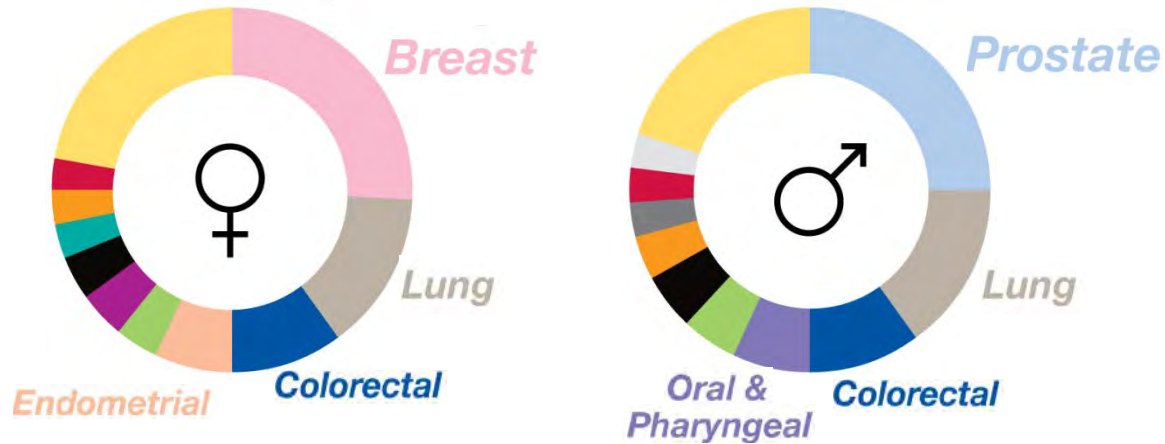


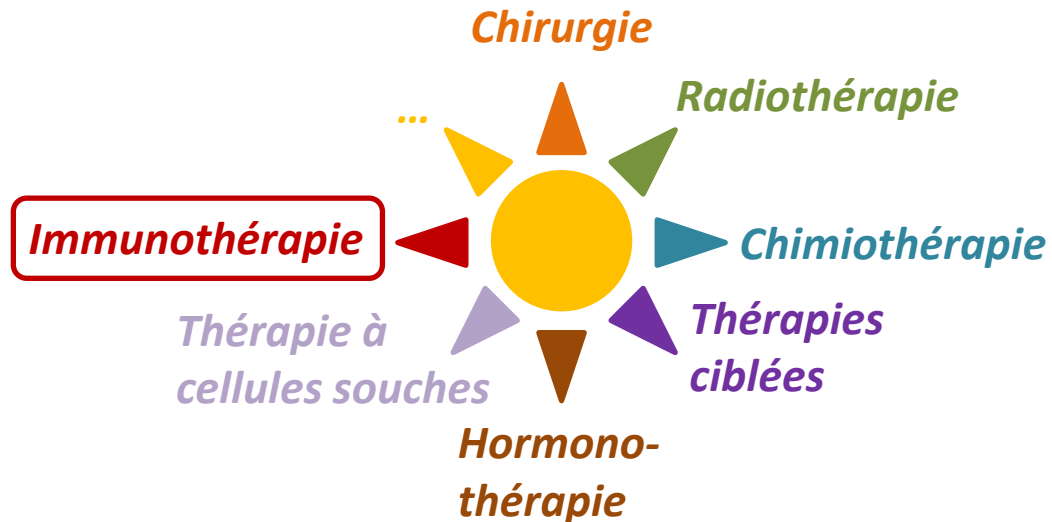
*L'immunothérapie du cancer:
l'exemple du gliome*

Valérie Dutoit, PhD, biologiste
Laboratoire d'immunologie des tumeurs
Division d'Oncologie

