



*Deutsche Version (siehe unten)
Version française (ci-dessous)*

Lay Summary

Project title	Examining the immune suppressive role of neutrophils in human colorectal cancer
Main applicant	Prof. Freddy Radtke, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), School of Life Sciences, ISREC
Consortium	NA
Short Summary	<p>High T cell infiltration in colorectal cancer (CRC) correlates with a favorable disease outcome and immunotherapy response. This, however, is only observed in a small subset of CRC patients. A better understanding of the factors influencing tumor T cell responses in CRC could inspire novel therapeutic approaches to achieve broader immunotherapy responsiveness. Here we investigated T cell suppressive properties of different myeloid blood lineages in an inducible colon tumor mouse model and primary human patient samples. The most potent inhibitors of T cell activity were tumor-infiltrating neutrophils. Our studies indicate that T cell suppression is mediated by neutrophil-secreted metalloproteinase activation of latent TGFβ. The cytokine TGFβ, if present in the tumor microenvironment has a strong immune suppressive activity. Thus, interfering with the recruitment of neutrophils into the tumor microenvironment or inhibiting their proteolytic activation of the inactive TGF-β precursor protein might be beneficial for CRC patients.</p>
Background	<p>Colorectal cancer (CRC) is one of the major forms of cancer and one of the leading causes of death in adults. Although the sequence of events of the mutational activation of oncogenes and mutational loss of tumor suppressors is rather well characterized in human CRC, it is clear that the progression of the disease is not only a cell autonomous process. Progression is also affected by extrinsic factors such as the tumor microenvironment, including the tumor infiltrating immune cells. In this context, it has been shown that CRC patients with high T cell infiltration have a rather good prognosis and a better overall survival compared to patients with low T cell infiltration, suggesting that immune-surveillance might be an important component of CRC progression. This led to clinical trials administering immune checkpoint inhibitors aiming to initiate anti-tumor T cell responses. Unfortunately, they were largely unsuccessful. This unresponsiveness of the vast majority of CRC patients to immune checkpoint inhibitors suggests that additional and currently unknown factors contribute to the inhibition of efficient anti-tumor T cell responses.</p>
Goal	The overall goal of this research proposal is to identify mechanisms within the CRC tumor microenvironment that may contribute to tumor



	immune suppression. The work performed here aims to investigate how myeloid cells within the CRC tumor microenvironment is involved in inhibiting T cell immunity against cancer cells.
Significance	Our study suggests that combination therapy of CXCR2, TGFBR or MMP9 inhibitors with immune checkpoint blockade could broaden immunotherapy responsiveness in CRC patients, especially in those with pervasive neutrophil infiltration and TGF β activity.

**Deutsch**

Projekttitle	Studie zur immun-suppressiven Rolle von Neutrophilen im Darmkrebs
Hauptgesuchsteller	Prof. Freddy Radtke, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), School of Life Sciences, ISREC
Konsortium	NA
Kurzzusammenfassung	<p>Eine starke T Zellinfiltration im Darmkrebs (Kolonkarzinom), korreliert mit einem guten Krankheitsverlauf und einer guten Antwort der Immuntherapie. Leider trifft dies nur auf einen kleinen Teil der Darmkrebspatienten zu. Ein besseres Verständnis der Faktoren, die eine T Zell Immunantwort gegen den Tumor beeinflussen sind daher wünschenswert. Diese könnten zu neuen Therapieformen inspirieren, die eine zu einer verbesserten Immuntherapie in Darmkrebspatienten führen. In dieser Studie haben wir die T Zell immun-suppressiven Eigenschaften von Myeloiden Blutzellen bezüglich des Kolonkarzinoms untersucht. Tumor-infiltrierende Neutrophile inhibierten die T Zellaktivität am stärksten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Neutrophile Proteinscheren ausscheiden, welche latentes und inaktives TGFβ in seine aktive Form überführt. TGFβ dann auf die Reaktivität der T Zellen. Folglich könnte das Verhindern der Einwanderung von Neutrophilen in das Tumorgewebe oder die Inhibition Ihrer Proteinscheren eine anti-tumor T Zell Immunantwort in Darmkrebspatienten fördern.</p>
Hintergrund	<p>Darmkrebs (Kolonkarzinom) ist eine der häufigsten Krebsarten, die für viele Todesfälle verantwortlich ist. Obwohl die Sequenz der genetischen Veränderungen wie z.B die Aktivierung von Onkogenen oder der Verlust von sogenannten Tumorsuppressor-Genen die zum Darmkrebs führen bekannt sind, ist die Progression des Krebses nicht ausschliesslich eine Sache der Tumorzellen. Die Tumorprogression ist ebenfalls von den Umgebungszellen des Tumors, sowie von der Präsenz von Zellen des Immunsystems abhängig. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass Patienten deren Darmtumore eine hohe T Zell Infiltration haben eine verhältnismässig gute Lebenserwartung zeigen im Vergleich zu Patienten mit niedriger T Zellinfiltration. Diese Korrelation hat zu vielen klinischen Studien geführt, in denen man sogenannte immune check-point Inhibitoren eingesetzt hat, mit dem Ziel eine T Zell spezifische anti-tumor Immunantwort auszulösen. Leider waren die meisten dieser Studien erfolglos. Die Tatsache, dass die meisten Darmkrebspatienten nicht auf diese Form der Immuntherapie positiv reagiert haben, weist auf zusätzliche Faktoren hin, die eine effiziente T Zell spezifische anti-tumor Immunantwort inhibieren.</p>
Ziel	Das Ziel dieser Studie ist es im Darmkrebs Mechanismen zu identifizieren die zur Inhibierung einer T-Zell-spezifischen anti-tumor Immunantwort beitragen.



