

## En direct de l'AACR : compte rendu du 18 avril

Jacques Robert

Université de Bordeaux, Institut Bergonié, France

[J.Robert@bordeaux.unicancer.fr](mailto:J.Robert@bordeaux.unicancer.fr)

Deux « major symposia » étaient consacrés à l'immunothérapie ce lundi. Celui du matin s'intéressait aux mécanismes de résistance primaire ou secondaire à l'immunothérapie, celui de l'après-midi plus particulièrement à la *genome-guided immunotherapy* que j'ai présentée hier.

J'ai retenu le matin la présentation de Jedd Wolchock (du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, New York), consacrée à l'utilisation de combinaisons thérapeutiques et intitulée : *Combinations using checkpoint blockade as one means to address resistance*. Wolchock est convaincu que l'avenir de l'immunothérapie réside dans les combinaisons rationnelles : le blocage simultané des voies inhibitrices CTLA-4 et PD1 a déjà montré son efficacité, avec un taux de réponses objectives de 58% et de réponses complètes de 11,5% obtenu par l'association ipilimumab–nivolumab dans le mélanome malin. Agir simultanément sur les voies inhibitrices bien connues et bien maîtrisées, grâce aux anticorps antagonistes des récepteurs de co-inhibition et de leurs ligands (les protéines B7), et sur les voies stimulatrices, moins bien connues, est certainement prometteur et pourrait donner un degré de synergie supérieur. Les voies stimulatrices sont assurées par des ligands de la superfamille du TNF (*Tumor necrosis factor*), que l'on appelle de façon générique les TNFSF, et des récepteurs de la superfamille correspondante appelée TNFRSF.

Ces axes de co-stimulation des *T-cell receptors* peuvent être activés par des anticorps agonistes des récepteurs : le récepteur 4-1BB (encore appelé TNFRSF9 ou CD137), par exemple, est exprimé par les lymphocytes T et son ligand, 4-1BBL ou TNFSF9 par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes. La mise en œuvre de cet axe induit la régulation positive de voies anti-apoptotiques, aussi bien la voie intrinsèque (au niveau de BCL2) que la voie extrinsèque (au niveau de cFLIP ou CFLAR (*CASP8 and FADD like apoptosis regulator*)). L'urelumab est un anticorps monoclonal agoniste de 4-1BB qui a montré une activité anti-tumorale dans le mélanome mais dont la toxicité hépatique n'a pas permis de développement ultérieur. Ce récepteur reste cependant une cible pertinente et son importance dans la stimulation des cellules NK a suscité des essais thérapeutiques en combinaison avec des anticorps ciblant les cellules tumorales comme le rituximab ou le cétuximab.

D'autres couples récepteur–ligand de la superfamille des TNF–TNFR seront peut-être mieux exploitables que le récepteur 4-1BB ; des anticorps agonistes de GITR (*Glucocorticoid-induced TNFR-related protein*), encore appelé TNFRSF18 ou CD357, de CD40 (TNFRSF5) et d'OX40 (TNFRSF4, CD134) ont déjà été obtenus et fait l'objet d'études précliniques poussées ; ils sont parfois même entrés en essais clinique de phase I.

Notons que, dans le cas de l'axe CD40–CD40L, c'est le ligand CD40L (TNFSF5) qui est exprimé par le lymphocyte et le récepteur qui est exprimé par la cellule présentatrice d'antigène ou la cellule tumorale. L'utilisation simultanée d'anticorps ciblant les deux partenaires cellulaires, l'un de façon agoniste au niveau d'un récepteur activateur, l'autre de façon antagoniste au niveau d'un récepteur inhibiteur, apportera peut être encore plus de synergie que le seul ciblage des lymphocytes T.

Bref, les combinaisons possibles sont innombrables et il s'agit de trouver des pistes pour

les explorer de façon rationnelle... La compréhension des mécanismes de régulation de l'activité des lymphocytes T a atteint un tel niveau de finesse, et la mise au point d'outils de plus en plus sélectifs un tel niveau de performance que je ne peux douter des raisons d'espérer que Jedd Wolchok a essayé de nous communiquer...

Pour en savoir plus :

Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016, sous presse.