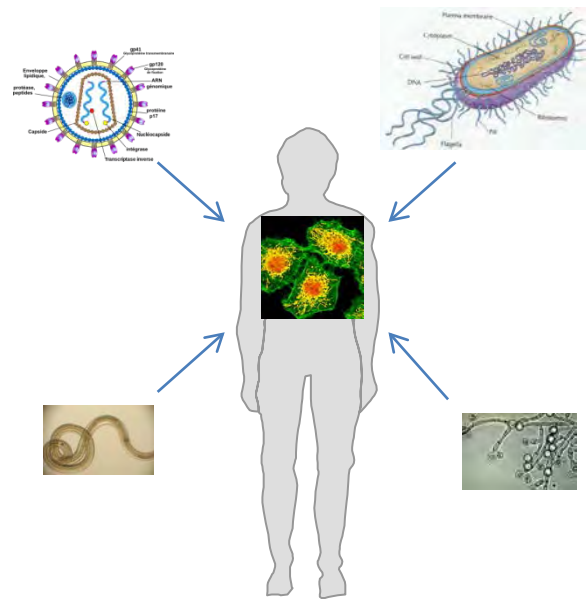
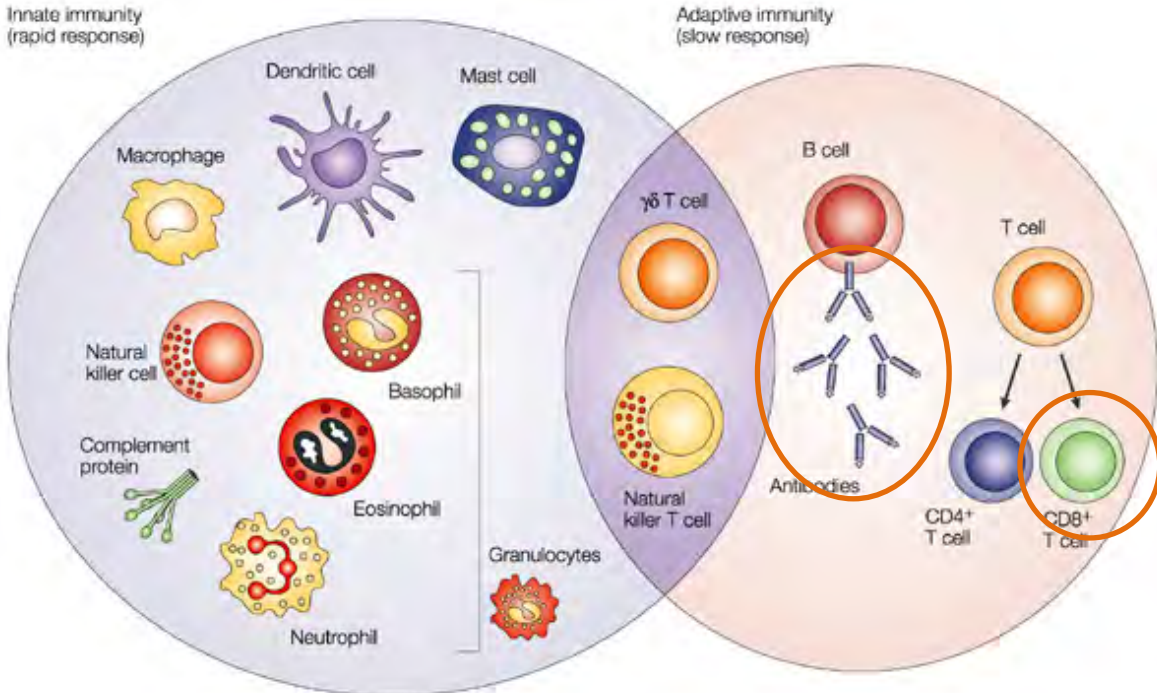
Le traitement du cancer



Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. (2008). "Cancer statistics, 2008".

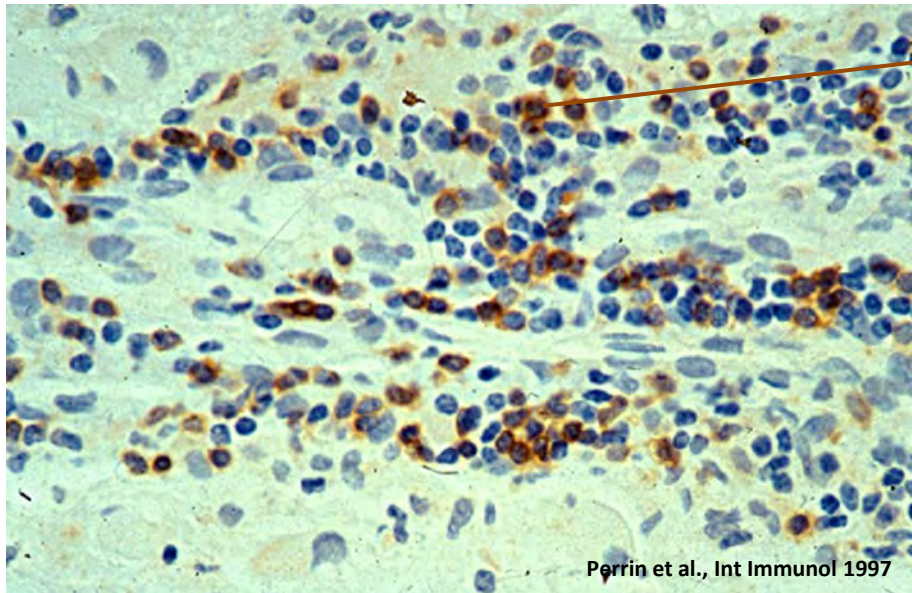


Le système immunitaire

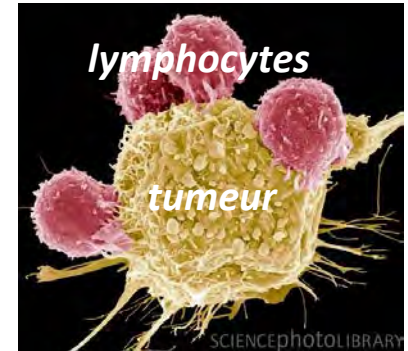


Notre système immunitaire reconnaît le cancer...

- des lymphocytes T sont trouvés au site de la tumeur
- leur présence corrèle avec une meilleure survie
- patients immunosupprimés sont à plus haut risque de cancer

