

L'hôte s'invite à la table des marqueurs prédictifs de l'immunothérapie

The use of host genetic markers for immunotherapy

Sadal Refae¹
Jocelyn Gal²
Patrick Brest³
Gérard Milano⁴

¹ Centre Antoine Lacassagne
Département d'oncologie médicale
33, avenue de Valombrose
06189 Nice
France
<sadalrefae@yahoo.com>

² Centre Antoine Lacassagne
Unité biostatistiques
33, avenue de Valombrose
06189 Nice
France
<jocelyn.gal@nice.unicancer.fr>

³ Université Côte d'Azur
CNRS, INSERM, IRCAN, FHU-ONCOAGE
Centre Antoine Lacassagne
33, avenue de Valombrose
06189 Nice
France
<brest@unice.fr>

⁴ Université Côte d'Azur
Centre Antoine Lacassagne
Unité d'oncopharmacologie
33, avenue de Valombrose
06189 Nice
France
<gerard.milano@nice.unicancer.fr>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : GM : interventions ponctuelles pour BMS, MSD, Merck. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : G. Milano

RÉSUMÉ

L'immunogénétique germinale vise à compléter les profils biologiques et moléculaires multifactoriels permettant de prévoir l'efficacité ou la toxicité aux traitements par inhibiteurs du point de contrôle. Ce type d'investigation ne nécessite qu'un simple prélèvement d'ADN constitutionnel. Les applications sont récentes et concernent la mise en évidence de polymorphismes de gènes (SNP) reliés à la réponse immune globale (cibles des ICP, interleukines, chimiokines, leurs récepteurs, polymorphismes HLA pour l'essentiel). Les polymorphismes identifiés doivent idéalement s'assortir d'une analyse de fonctionnalité biologique pour revêtir toute leur significativité.

● **Mots clés :** immunothérapie ; inhibiteurs du point de contrôle ; polymorphismes génétiques liés à l'hôte ; facteurs prédictifs.

ABSTRACT

Germinal immunogenetics aims to complement the current profile of molecular and cellular markers which can help to predict treatment outcomes for checkpoint inhibitors (CPI). This specific type of investigation requires a simple sample of host DNA. Recent applications include the identification of SNPs in genes involved in the immune response in general (particularly polymorphisms in CPI targets, interleukins, chemokines, their receptors, and HLAs). Identified SNPs should be ideally accompanied by functional investigations in order to maximise their significance.

● **Key words:** immunotherapy; checkpoint inhibitors; host-related gene polymorphisms; predictive factors.

Contexte

L'immunothérapie par les inhibiteurs du point de contrôle (ICP) a aujourd'hui atteint un niveau de preuve élevé pour ses capacités à conférer des bénéfices de survie substantiels dans des pathologies tumorales avancées qui étaient jusque-là hors d'atteinte thérapeutique [1]. Cependant, la réponse est variable entre les patients et d'une localisation tumorale à l'autre, ce qui justifie la recherche

continue de biomarqueurs prédictifs [2].

Actuellement, l'étendue des paramètres biologiques identifiés à cet égard couvre, pour l'essentiel, l'expression tumorale en PD-L1, l'infiltrant en lymphocytes cytotoxiques, la charge mutationnelle et l'instabilité des microsatellites [3]. Par ailleurs, on ne dispose pas vraiment de marqueurs solidement établis prédictifs du risque de toxicité découlant de l'application des ICP, toxicité qui peut être sévère [4].

Pour citer cet article : Refae S, Gal J, Brest P, Milano G. L'hôte s'invite à la table des marqueurs prédictifs de l'immunothérapie. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 96-98. doi : 10.1684/ito.2019.0152

Caractéristiques génétiques de l'hôte et impact des traitements par ICP

La pharmacogénétique a fait la preuve de son utilité en permettant d'identifier des polymorphismes génétiques germinaux caractérisant les sujets qui pourraient présenter des profils favorables de réponse ou être prédisposés à des toxicités de la chimiothérapie ou de la thérapie ciblée [5]. La part de l'hôte dans la variabilité des effets des ICP (réponse/toxicité) a été évoquée antérieurement, mais jamais étudiée sur un large spectre de gènes et de polymorphismes de gènes (SNP).

