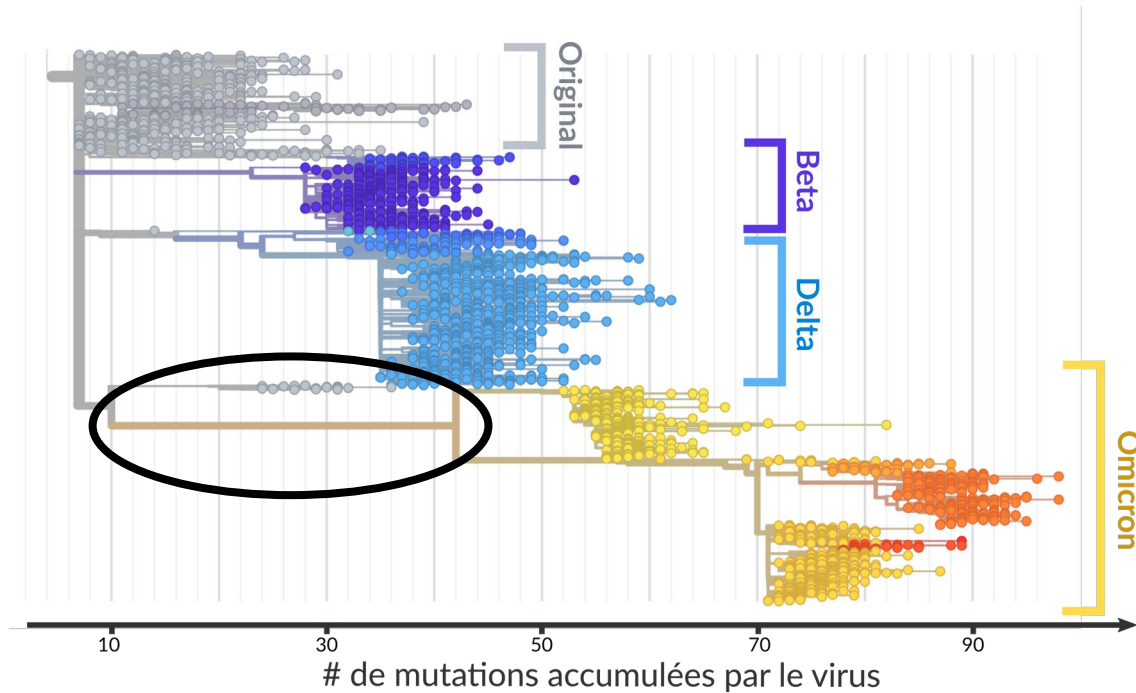
1. Apparition du variant Omicron du SARS-CoV-2



Paléontologie des protéines

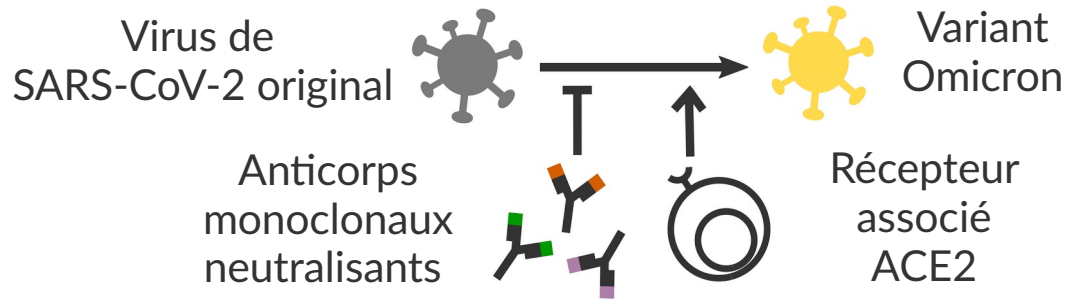
1. Apparition du variant Omicron du SARS-CoV-2

Saut évolutif du variant



Paléontologie des protéines

1. Apparition du variant Omicron du SARS-CoV-2



Saut évolutif du variant

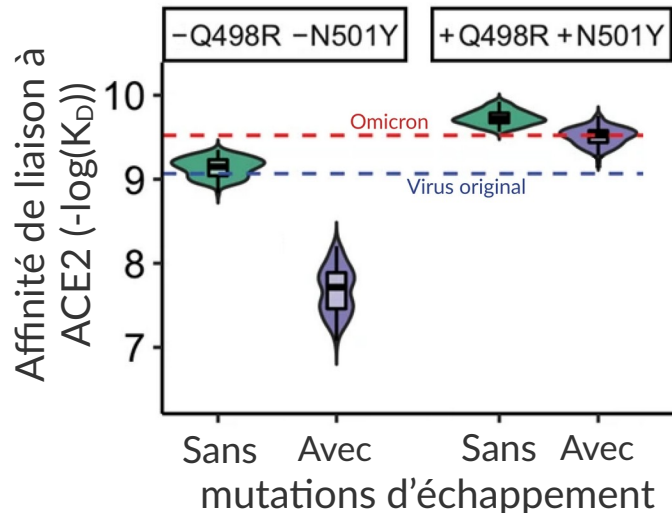
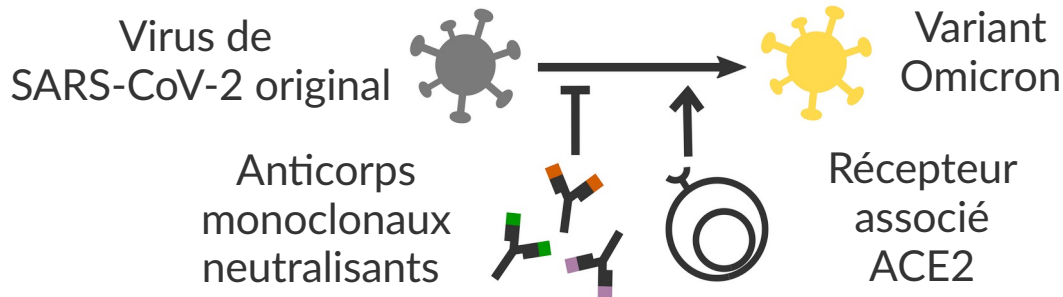
Mesure d'affinité de 32 768 variants de la protéine spike^{1,2}.