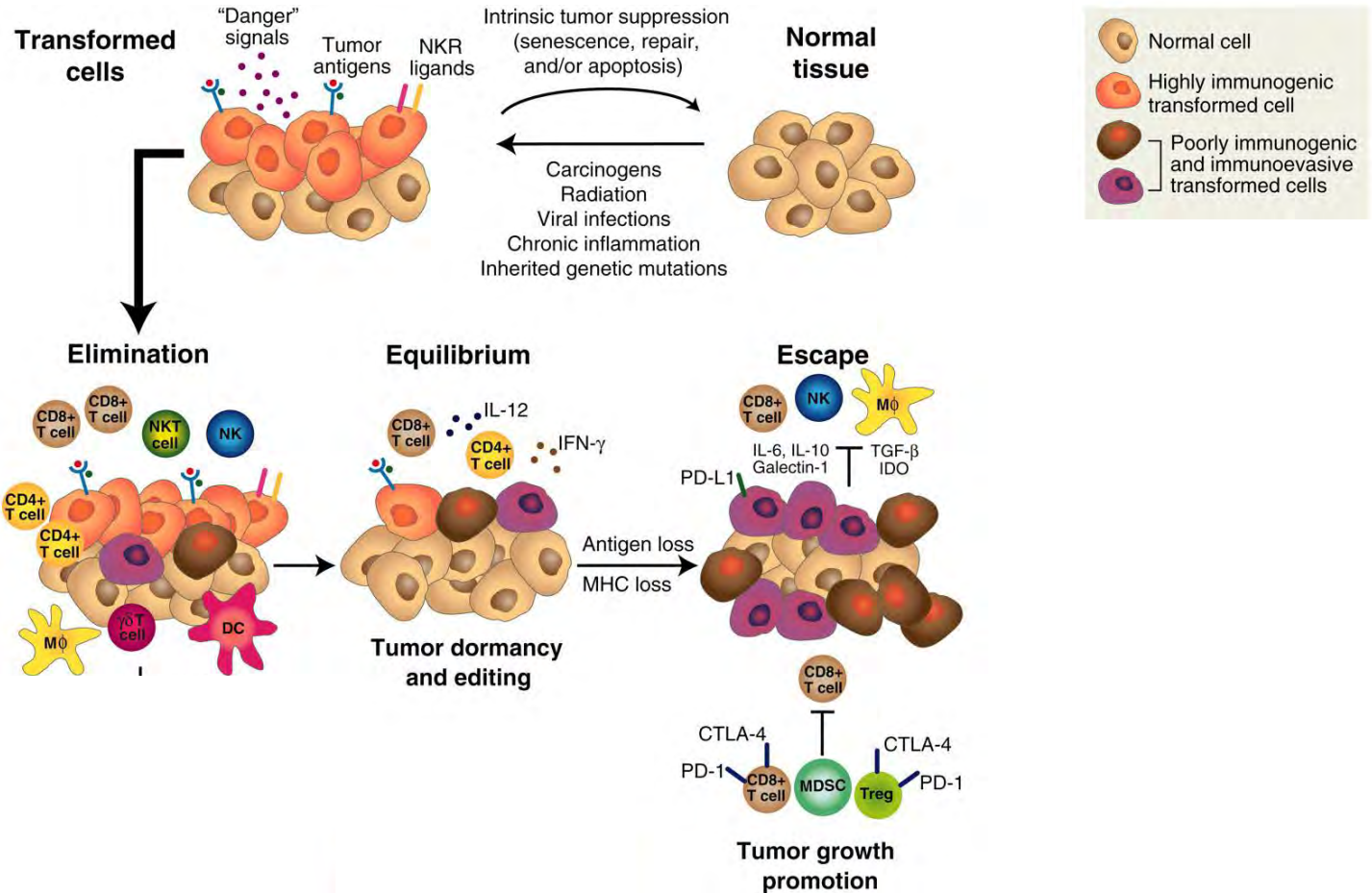


CD3

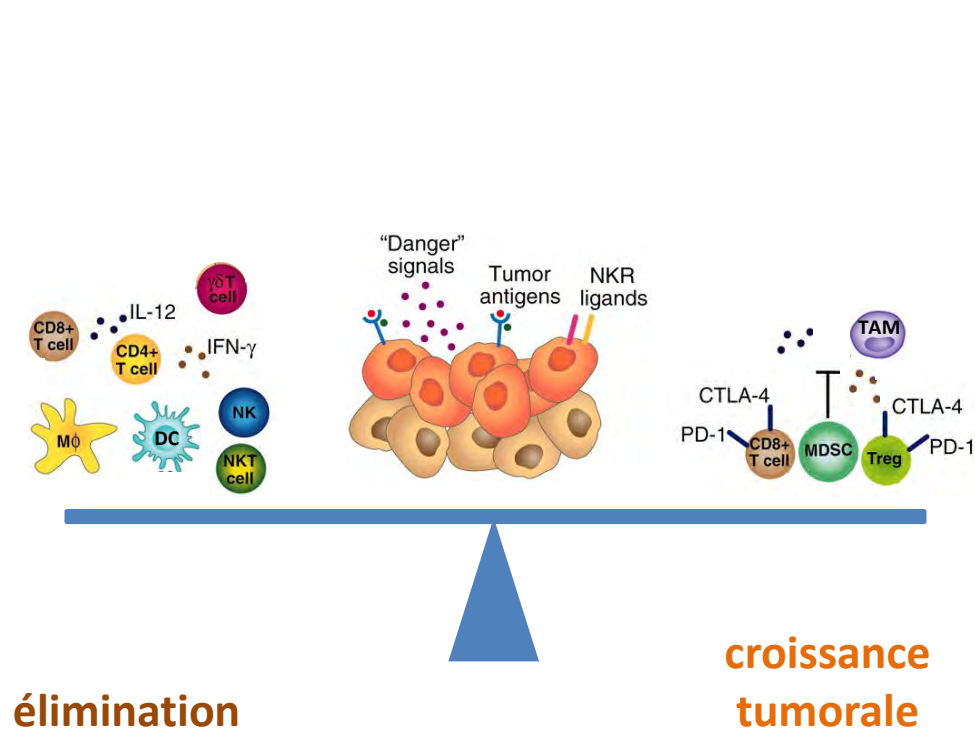


Les réponses immunitaires anti-cancer existent

... mais le cancer se défend



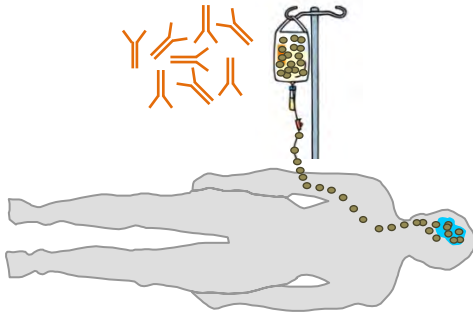
L'immunothérapie: faire pencher la balance du bon côté