Pour le symposium de l'après-midi, c'est la conférence d'Ugur Sahin que j'ai retenue ; elle s'inscrit dans l'approche de l'immunothérapie individualisée guidée par la génomique que j'ai décrite hier en quelques lignes et s'intitulait : *RNA based individualized cancer immunotherapy*.

Sahin a rappelé que les protéines mutées présentées par le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) et reconnues par les lymphocytes T constituent des néo-épitopes pertinents pour le développement de vaccins anticancéreux. Il a souligné que les mutations récurrentes, oncogéniques, qu'il appelle « publiques », sont finalement assez rares, alors que la grande majorité des mutations rencontrées dans un cancer donné lui appartiennent en propre, et il les appelle des mutations « privées », caractéristiques de la tumeur du patient.

L'identification du « mutatome » (encore un néologisme qu'il faudra bien intégrer à nos écrits !) est désormais réalisable grâce au *next generation sequencing* (NGS) ; la recherche rationnelle des épitopes les plus immunogènes est également du domaine du possible par l'exploration des capacités de liaison de ces peptides aux molécules du MHC. Partant de là, un domaine de recherche nouveau s'est ouvert : comment transformer ces données et ces possibilités en la production « à la demande » de vaccins personnalisés ? Nous avons une médecine « de précision », celle qui se met en place avec les thérapies ciblées : choix du médicament le mieux adapté aux caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient, mais que l'on va trouver tout prêt « sur l'étagère » (*off-the-shelf*). Nous avons maintenant devant nous une toute différente médecine de précision, qui va bien plus loin dans la précision : conception et production du médicament individualisé en fonction des données moléculaires de la tumeur...

Comment tirer parti de l'ensemble du mutatome pour générer de tels vaccins ? Ce serait en effet dommage de n'utiliser qu'une seule mutation, fût-elle très immunogène, pour concevoir un vaccin individuel. L'idée est donc de bâtir des protéines chimériques associant des fragments peptidiques mutés. On évite ainsi l'éventuelle dérive clonale de cellules ayant perdu telle ou telle mutation « privée » sans pouvoir de sélection. L'approche « polyépitope » augmente les chances d'obtenir une réaction immunologique anti-tumorale. Mais jusqu'à maintenant, il n'existe pas de consensus quant au nombre de mutations qui doivent être représentées dans un tel vaccin et quel critère doit être retenu pour les choisir. Le problème essentiel réside dans la présentation de ces antigènes par les molécules du MHC. Des algorithmes prédictifs ont été développés mais c'est surtout l'étude par spectrométrie de masse du « ligandome » du MHC qui constitue un bon outil pour s'assurer de la pertinence de ces choix.

Une approche intéressante est de faire synthétiser ces protéines chimériques par l'organisme à partir de la séquence d'ADN qui les code ou de celle de l'ARN messager correspondant. La production de tels vaccins individuels est possible dans les conditions de bonnes pratiques GMP, mais elle demande actuellement 3 à 4 mois, une durée qu'il faudra bien réduire pour en faire des traitements utilisables. Ne parlons pas de leur coût prévisible afin de ne fâcher personne...

Pour en savoir plus :

Türeci Ö, Vormehr M, Diken M, Kreiter S, Huber C, Sahin U. Targeting the heterogeneity of cancer with individualized neoepitope vaccines. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1885-96.

Je me souviens quand même qu'il existe un vieux terme pour désigner ce type d'approche personnalisée : celui de préparation magistrale... Les médecins de Molière composaient leurs clystères à partir d'ingrédients variables en fonction des « entrailles de Monsieur » et de leur état du jour, ajoutaient quelques grains d'ellébore pour celui qui était sanguin ou une once de séné levantin pour celui qui était apathique... En voilà de la médecine personnalisée ! Le XXe siècle s'est contenté de prescrire « off-the-shelf », à raison, quel que soit le malade et le médicament, de trois comprimés par jour (matin, midi et soir), que ce soit du paracétamol, de l'oméprazole ou de la metformine... One size fits all ! Nous revenons aux pratiques saines du XVIIe : à chaque patient sa préparation individualisée !

## Illustrations

**AACR** Annual Meeting  
American Association  
for Cancer Research 2016 • NEW ORLEANS



**Figure 1.**

---