1. Moulana*, Duplic* et al., Nat. Comm. (2022)

2. Moulana*, Duplic* et al., eLife (2023)

Paléontologie des protéines

1. Apparition du variant Omicron du SARS-CoV-2



Saut évolutif du variant

Mesure d'affinité de 32 768 variants de la protéine spike^{1,2}.

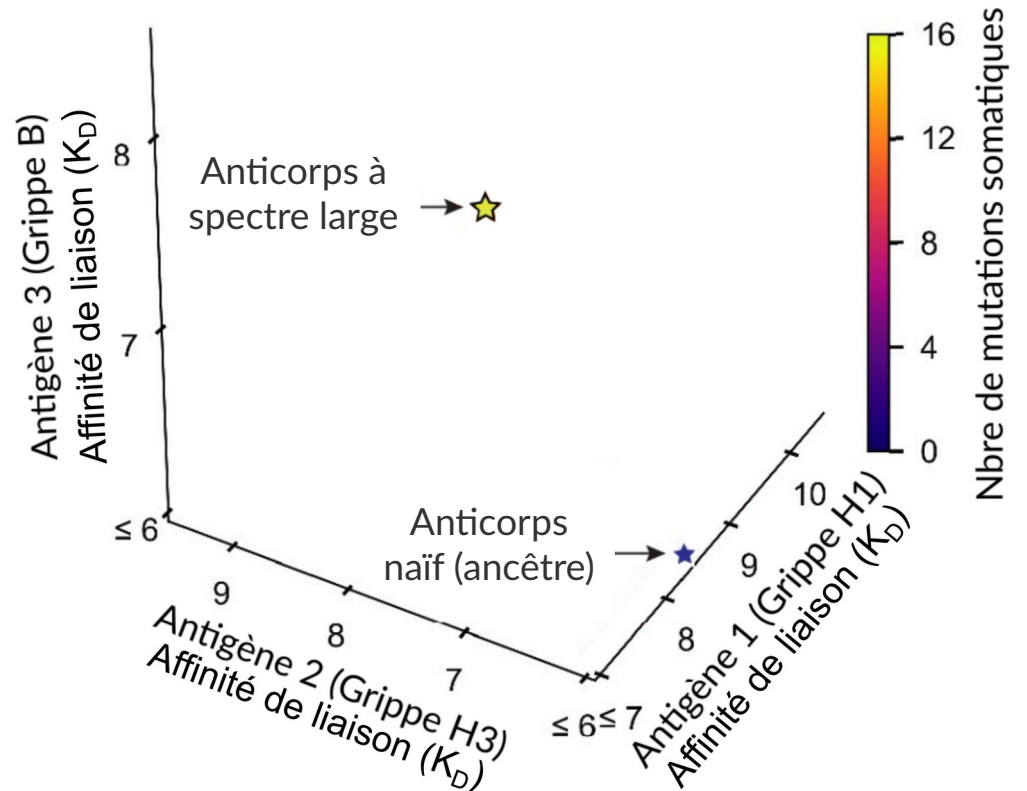
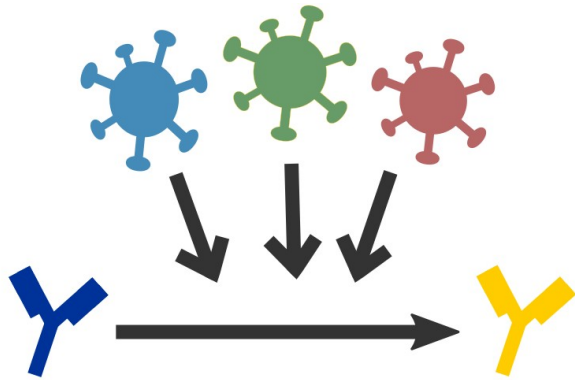
Deux mutations, neutres originellement, annulent l'effet négatif des mutations d'échappement aux anticorps.

1. Moulana*, Duplic* et al., Nat. Comm. (2022)

2. Moulana*, Duplic* et al., eLife (2023)

Paléontologie des protéines

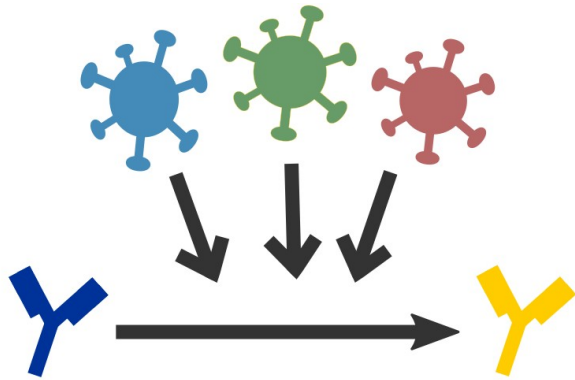
2. Évolution d'anticorps à spectre large