L'immunothérapie du cancer

Utiliser le système immunitaire pour combattre le cancer

• Immunothérapie passive



-les anticorps monoclonaux:

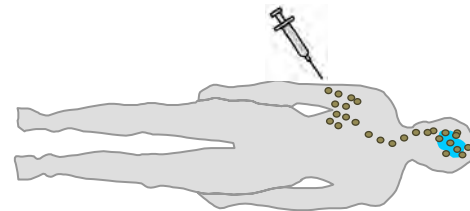
- Rituximab (anti-CD20)
- Cetuximab (anti-EGFR)
- Avastin (anti-VEGF)

3 - la thérapie cellulaire

- les cytokines (IL-2, IFN- α)

1 - les « interrupteurs immunologiques »

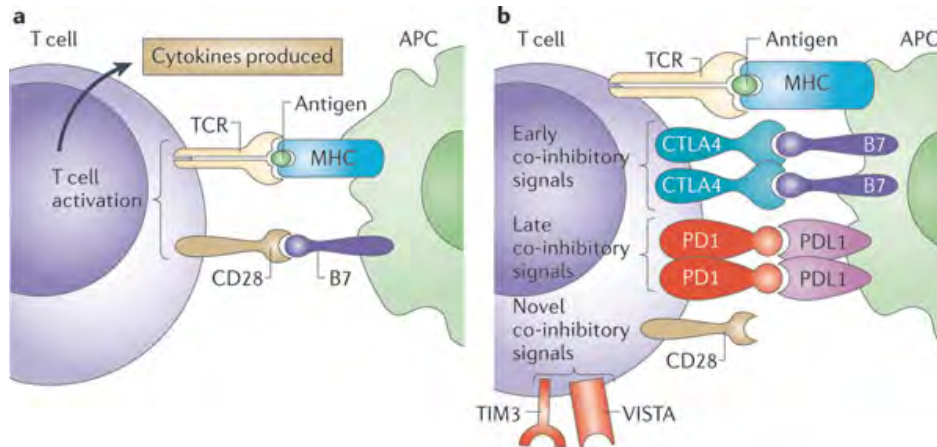
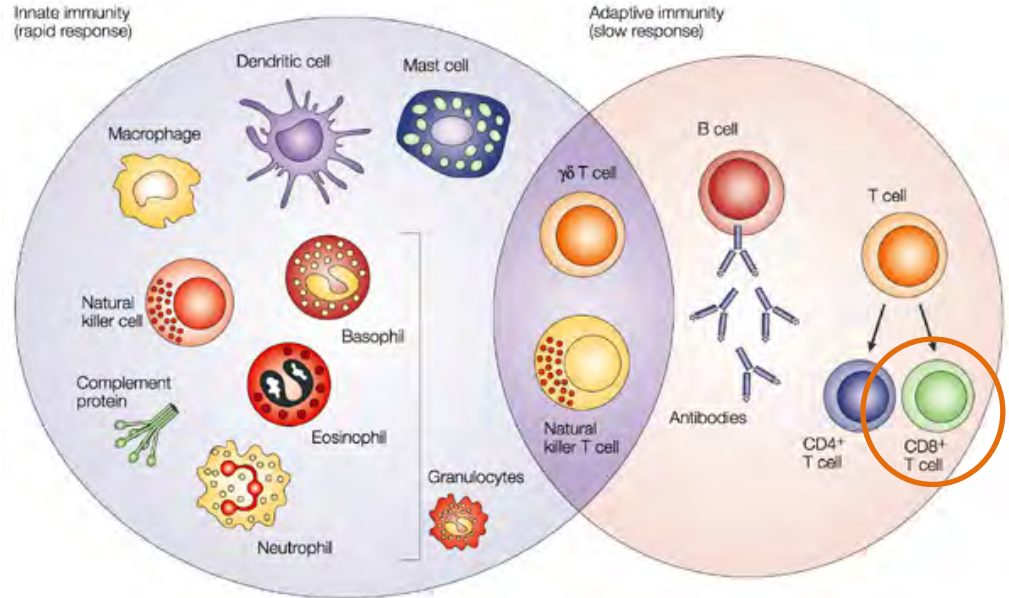
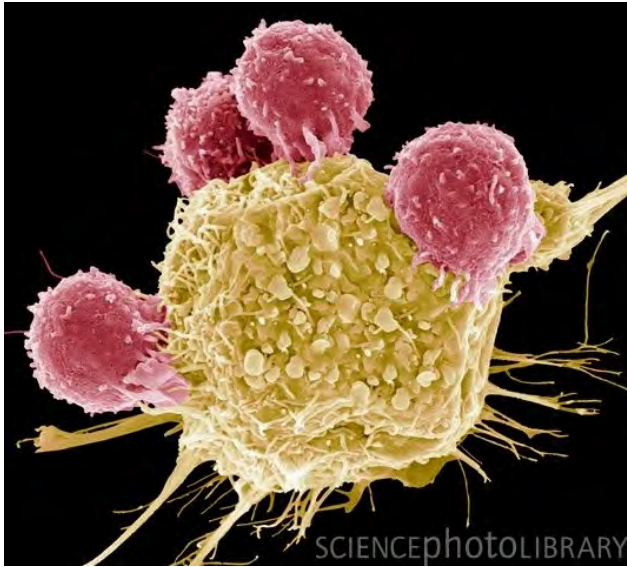
• Immunothérapie active