Bedeutung	Unsere Studie weist daraufhin, dass eine Kombinationstherapie von CXCR2, TGFBR oder MMP9 Inhibitoren zusammen mit immune-checkpoint Inhibitoren zu einer breiteren immune anti-tumor Antwort führen könnten, vor allem in Darmkrebspatienten deren Tumore eine hohe Infiltration von Neutrophilen und TGF β Aktivität aufweisen.
------------------	--

**Français**

Titre du projet	Examen du rôle immunosuppresseur des neutrophiles dans le cancer colorectal
Requérant principal	Prof. Freddy Radtke, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), School of Life Sciences, ISREC
Consortium	NA
Résumé	<p>Une grande infiltration de cellules T dans le cancer colorectal (CCR) corrèle avec une évolution favorable de la maladie et une réponse à l'immunothérapie. Cependant ceci ne s'observe que dans un sous-groupe de patients avec CCR. Une meilleure compréhension des facteurs influençant la réponse de la tumeur aux cellules T dans le CCR pourrait inspirer de nouvelles approches thérapeutiques pour obtenir une plus large réponse à l'immunothérapie. Ici, nous investiguons les propriétés suppressives des cellules T sur différentes lignées sanguines dans un modèle inductible de la tumeur du colon et dans des échantillons primaires de patients. Les plus puissants inhibiteurs de l'activité des cellules T étaient les neutrophiles infiltrant les tumeurs. Nos études indiquent que la suppression des cellules T est médiée par l'activation de TGFβ latente par des métalloprotéinases sécrétées par des neutrophiles. La cytokine TGFβ, en cas de présence dans la tumeur, a une forte activité immunosuppresseur. Par conséquent, une interférence avec le recrutement des neutrophiles dans le microenvironnement tumoral ou une inhibition de l'activation protéolytique du précurseur inactif du TGF-β pourrait être bénéfique pour les patients avec CCR.</p>
Contexte	<p>Le cancer colorectal (CCR) est une forme majeure du cancer et une des causes principales de mort chez l'adulte. Bien que la séquence des événements d'activation des oncogènes et la perte des suppresseurs tumoraux est plutôt bien caractérisée dans le CCR humain, il est clair que la progression tumorale n'est pas qu'un processus cellulaire autonome. La progression est aussi affectée par des facteurs externes tel que le microenvironnement tumoral incluant les cellules immunitaires infiltrantes. Dans ce contexte, on a montré que les patients avec CCR avec un haut degré d'infiltration de cellules T avaient un assez bon pronostic et une meilleure survie comparés aux patients avec peu d'infiltration de cellules T, ceci suggère que la surveillance immunitaire pourrait être une composante importante de la progression du CCR. Ceci a mené à des essais cliniques avec administration d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire afin d'initier des réponses de cellules T anti-tumorales. Malheureusement ces essais furent généralement infructueux. Ce manque de réponses de la vaste majorité des patients CCR vis à vis des inhibiteurs de checkpoint immunitaire suggère que des facteurs additionnels encore inconnus contribuent à l'inhibition d'une réponse anti-tumorale à cellules T efficace.</p>
But	Le but de cette proposition de recherche est d'identifier les mécanismes dans le microenvironnement tumoral du CCR qui pourraient contribuer à la suppression de la réponse immunitaire tumorale. Ce travail a pour but d'investiguer comment les cellules myéloïdes dans le microenvironnement



	du CCR sont impliquées dans l'inhibition de l'immunité à cellules T contre les cellules cancéreuses.
Importance	Notre étude suggère que la thérapie de combinaison d'inhibiteurs de CXCR2, TGFBR ou MMP9 avec un blocage des checkpoints immuns pourrait augmenter la réponse à l'immunothérapie chez les patients CCR, spécialement chez ceux avec une infiltration importante de neutrophiles et une activité de sécrétion de TGFβ.