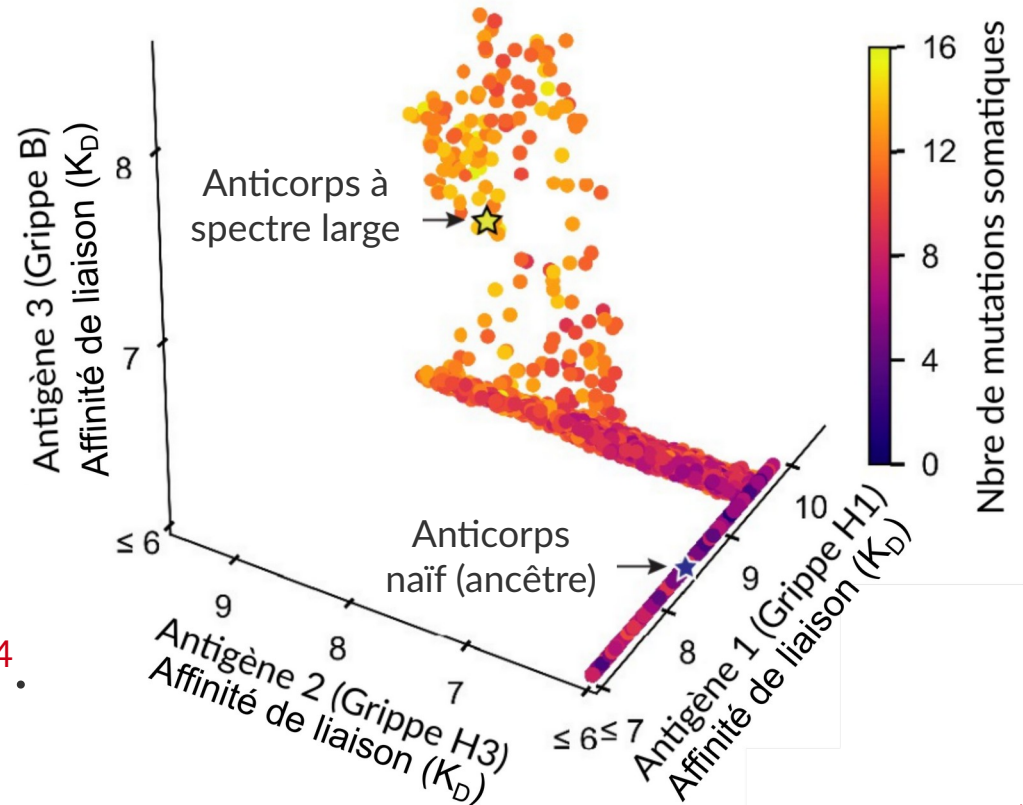
3. Phillips, ..., Dupic, et al., eLife (2021)
4. Phillips, ..., Dupic et al., eLife (2023)

Paléontologie des protéines

2. Évolution d'anticorps à spectre large



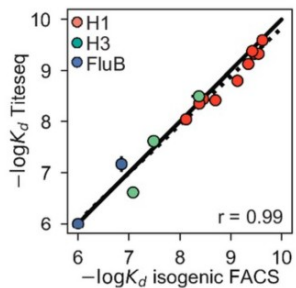
Évolution séquentielle et hiérarchique d'anticorps à spectre large contre la grippe^{3,4}.



3. Phillips, ..., Dupic, et al., eLife (2021)
4. Phillips, ..., Dupic et al., eLife (2023)

Mesurer l'affinité à l'échelle du répertoire

Tite-Seq est précise, mature et abordable. 5 cts / séquence

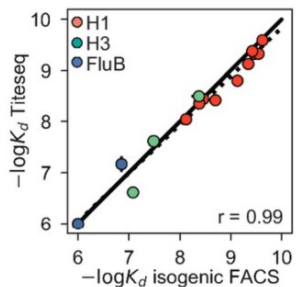


Précision
comparable aux
méthodes bas-
débit

Starr et al., Nature, 2021
Greaney et al., Cell Host & Microbes, 2023

Mesurer l'affinité à l'échelle du répertoire

Tite-Seq est précise, mature et abordable. 5 cts / séquence



Précision comparable aux méthodes bas-débit

Starr et al., Nature, 2021
Greaney et al., Cell Host & Microbes, 2023

Tite-Seq × répertoire :



Répertoires séquencés



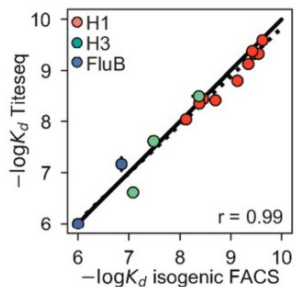
Sélectionner des anticorps d'intérêt



Mesurer l'affinité via Tite-Seq

Mesurer l'affinité à l'échelle du répertoire

Tite-Seq est précise, mature et abordable. 5 cts / séquence



Précision comparable aux méthodes bas-débit

Starr et al., Nature, 2021
Greaney et al., Cell Host & Microbes, 2023

Tite-Seq × répertoire :



Répertoires séquencés



Sélectionner des anticorps d'intérêt



Mesurer l'affinité via Tite-Seq

Deux projets en cours sur la réponse du répertoire à la vaccination contre SARS-CoV-2