2 - la vaccination thérapeutique

- peptides tumoraux
- cellules dendritiques
- lysats tumoraux

L'activation du système immunitaire



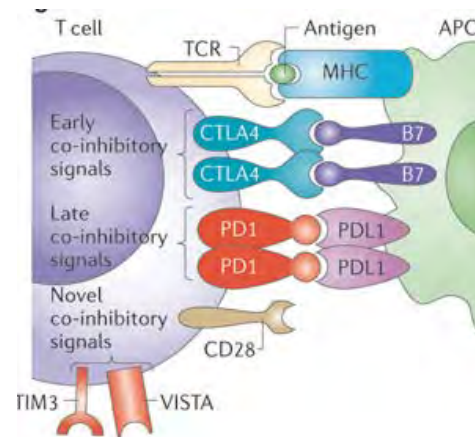
Nature Reviews | Cancer

régulateurs de la
réponse immunitaire

Nature Reviews | Cancer

Les interrupteurs immunologiques

B7 et **PDL1** augmentés dans différents cancers



- **anti-CTLA4: ipilimumab (Yervoy)**

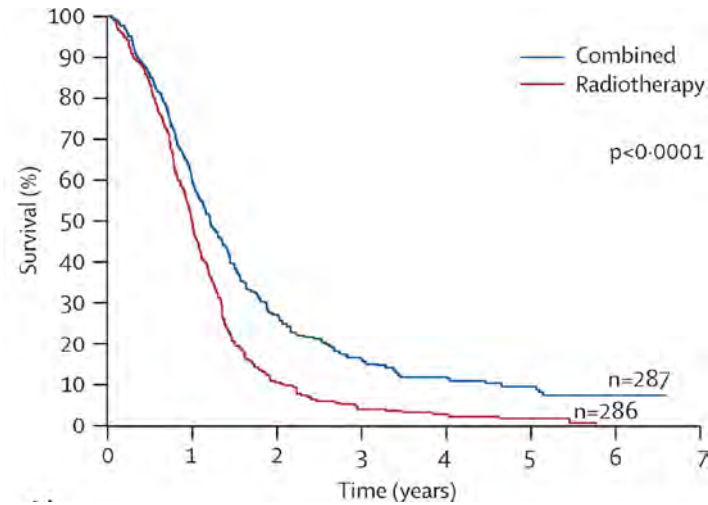
- *approuvé pour le mélanome métastatique*
- *survie prolongée chez 10-15% patients*
- *bénéfice à long terme pour qq % patients*
- *en phase de test dans les tumeurs du poumon et de la prostate*
- *effets secondaire assez importants (colites, hépatites, dermatites auto-immunes)*

- **anti-PD1: nivolumab**

- *en phase de test pour le mélanome, cancer colorectal, du poumon, de la prostate et du rein*
- *survie prolongée chez 30% patients*
- *réponse durable chez 10-15% patients*
- *moins toxique que l'anti-CTLA4*

Le gliome

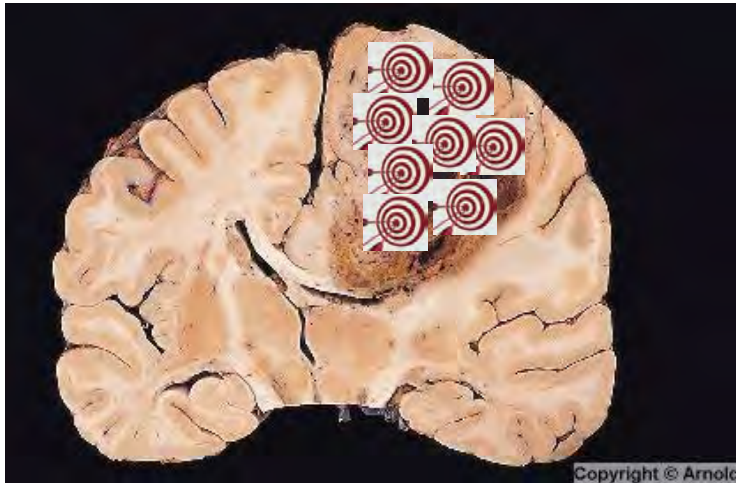
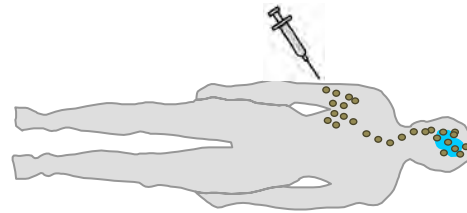
- 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez l'enfant
- 3^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'adulte jeune
- très grande morbidité



