

Avis de Soutenance

Monsieur Fadi AZAR

Ingénierie biomédicale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Immunomodulation du microenvironnement tumoral par des virus oncolytiques recombinants

dirigés par Madame Laetitia FEND

Soutenance prévue le **mercredi 17 décembre 2025** à 13h00

Lieu : Faculté de Pharmacie (Amphi Pasteur) 74 Route du Rhin 67400 Illkirch-Graffenstaden

Composition du jury proposé

M. Eric QUEMENEUR	Agence de programme de recherche en santé Strasbourg	Examineur
M. Pierre CORDELIER	INSERM Toulouse	Rapporteur
M. Jean- Francois FONTENEAU	INSERM Nantes	Rapporteur
Mme Sylvie FOURNEL	Université de Strasbourg	Examinatrice
Mme Sylvie RICARD-BLUM	Université Lyon 1	Examinatrice
Mme Laetitia FEND	Transgene SA Illkirch-Graffenstaden	Directrice de thèse

Mots-clés : Microenvironnement tumoral,virus oncolytique,Anticopr
s monoclonal,cytokine,immunothérapie,cancer,

Résumé :

Ces dernières années les immunothérapies, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de certains cancers. Cependant une partie des tumeurs solides, en particulier les tumeurs non-infiltrées, demeurent réfractaires. Les virus oncolytiques (VO) représentent une approche innovante : ils se répliquent sélectivement dans les cellules tumorales, induisent leur lyse et libèrent des signaux de danger qui stimulent l'immunité innée et adaptative, tout en épargnant les cellules saines. De plus, leur capacité à être « armés » permet d'exprimer directement dans la tumeur des molécules thérapeutiques, ce qui est particulièrement intéressant pour celles dont l'efficacité est démontrée mais l'utilisation limitée par une fenêtre thérapeutique étroite. Dans ce contexte, nous avons développé TG6050, un virus de la vaccine de nouvelle génération, triplement délété (TK-, RR-, M2L-), conçu pour exprimer deux immunomodulateurs puissants : l'interleukine-12 (IL-12) et un anticorps monoclonal anti-CTLA-4. L'IL-12 active les cellules immunitaires innées et adaptatives ainsi que la production d'interféron gamma (IFN-γ), une cytokine avec une importante activité antitumorale. L'anti-CTLA-4, quant à lui, favorise la primo-activation des lymphocytes T et la déplétion des lymphocytes T régulateurs (Tregs) immunosuppresseurs. Les caractérisations in vitro ont confirmé que l'insertion des transgènes n'altérerait ni la réplication ni l'activité oncolytique du

virus. Dans six lignées tumorales humaines, TG6050 a induit une production importante d'IL-12 (0,2 à 6,4 µg/ml) et d'anticorps anti-CTLA-4 fonctionnels (0,5 à 4,2 µg/ml). Un virus murin équivalent (mTG6050) a ensuite été généré pour les études précliniques dans des modèles tumoraux syngéniques. Les analyses pharmacocinétiques ont montré que mTG6050 persistait dans la tumeur à des niveaux stables, associé à une forte augmentation de l'IL-12 et de l'IFN-γ au sein de la tumeur. Les administrations intratumorales et intraveineuses de mTG6050 ont démontré une absence de toxicité et une activité antitumorale dans plusieurs modèles, y compris dans des tumeurs « froides » (non-infiltrées) comme le mélanome murin B16F10. Des analyses du microenvironnement tumoral (TME) ont montré un profond remodelage de celui-ci : infiltration massive de lymphocytes T CD8+, reprogrammation des macrophages vers un phénotype M1 pro-inflammatoire et déplétion drastique des Tregs. De plus, mTG6050 a induit un effet abscopal dans un modèle « deux tumeurs », et les expériences de rechallenge ainsi que les tests ELISpot ont confirmé l'établissement d'une mémoire immunitaire spécifique d'antigènes tumoraux, systémique et durable. Enfin, son efficacité a été encore renforcée par l'association avec un anti-PD-1 validant le rationnel thérapeutique de cette combinaison. Chez le primate non humain, l'administration intraveineuse de TG6050 a confirmé un profil de sécurité favorable : absence de perte pondérale, paramètres sanguins et biochimiques normaux et de faibles concentrations plasmatiques d'IFN-γ et d'IL-12, cette dernière plus de 15 fois inférieure aux concentrations rapportées ayant entraîné des toxicités sévères en clinique. En conclusion, TG6050 illustre une nouvelle génération de VO armés, capables de combiner une activité oncolytique avec un remodelage profond du TME et une activation durable de l'immunité adaptative antitumorale, tout en minimisant la toxicité systémique. Ces résultats précliniques robustes ont conduit au lancement de l'essai clinique de phase I/II DELIVIR (NCT05788926), qui évalue TG6050 administré par voie intraveineuse, seul puis en combinaison avec un ICI, chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique. TG6050 ouvre ainsi la voie à des plateformes virales flexibles, offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les cancers réfractaires.