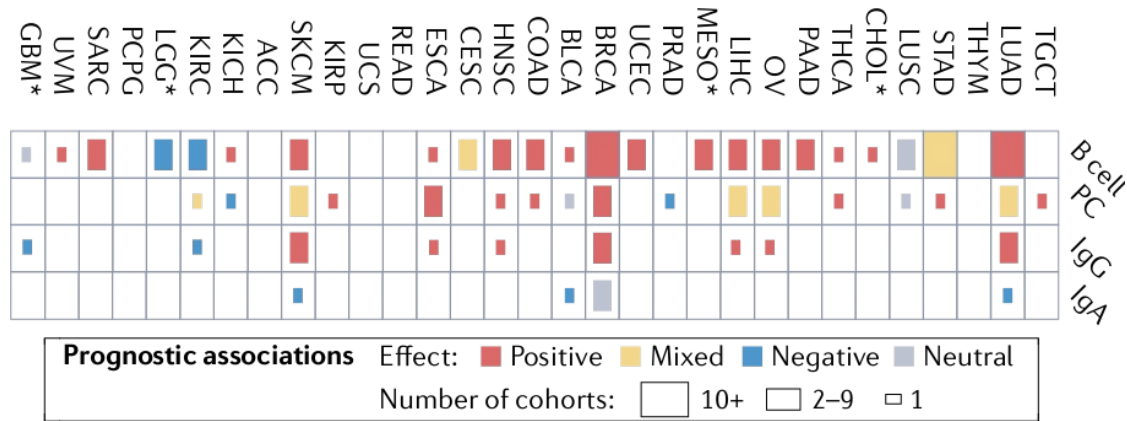
Les lymphocytes B au sein des tumeurs (TIL-B)

L'immunothérapie : une révolution qui reste inefficace pour 80% des patients.

Les lymphocytes B au sein des tumeurs (TIL-B)

L'immunothérapie : une révolution qui reste inefficace pour 80% des patients.

Les TIL-B améliorent le pronostic et la réponse à l'immunothérapie

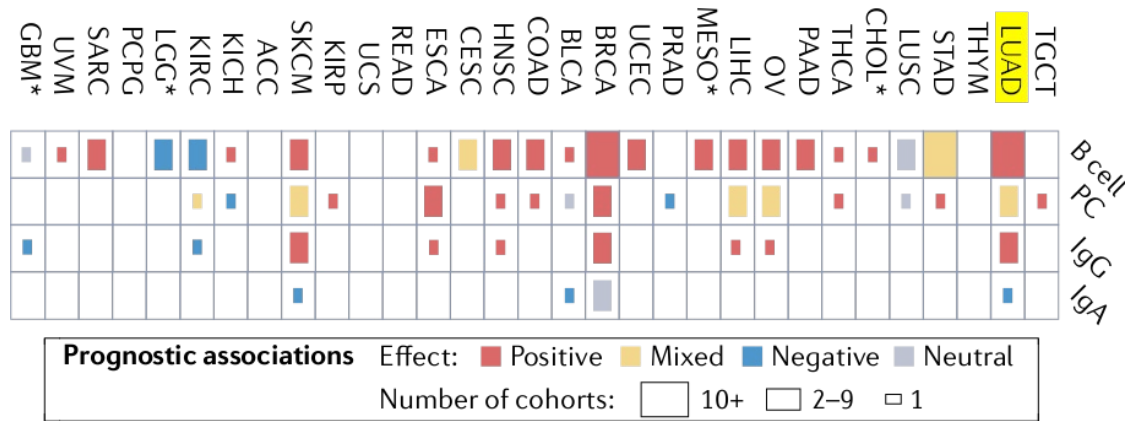


Adapté de Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Les lymphocytes B au sein des tumeurs (TIL-B)

L'immunothérapie : une révolution qui reste inefficace pour 80% des patients.