Stupp et al, *Lancet Oncol.* 2009

La vaccination thérapeutique

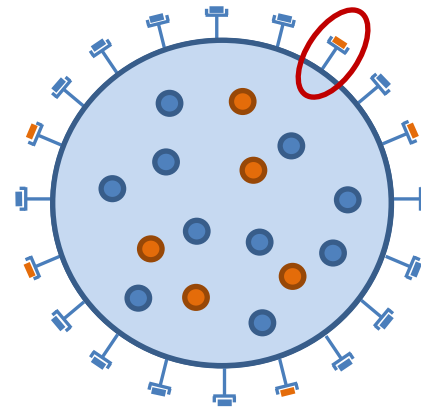
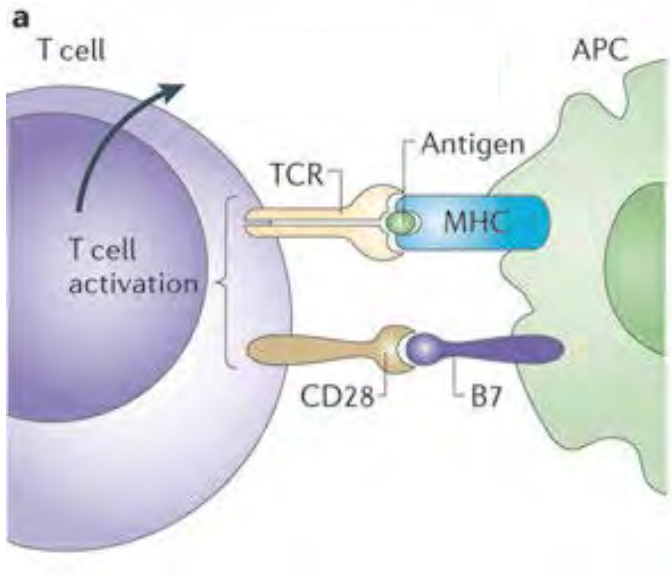
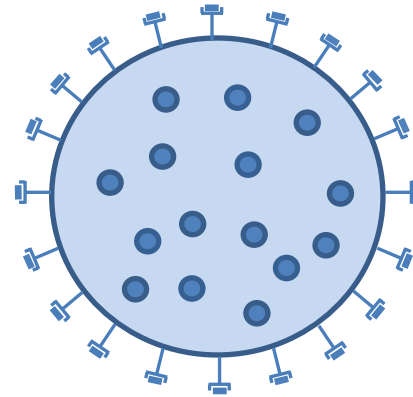
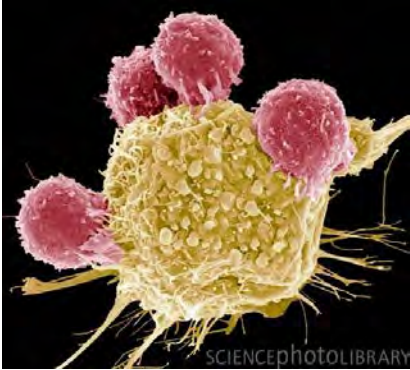
But: induire une réponse immunitaire anti-tumorale chez le patient



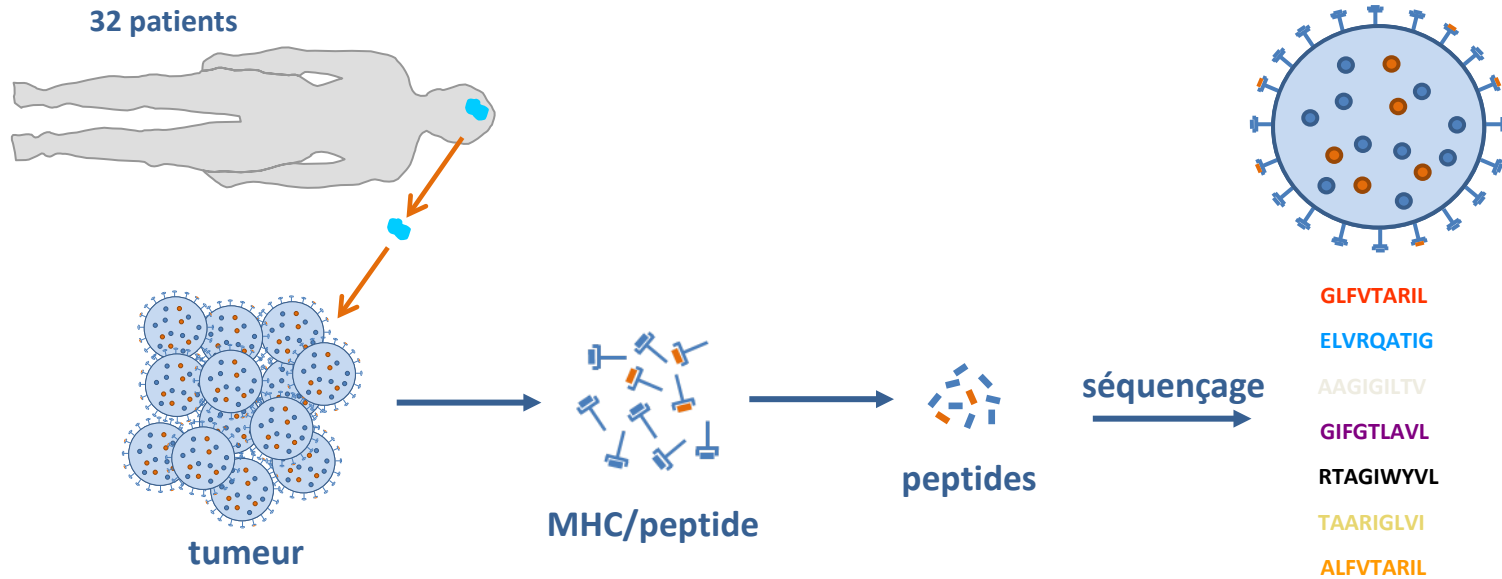
- cibles présentes sur les cellules tumorales
- absentes des tissus sains