Les maladies auto-immunes survenant lors des traitements par ICP sont sous-tendues par un mécanisme général d'amplification de réponse immunitaire vis-à-vis des tissus normaux de l'hôte. Des travaux récents ont permis d'associer la survenue de maladies auto-immunes majeures avec des caractéristiques génétiques des sujets atteints [6]. Il s'en est suivi une recherche d'associations entre ces caractéristiques génétiques et la réponse au traitement par ICP, puisque l'arrière-plan biologique d'une réponse favorable aux ICP et celui d'une pathologie auto-immune ont une indéniable similarité mécanistique, du moins en partie. Un travail récent rapporté par Chat *et al.* [7] illustre bien cette démarche. Les auteurs ont testé 25 SNP chez 436 patients atteints de mélanome métastatique et traités par ICP. Le choix des 25 SNP ciblés était dicté par des liens établis entre certains de ces SNP et la survenue de maladies auto-immunes. Ils ont mis en évidence que le rs17388568, un variant à risque pour le

développement d'allergies, de colite et de diabète de type 1, était associé à la réponse au traitement par anti-PD-1. Ce variant est localisé au niveau du locus des gènes *IL2* et *IL21* associés à la réponse immune. Les patients porteurs de l'allèle rare (forme A) avaient près de quatre fois plus de chances de répondre au traitement que les autres (OR = 3,84). Dans le même esprit et en rapport à la prédiction d'efficacité de l'immunothérapie par BCG (Bacille de Calmette-Guérin), Lima *et al.* [8] ont étudié l'impact de 42 SNP fonctionnels dans 38 gènes codant des molécules potentiellement impliquées dans la réactivité immune à la BCG-thérapie. Ils ont mis en évidence plusieurs SNP au niveau de gènes de cytokines, de chimiokines et de leurs récepteurs qui étaient associés au risque de rechute après BCG-thérapie. Les auteurs ont proposé un score prédictif à composante hybride incorporant non seulement les SNP performants mais également des caractéristiques clinico-pathologiques individuelles.

Nomizo *et al.* [9] se sont intéressés aux polymorphismes génétiques touchant la cible même des traitements par ICP, à savoir les gènes codant PD-1 et PD-L1, dans les cancers du poumon. Ils ont mis en évidence que, pour PD-L1, les allèles G du rs2282055 et C du rs4143815 étaient associés à une meilleure efficacité thérapeutique. De la même manière, des variants alléliques du gène codant le régulateur CTLA-4 sont associés à la réponse thérapeutique aux médicaments ciblant ce récepteur [10].

Les liens entre variabilité génétique individuelle et survenue de toxicité sous ICP ont été plus rarement explorés que ceux associant cette variabilité à l'efficacité