Les TIL-B améliorent le pronostic et la réponse à l'immunothérapie

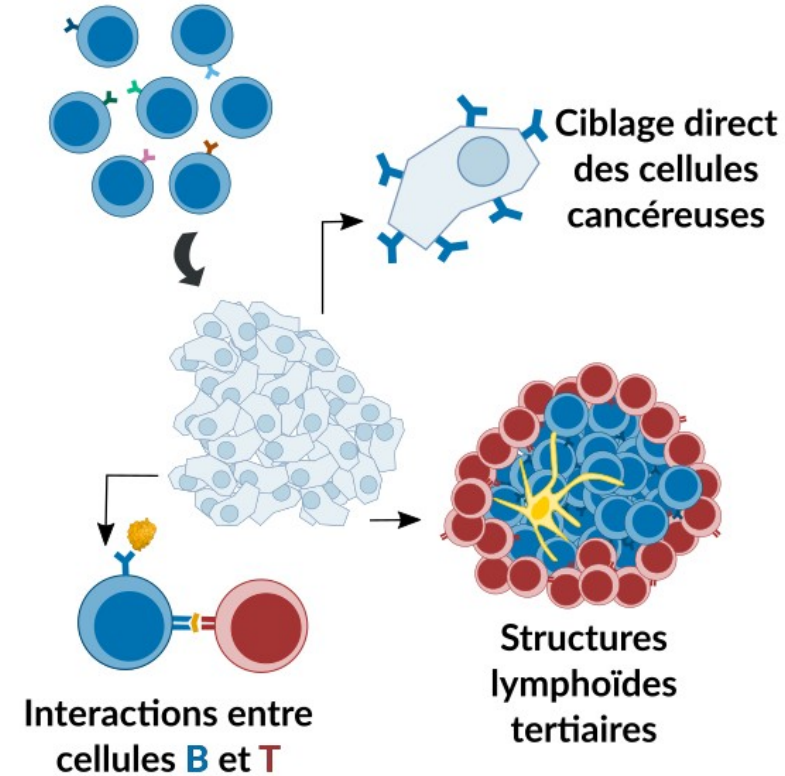
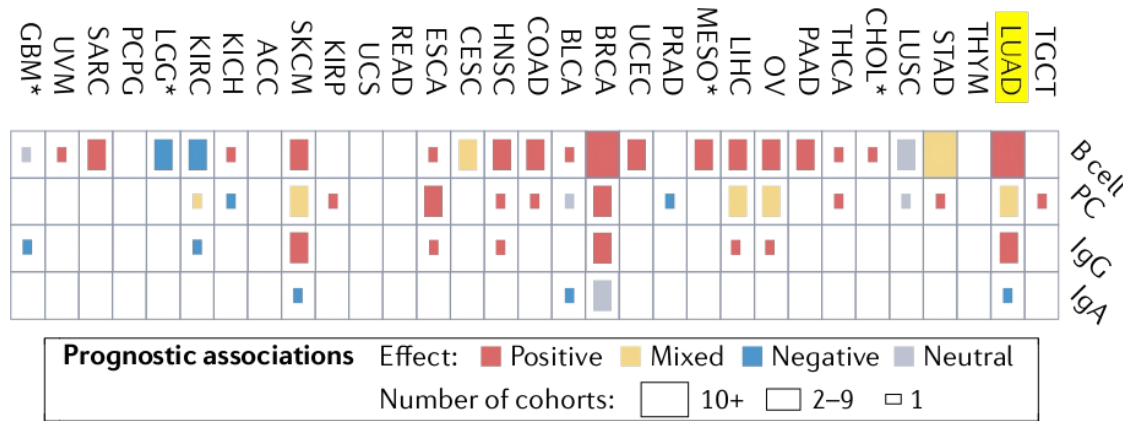


Adapté de Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Les lymphocytes B au sein des tumeurs (TIL-B)

L'immunothérapie : une révolution qui reste inefficace pour 80% des patients.

Les TIL-B améliorent le pronostic et la réponse à l'immunothérapie

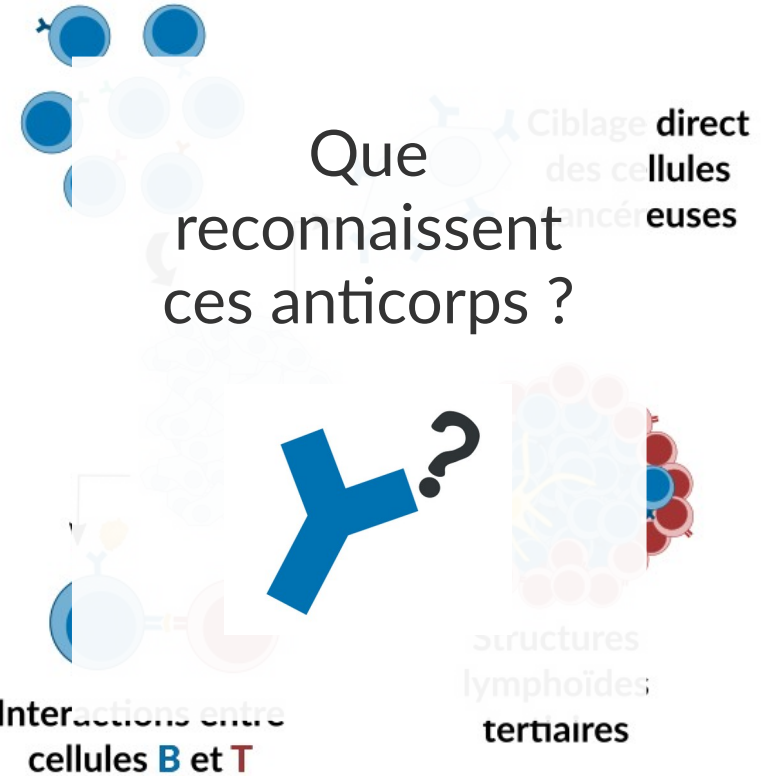
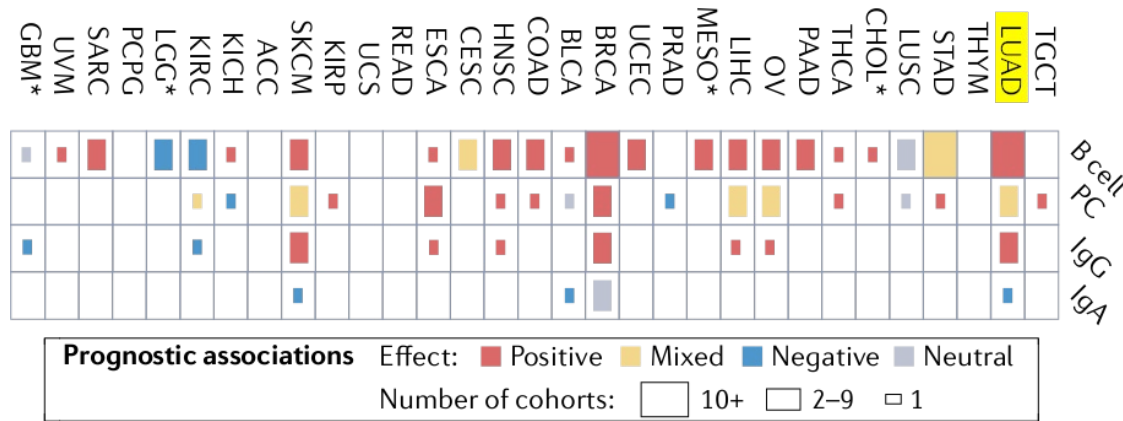


Adapté de Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Les lymphocytes B au sein des tumeurs (TIL-B)

L'immunothérapie : une révolution qui reste inefficace pour 80% des patients.