identifier des antigènes de tumeur

Identification de nouveaux antigènes de gliome



Couper des antigènes de la surface des tumeurs



3686 peptides

sélection

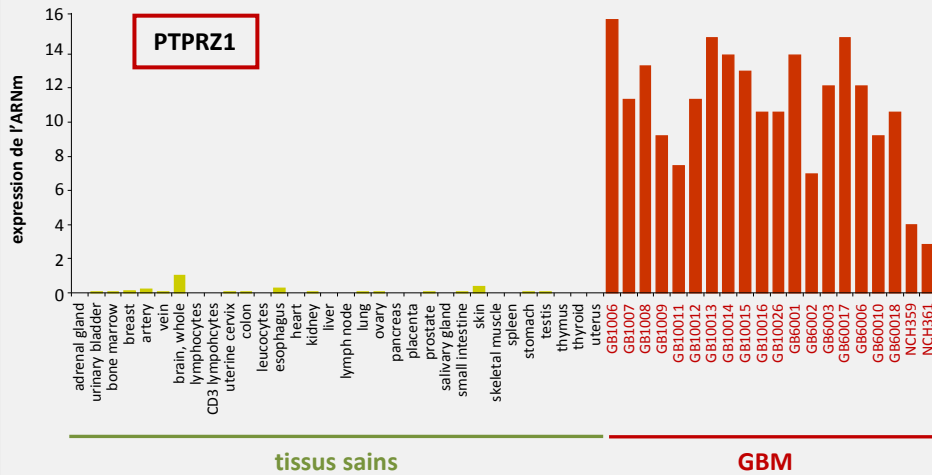
- hautement exprimés dans les gliomes
- pas/peu exprimés dans les tissus sains
- fonction associée au processus tumoral
- immunogènes

Vaccin anti-gliome

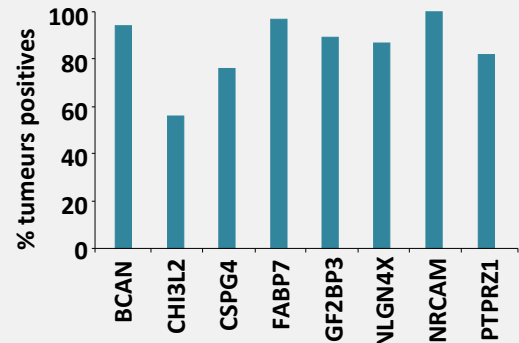
Peptide	Protéine source
BCA ₄₇₈₋₄₈₆	BCAN (Brevican)
CHI ₁₀₋₁₈	CHI3L2 (Chitinase 3-like 2)
CSP ₂₁₋₂₉	CSPG4 (Chondroïtin sulfate proteoglycan 4)
FABP7 ₁₁₈₋₁₂₆	FABP7 (Fatty acid binding protein 7, brain)
IGF2BP3 ₅₅₂₋₅₆₀	IGF2BP3 (Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3)
NLGN4X ₁₃₁₋₁₃₉	NLGN4X (Neuroigin 4, X-linked)
NRCAM ₆₉₂₋₇₀₀	NRCAM (Neuronal cell adhesion molecule)
PTP ₁₉₅₋₂₀₃ PTP ₁₃₄₇₋₁₃₅₅	PTPRZ1 (Protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z polypeptide 1)
TNC ₃₋₁₁	TNC (Tenascin C)

Test du vaccin in vitro

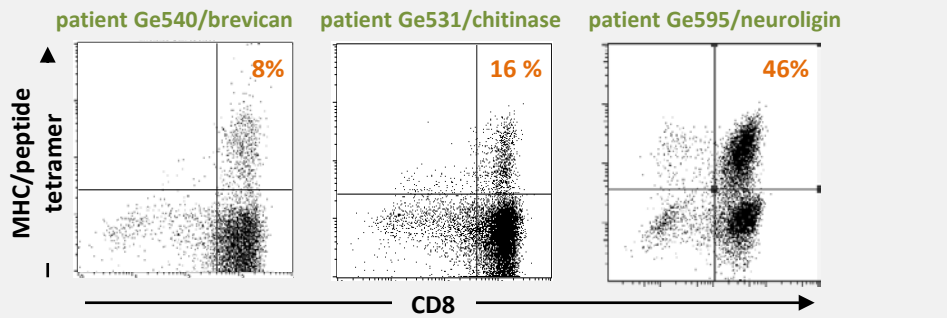
expression des antigènes restreinte au gliome



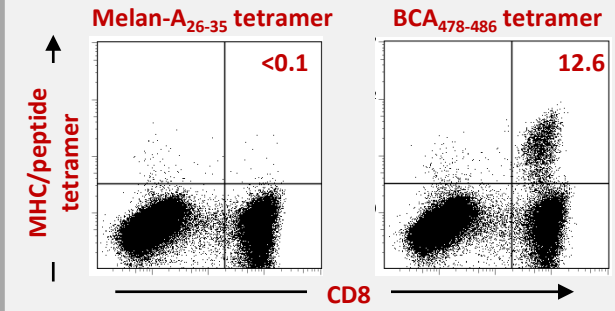
antigènes présents sur 60-100% des échantillons de gliome



possible de générer une réponse immunitaire chez les patients



lymphocytes spécifiques détectés au site de la tumeur



lymphocytes capables de tuer la tumeur

Essais cliniques de vaccination peptidique (phase I/II)



