

## En direct de l'AACR : compte rendu du 17 avril

Jacques Robert

Université de Bordeaux, Institut Bergonié, France

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

Pour ce premier jour à l'AACR, j'ai choisi de vous parler d'immunothérapie.

La session plénière a commencé par la conférence d'Elaine R. Mardis (*Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA*) qui nous a présenté le concept de *genome-guided immunotherapy*. Nous entrons ainsi dans le domaine où la génomique rencontre l'immunothérapie. La révolution qui a conduit aux premiers succès de l'immunothérapie est encore toute jeune, en voici donc une nouvelle ! Le blocage des *checkpoints* immunologiques, que nous a présenté Gaël Deplanque il y a quelques semaines dans e-VEGF-Immuno, est une approche aspécifique, visant à stimuler les défenses immunologiques globales de l'organisme, incluant bien sûr celles destinées à lutter contre les cellules cancéreuses. En revanche, l'approche de la *genome-guided immunotherapy* est spécifique et relève d'une immunothérapie génomique ou « de précision ».

Cette approche poursuit en fait la quête d'antigènes tumoraux spécifiques qu'avait entreprise Thierry Boon dans les années 1980 mais qui n'avait pas réussi, non parce que le concept était erroné, mais parce que les outils faisaient défaut. La technologie de la génomique permet maintenant de mieux identifier ces néo-antigènes spécifiques d'une tumeur et de développer des « vaccins » individuels qui permettront aux lymphocytes T de s'opposer spécifiquement aux cellules portant ces néo-antigènes. En effet, le *next generation sequencing* (NGS) permet de dresser l'inventaire des centaines de mutations présentes dans les gènes d'une tumeur, de sélectionner celles qui s'accompagnent d'un changement d'acides aminés (mutations faux-sens) et qui seront capables de donner ainsi naissance à une protéine dont la séquence sera altérée. Quelques points importants :

- Il n'est pas nécessaire que ces mutations soient oncogéniques, qu'elles soient *driver* et non *passenger* : il leur suffit de donner naissance à une protéine distincte de la protéine normale, qu'elle donne ou non un avantage à la cellule qui les portent. On établit ainsi une liste des *tumor-specific mutated antigens* contre lesquels on pourra dresser des défenses immunitaires ;
- Il est nécessaire que ces protéines nouvelles soient réellement produites par la cellule ; en effet, il ne suffit pas que le gène soit muté, encore faut-il qu'il soit exprimé : en réalisant le NGS par *RNA sequencing* et non par *exome sequencing*, on répond à la question : les protéines sélectionnées sont bien mutées ET exprimées.
- Comment sélectionner, parmi les centaines de mutations identifiées, celles qui comporteront vraiment des épitopes nouveaux accessibles à la reconnaissance immunologique ? Des algorithmes prédictifs ont été mis au point qui permettent d'anticiper si le changement de séquence induit bien un changement de conformation suffisant pour être immunogène de façon distincte de la protéine native.

On peut ainsi aboutir à la production de vaccins spécifiques de tumeurs prises individuellement (*patient-specific dendritic cell vaccines*), réalisant ainsi une immunothérapie de précision, à combiner avec des inhibiteurs des *checkpoints* immunologiques (PD1, PD-L1) pour stimuler en plus les lymphocytes T spécifiques de ces néo-antigènes qui auront été produits en réponse à la vaccination.

Des essais cliniques sont en cours dans les mélanomes, les glioblastomes, les cancers du sein triple-négatifs...

Les bases de ce travail peuvent être trouvées dans l'article suivant :

Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, et al. *Cancer immunotherapy*. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science* 2015; 348: 803-8.

Dans la même session plénière, Ton Schumacher (*Netherlands Cancer Institute, Amsterdam*) a axé sa présentation sur un concept que j'ai du mal à traduire : la « *foreignness of human cancers* » (la traduction exacte est « extranéité » qui signifie « qualité d'étranger » ; ce qui ne nous aide pas vraiment. J'essaie en proposant « l'étrangèreté » ou encore « l'exogénéité » des cancers humains)... Bref, à quel degré un cancer diffère-t-il de l'individu qui l'abrite (à son corps défendant) ? Certains cancers ont une « charge mutationnelle » (*mutation burden*) faible : peu de protéines sont distinctes de celles de l'individu, et donc peu de néo-antigènes seront des cibles potentielles des lymphocytes T ; d'autres ont une charge mutationnelle élevée, c'est-à-dire que de nombreuses protéines sont altérées et constitueront autant de néo-antigènes potentiels. Clairement, l'efficacité des anti-PD1 est supérieure dans les cancers à charge mutationnelle élevée, en particulier dans ceux qui ont un déficit en *mismatch repair*, c'est-à-dire ceux qui présentent le phénotype d'instabilité micro-satellitaire : plus le nombre de mutations, donc de néo-antigènes, est élevé, plus l'inhibition des mécanismes inhibiteurs des lymphocytes T est efficace, et ce, là encore, que ces néo-antigènes dérivent de mutations oncogéniques ou de mutations « en passant », qui ne contribuent en aucune façon à l'adaptation (« *cellular fitness* ») des cellules malignes.

Certains cancers sont totalement « étrangers » à l'individu chez lequel ils prolifèrent : mélanomes, cancers du poumon et du rein, et des nombreux déterminants antigéniques les différencient ; d'autres le sont beaucoup moins : cancers du sein en particulier, car leur charge mutationnelle est moindre. On retrouve ainsi le classement des cancers pour lesquels l'immunothérapie est efficace par rapport à ceux qui ne semblent pas justiciables d'une immunothérapie ciblant les *checkpoints* ...

Pour optimiser la présentation des néo-antigènes, pourquoi ne pas regrouper les antigènes pertinents en un seul peptide construit sur les anomalies protéiques identifiées dans une tumeur ? Il s'agit là d'un concept original tout à fait pertinent ! Nous n'en sommes pas aux essais cliniques, mais l'accélération qui caractérise la recherche en *sciences du cancer* (encore un néologisme ! Mais ne parle-t-on pas depuis longtemps des neurosciences ? Pourquoi pas « oncoscience » ?). Nous verrons sans doute très vite des essais cliniques de validation de ce concept...

Les bases de ce travail peuvent être trouvées dans l'article suivant :

Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. *Cancer immunology*. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015; 348: 124-8.

## Illustrations

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



**Figure 1.**

---