

En direct de l'AACR : compte rendu du 20 avril

Loic Verlingue

loicverlingue@yahoo.fr

Pour le focus « immunothérapie » de ce dernier jour de congrès nous proposons une plongée dans les mécanismes moléculaires somatiques et leur ciblage par petites molécules.

Deux sessions parallèles se sont intéressées à cette thématique. Les travaux présentés par le Dr Gajewsky dans une salle, et le Dr Peng dans une autre, ont concerné l'analyse des mécanismes moléculaires d'échappement à l'inflammation tumorale. Ils ont tous deux recherché les déterminants moléculaires somatiques liés ou non à une signature « inflammation cellulaire T » précédemment validée. Le Dr Gajewsky a constaté que pour les mélanomes du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), les tumeurs n'ayant pas la signature inflammatoire ont pour la grande majorité une altération dans la voie de la β -caténine. Pour valider cette observation *in vivo*, un modèle murin génétiquement modifié permettant de reconstituer la possibilité d'un échappement immunitaire a été nécessaire. Par le système Cre recombinase inducible, la protéine BRAF a pu être hyperexprimée dans un premier temps, suivi par une hyperexpression de β -caténine. L'exclusion lymphocytaire T a été reproduite par l'expression de β -caténine, probablement par l'intermédiaire de l'expression d'ATF3, un inhibiteur de la cytokine pro-inflammatoire CCL4 (PMID: 25970248). Le Dr Peng quant à lui a montré dans le TCGA, en préclinique et en clinique, que la perte de PTEN diminue l'infiltrat lymphocytaire T. Il a montré que ce mécanisme est dirigé par la production de facteurs immunosuppresseurs comme CCL2 et VEGF (PMID: 26645196). Le traitement par inhibiteur de PI3K β et anti-PD-1 administré à des souris modifiées génétiquement pour développer des mélanomes *BRAF* mutants avec perte de PTEN a permis une survie plus longue que les monothérapies administrées indépendamment. Cela était lié à une infiltration lymphocytaire tumorale accrue. Les résistances primaires ou secondaires somatiques induites par ces altérations moléculaires devront être disséquées et explorées en clinique pour personnaliser les traitements par immunothérapie.

Le Dr Mbofung a présenté une méthodologie afin d'identifier les mécanismes moléculaires responsables de l'immuno-exclusion. Un screening à un haut-débit de 850 composés bioactifs a permis d'identifier HSP90 comme ayant un rôle majeur. En effet, le traitement par inhibiteurs d'HSP90 permet d'améliorer la cytotoxicité médiée par les cellules T *in vitro*, et a un effet synergique avec les inhibiteurs de CTLA4 *in vivo*.

Les agonistes de la voie STING ont été présentés par le Dr Dubensky. Cette voie a été initialement décrite dans l'induction de la sécrétion d'interféron β en réponse à la phagocytose de la listeria par les macrophages. L'ADU-S1000 active la voie STING humaine dans les monocytes circulants. Cela permet une sécrétion d'interféron, une activation des cellules dendritiques et une expansion des lymphocytes T *in vitro*. L'ADU-S1000 a été testée en injections locales sur des tumeurs murines : il a été observé une cytotoxicité dose-dépendante avec une réponse systémique et l'induction d'une mémoire immunitaire inhibant de manière dose-dépendante la prolifération des cellules tumorales réinjectées dans un second temps. Une phase 1 en escalade de dose suivie d'extension sera lancée très bientôt (NCT02675439), proposant une administration intra tumorale d'ADU-S1000 de manière hebdomadaire, 3 semaines sur 4 jusqu'à progression.

Indépendamment, les inhibiteurs de JAK1/2 et de PI3K δ et d'IDO ont également permis d'observer un switch immunogénique du microenvironnement tumoral murin. IDO, en particulier, est considéré comme un acteur important de l'immunosuppression (PMID: 24829760). Des essais cliniques précoces de combinaisons de ces différentes thérapies sont en cours.

Il est difficile de ne pas conclure ce rapport de l'AACR 2016 sans citer le discours ému du vice-président des États-Unis, Joe Biden, qui a perdu son fils l'année dernière d'un glioblastome. Il nous a transmis son désir, matérialisé dans un projet nommé « *moon shot against cancer* », de mettre de gigantesques moyens financiers, organisationnels et informatiques pour littéralement éradiquer les cancers. Il a confirmé sa confiance dans la bio-informatique, la médecine de précision, l'immunothérapie et surtout le partage gratuit des connaissances comme avec le projet GENIE coordonné par l'AACR. « *The most outside the box you are, which may be the answer to some cancers, the less likely you are to get funded* ». Il a publiquement promis d'y remédier.

En conclusion, nous sommes heureux d'avoir pu couvrir, pour vous, une partie de ce congrès très dynamique. Nous espérons vous avoir transmis les informations clés concernant les éléments les plus récents de la lutte contre le cancer médiée par l'immunité.

Illustrations

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



Figure 1.