Les TIL-B améliorent le pronostic et la réponse à l'immunothérapie



Adapté de Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Le répertoire BCR tumoral public

Seulement 70 paires antigènes tumoral - anticorps identifiées.

Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

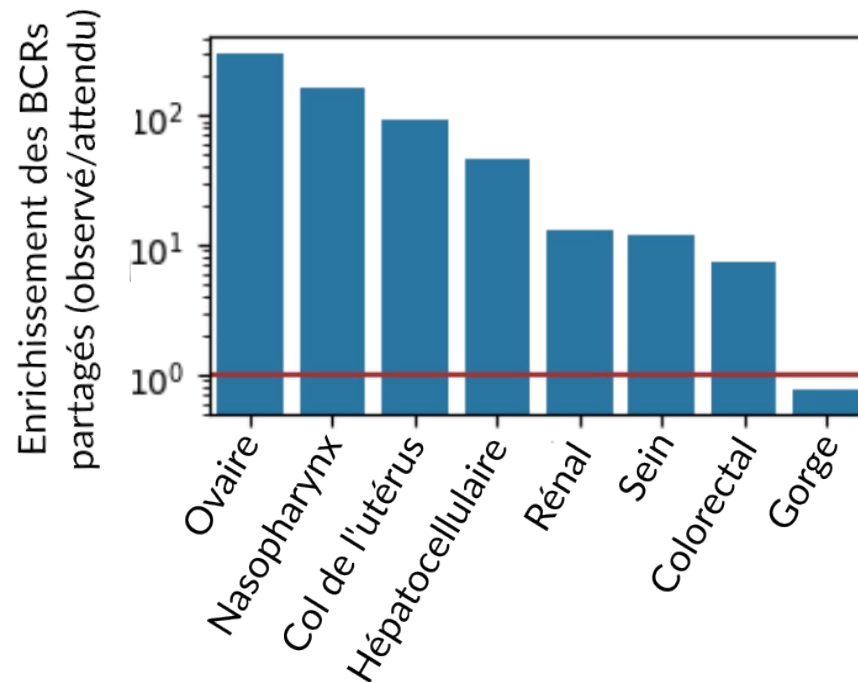


Le répertoire BCR tumoral public

Seulement 70 paires antigènes tumoral - anticorps identifiées.

Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Le répertoire intra-tumoral est **public** ⇒ réponse dirigée !
+ Le paysage antigénique n'est pas patient-spécifique.



Analyse préliminaire, non-publiée

Données issues des publications:
Aran et al, *Front. In Immunol.*, 2021
McDaniel et al., *Cancer Immunol Immunother*, 2018
Liu et al., *Nat. Commun.*, 2024
Shu et al., *BiorXiv*, 2023
Ma et al., *Science*, 2024
Ruffin et al., *Nat. Commun.*, 2024

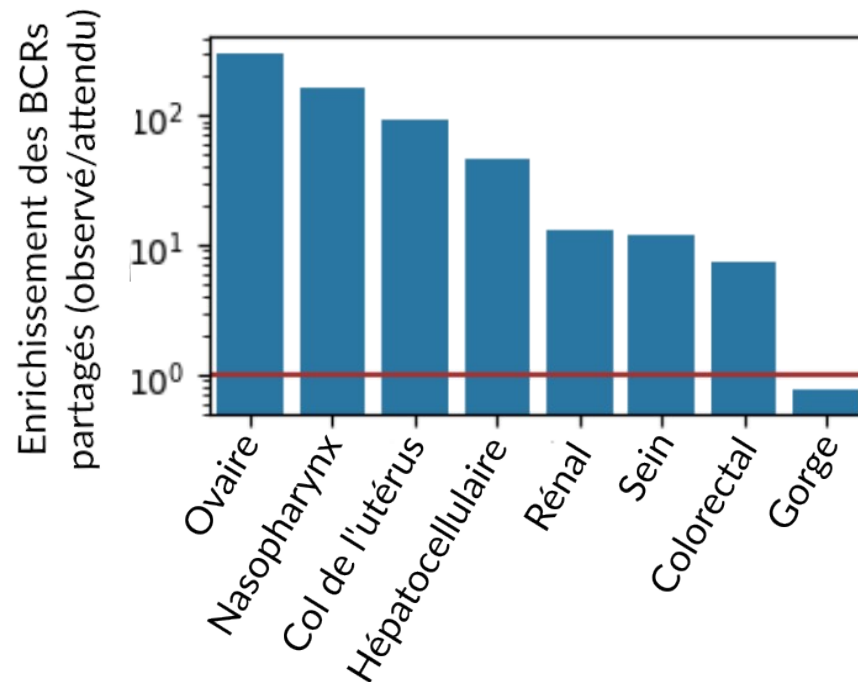
Le répertoire BCR tumoral public

Seulement 70 paires antigènes tumoral - anticorps identifiées.