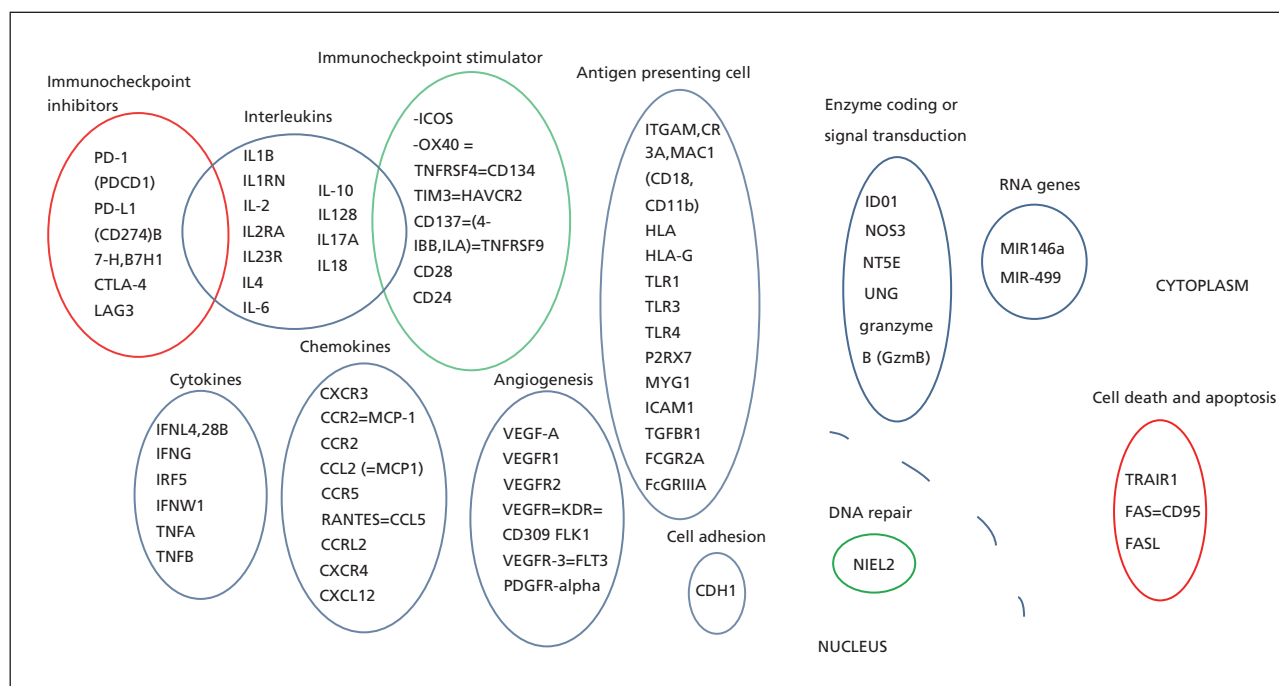


Figure 1. Famille de gènes reliés à la réponse immune et dont les polymorphismes de gènes (SNP) majeurs sont inclus dans l'Immunocarta.

Figure 1. Gene families linked to the immune response: major SNP are included in the Immunocarta.

thérapeutique. Cependant le fait que des effets secondaires de type auto-immun, associés à des génotypes HLA définis, ont été rapportés au décours de traitements par ICP a stimulé une recherche plus étendue et systématique de l'association possible entre typage HLA et risque toxique des ICP. Hasan Ali et al. [11] ont ainsi réalisé un séquençage complet des HLA de classe I et II chez 102 patients recevant des ICP. Ils ont observé des liens significatifs entre HLA-DRB1* 1101 et survenue de prurit, ainsi qu'entre HLA-DQB1* 0301 et colite sévère.

Implication personnelle

Nous avons récemment mis sur pied une approche d'analyse germinale immunogénétique visant à prédire l'impact du traitement par ICP sur l'efficacité thérapeutique, mais aussi sur la survenue d'effets toxiques. L'établissement de la liste des SNP d'importance à cet égard s'est appuyé sur une analyse minutieuse de la littérature concernant les polymorphismes génétiques associés à la réaction immune en général, et à la réponse à l'immunothérapie et aux maladies auto-immunes (figure 1, page précédente). Les SNP retenus avaient une fréquence allélique au moins égale ou supérieure à 5 % (cela dans le souci d'une exploitation visant des populations de dimension raisonnable). Les logiciels utilisés ont été *SNPedia* et *Ensemble Database*. Cela a permis d'établir un profil de 86 gènes et 166 SNP. Une technologie de génotypage à haut débit par Mass ARRAY a été utilisée pour cette application (*Agena Biosciences*). Nous avons dénommé cette application *Immunocarta*. Elle diffère radicalement de la pratique GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) dans le sens où le génotypage examine une série de SNP prédéfinis. Un des avantages est sa souplesse, les SNP pouvant être retirés ou d'autres inclus, selon l'évolution de nos connaissances.

Nos résultats les plus récents [12] concernent une série de 94 patients traités en monothérapie par ICP (en majorité des cancers du poumon avancés et des mélanomes métastatiques). Nous avons identifié, d'une part, des SNP associés au risque d'échec thérapeutique, localisés dans des gènes jouant un rôle dans la tumeur et son micro-environnement (*CCL2*, *NOS3*, *IL1RN*, *IL12B*, *CXCR3*, *IL6R*), et d'autre part, une autre série de SNP plutôt reliés à la cible thérapeutique, qui sont associés au risque de développement d'une toxicité significative (*UNG*, *IFNW1*, *CTLA4*, *CD274* [qui code PD-L1], *IFNL4*). La confirmation de cet outil prédictif original est en cours sur des séries plus importantes de patients (essai multicentrique ORL TOPNIVO, en particulier).

Avantages, limites et perspectives

L'immunogénétique germinale vient compléter idéalement les profils biologiques multifactoriels visant la

tumeur et son micro-environnement. Ce type d'investigation ne nécessite qu'un simple prélèvement d'ADN constitutionnel facilement réalisable sur une prise de sang, à tout moment. Doit-on mettre l'immunogénétique germinale au même niveau décisionnel que les marqueurs biologiques reliés à la tumeur ? Probablement pas, les marqueurs biologiques tels que l'expression de PD-L1 ou la charge mutationnelle tumorale offrant la possibilité d'un « go - no go ». L'immunogénétique germinale se borne davantage à une notion probabiliste. On pourrait envisager une séquence d'utilisation optimale pour ces paramètres. Ainsi, un marqueur « go - no go » viserait à administrer ou non le traitement et la notion de risque conférée par l'immunogénétique germinale donnerait la possibilité de moduler la dose ou d'adapter le schéma thérapeutique (associations), surtout dans le cadre d'une prédiction du risque toxique. Enfin, les SNP identifiés doivent obligatoirement s'assortir d'une analyse de fonctionnalité biologique pour revêtir leur réelle significativité. Des bases expérimentales sont désormais à disposition pour réaliser de telles nécessaires explorations au sein desquelles la technologie CRISPR/cas9 émerge indéniablement [13].

RÉFÉRENCES

1. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018 ; 359 (6382) : 1350.
2. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019 ; 19 (3) : 133-50.
3. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018 ; 362 (6411).
4. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 (12) : 1721-8.
5. Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 2018 ; 15 (12) : 748-62.
6. Chen X, Sun X, Yang W, et al. An autoimmune disease variant of IgG1 modulates B cell activation and differentiation. *Science* 2018 ; 362 (6415) : 700-5.
7. Chat V, Ferguson R, Simpson D, et al. Autoimmune genetic risk variants as germline biomarkers of response to melanoma immune-checkpoint inhibition. *Cancer Immunol Immunother* 2019. [Epub ahead of print].
8. Lima L, Oliveira D, Ferreira JA, et al. The role of functional polymorphisms in immune response genes as biomarkers of bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy outcome in bladder cancer: establishment of a predictive profile in a Southern Europe population. *BJU Int* 2015 ; 116 (5) : 753-63.
9. Nomizo T, Ozasa H, Tsuji T, et al. Clinical impact of single nucleotide polymorphism in PD-L1 on response to nivolumab for advanced non-small-cell lung cancer patients. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 45124.
10. Queirolo P, Morabito A, Laurent S, et al. Association of CTLA-4 polymorphisms with improved overall survival in melanoma patients treated with CTLA-4 blockade: a pilot study. *Cancer Invest* 2013 ; 31 (5) : 336-45.
11. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2019 ; 107 : 8-14.
12. Refae S, Gal J, Ebran N, et al. Germinal immunogenetics predicts treatment outcome for PD1/PD-L1 checkpoint inhibitors. AACR Abstract (to be presented), 2019.
13. Karimian A, Azizian K, Parsian H, et al. CRISPR/Cas9 technology as a potent molecular tool for gene therapy. *J Cell Physiol* 2019. [Epub ahead of print].