Laumont et al., Nat. Rev. Cancer (2022)

Le répertoire intra-tumoral est **public** ⇒ réponse dirigée !
+ Le paysage antigénique n'est pas patient-spécifique.

- Quels sont ces antigènes communs ?
- Peut on utiliser ces anticorps comme biomarqueurs ?



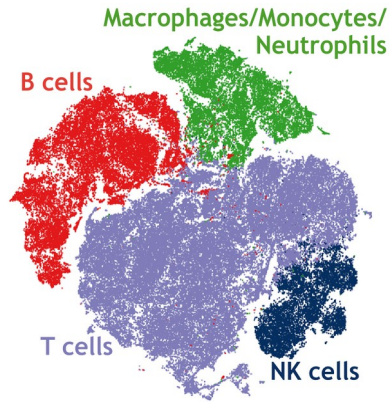
Analyse préliminaire, non-publiée

Données issues des publications:
Aran et al, *Front. In Immunol.*, 2021
McDaniel et al., *Cancer Immunol Immunother*, 2018
Liu et al., *Nat. Commun.*, 2024
Shu et al., *BiorXiv*, 2023
Ma et al., *Science*, 2024
Ruffin et al., *Nat. Commun.*, 2024

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



Données cellule
unique existantes,
cancer du poumon



Hao (2022)

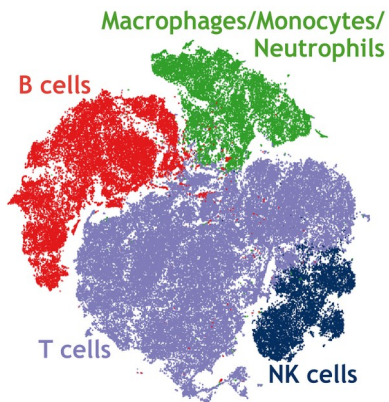
Prazanowska (2023)

+ Données non publiées (Pioneer)

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



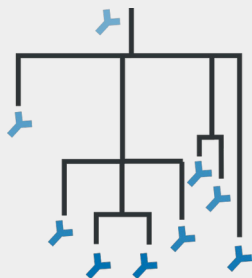
Données cellule unique existantes, cancer du poumon



Hao (2022)
Prazanowska (2023)
+ Données non publiées (Pioneer)

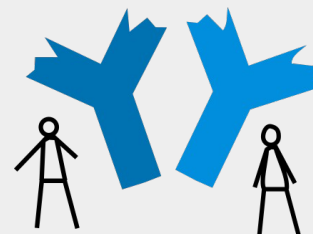


Identifier des lymphocytes B d'intérêt *in-silico*



Propriétés clonales & transcriptomiques

Clusters transcriptomiques pertinents. Lignées clonales de tailles importantes



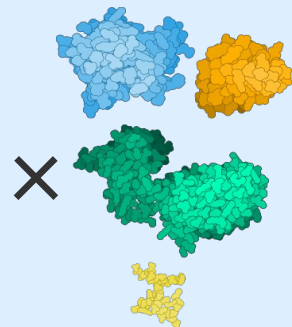
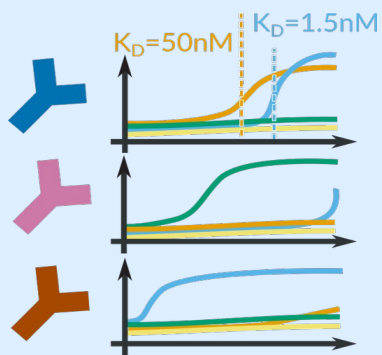
Comparaisons inter-patients

Identifier les récepteurs proches entre répertoires
Abbate, Dupic et al., PNAS (2024)

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



Mesurer la spécificité du répertoire d'anticorps *in-vitro*



Néoantigènes
(EGFR L858R,
EML4-ALK...)

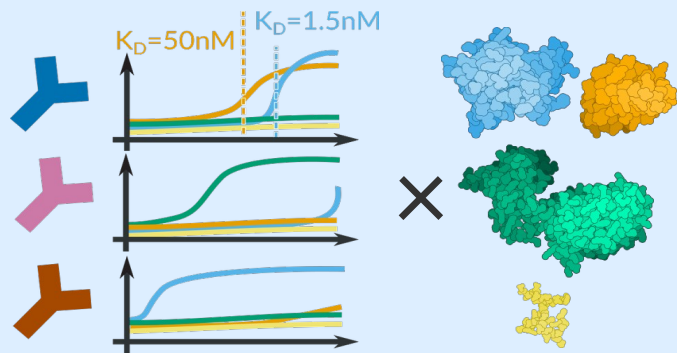
Antigènes du soi sur-
exprimés (MUC1,
HER2...)

Librairies de
peptides

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



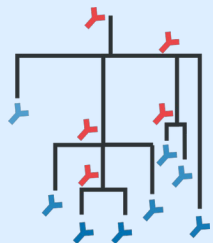
Mesurer la spécificité du répertoire d'anticorps *in-vitro*



Néoantigènes
(EGFR L858R,
EML4-ALK...)

Antigènes du soi sur-
exprimés (MUC1,
HER2...)

Librairies de
peptides



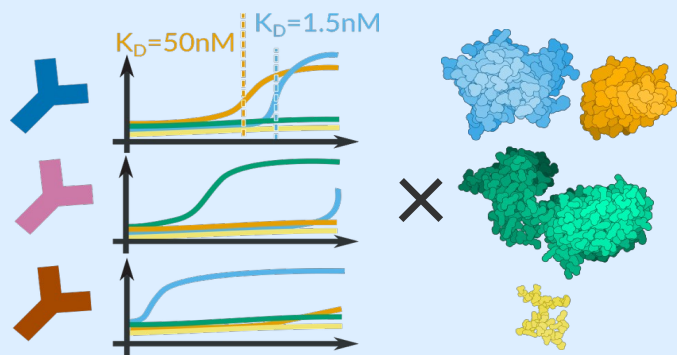
Reconstruction
ancestrale

Est-ce que l'anticorps a
évolué contre cet
antigène ?

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



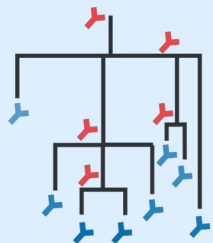
Mesurer la spécificité du répertoire d'anticorps *in-vitro*



Néoantigènes
(EGFR L858R,
EML4-ALK...)

Antigènes du soi sur-
exprimés (MUC1,
HER2...)

Librairies de
peptides



Reconstruction
ancestrale

Est-ce que l'anticorps a
évolué contre cet
antigène ?



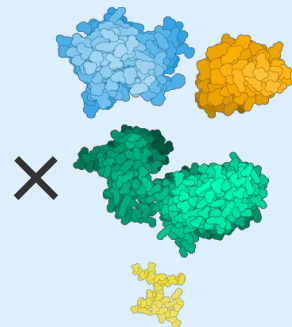
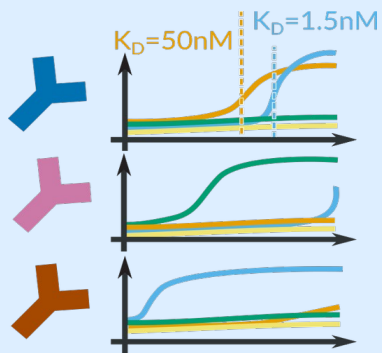
Validation,
sera & PBMC

Cohorte Pioneer

Quels antigènes reconnaissent les TIL-B ?



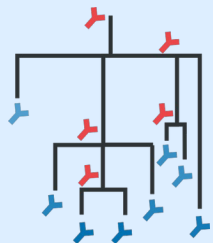
Mesurer la spécificité du répertoire d'anticorps *in-vitro*



Néoantigènes
(EGFR L858R,
EML4-ALK...)

Antigènes du soi sur-
exprimés (MUC1,
HER2...)

Librairies de
peptides



Reconstruction
ancestrale

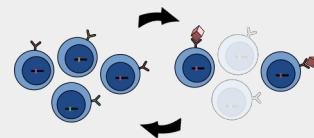
Est-ce que l'anticorps a
évolué contre cet
antigène ?



Validation,
sera & PBMC
Cohorte Pioneer

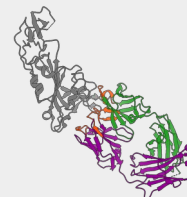


Modèles et
apprentissage



Modéliser la
maturation
d'affinité

Améliorer les
prédictions Ab-Ag



Intégrer la spécificité
aux modèles de
pronostic

THOMAS DUPIC
Affinités au sein du
répertoire immunitaire





Collaborations au CIML

THOMAS DUPIC
Affinités au sein du
répertoire immunitaire



Immunologie
intégrative des
lymphocytes B
P. Milpied

Immunité des
cellules B à
l'infection
M. Gaya

Tolérance immunitaire
et différenciation des
cellules T *M. Irla*

Équipements et plateformes

Séquençage

Cytométrie de flux

Plateforme de biologie
computationnelle





Collaborations au CIML

Partenaires Institutionnels



Initiatives en recherche clinique
LUCA-PI

THOMAS DUPIC
Affinités au sein du
répertoire immunitaire



Immunologie
intégrative des
lymphocytes B
P. Milpied

Immunité des
cellules B à
l'infection
M. Gaya

Tolérance immunitaire
et différenciation des
cellules T *M. Irla*

Équipements et plateformes

Séquençage

Cytométrie de flux

Plateforme de biologie
computationnelle





THOMAS DUPIC
Affinités au sein du
répertoire immunitaire



Collaborations au CIML

Immunologie
intégrative des
lymphocytes B
P. Milpied

Immunité des
cellules B à
l'infection
M. Gaya

Tolérance immunitaire
et différenciation des
cellules T *M. Irla*

Équipements et plateformes

Séquençage

Cytométrie de flux

Plateforme de biologie
computationnelle



Partenaires
Institutionnels



Initiatives en recherche clinique

LUCA-PI

Collaborations externes

Quentin Marcou



Thierry Mora / Aleksandra Walczak

Jérôme Tubiana



Angela Phillips





THOMAS DUPIC
Affinités au sein du
répertoire immunitaire



Collaborations au CIML

Immunologie
intégrative des
lymphocytes B
P. Milpied

Immunité des
cellules B à
l'infection
M. Gaya

Tolérance immunitaire
et différenciation des
cellules T *M. Irla*

Équipements et plateformes

Séquençage

Cytométrie de flux

Plateforme de biologie
computationnelle



Partenaires
Institutionnels



Initiatives en recherche clinique

LUCA-PI

Collaborations externes

Quentin Marcou



Thierry Mora / Aleksandra Walczak

Jérôme Tubiana



Angela Phillips

Financements

Obtenus: HFSP

En cours: ATIP-Avenir

Futurs: AMIDEX, ANR, ARC, ERC