Angleterre (45 patients)
peptides + GM-CSF

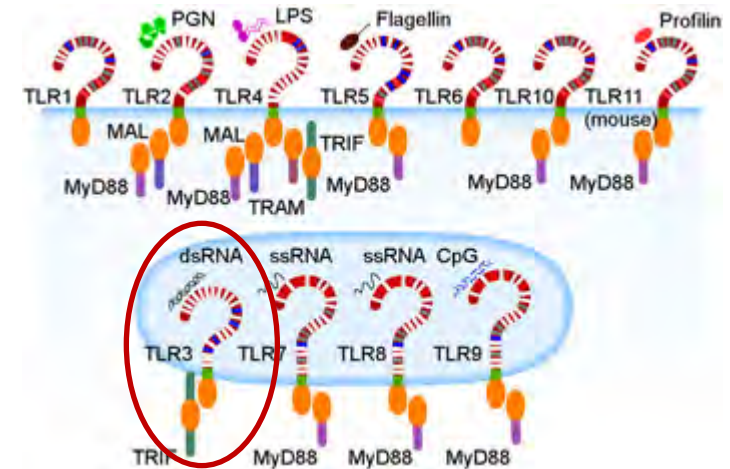
Etats-Unis (25 patients)
peptides + GM-CSF +
cyclophosphamide + imiquimod

**Genève (16 patients)
peptides + poly-ICLC**

Poly-ICLC:

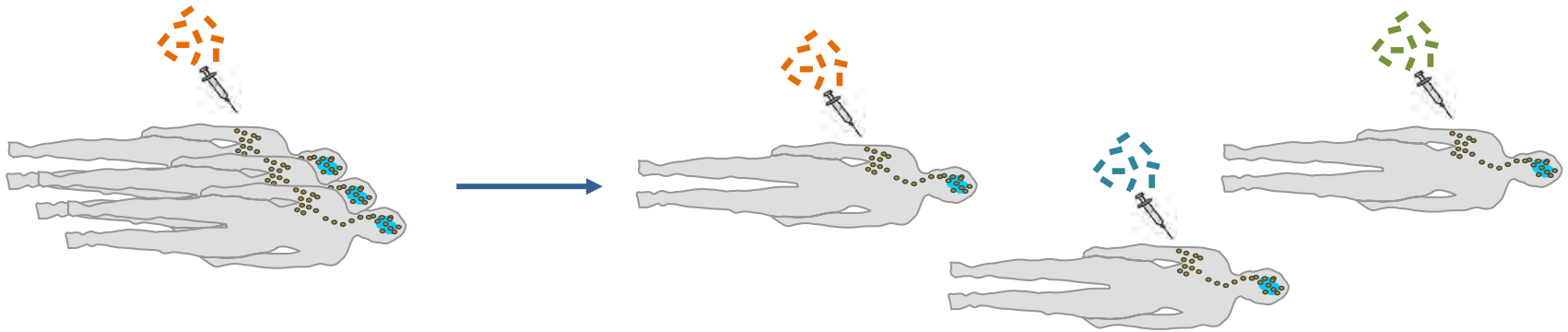
- ARN double brin synthétique
- imite l'ARN viral
- lie TLR3

Optimal pour les vaccins ciblant les tumeurs cérébrales



Essai européen de vaccination personnalisée

GAPVAC Glioma actively personalized vaccine consortium



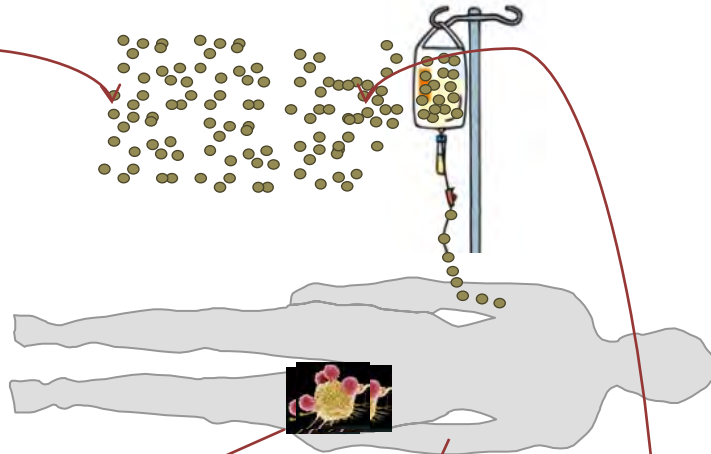
- thérapie personnalisée prenant en compte la génomique individuelle de chaque patient
- important soutien financier de la Commission Européenne (7th framework programme 2012)

La vaccination dans d'autres tumeurs

- tous types de cancer
- > 1300 essais clinique de vaccination thérapeutique en cours (150 phase III)
- un vaccin c'est:
 - un antigène (injecté seul ou sur une cellule dendritique)
 - un adjuvant
 - un molécule qui cible l'environnement immunosuppresseur
- avantage: coût peu élevé, peu d'effets secondaires
- 1 vaccin approuvé par la FDA pour traiter le cancer de la prostate: sipuleucel T

La thérapie cellulaire

Peptide	Protéine source
BCA ₄₇₈₋₄₈₆	BCAN (Brevican)
CHI ₁₀₋₁₈	CHI3L2 (Chitinase 3-like 2)
CSP ₂₁₋₂₉	CSPG4 (Chondroïtin sulfate proteoglycan 4)
FABP7 ₁₁₈₋₁₂₆	FABP7 (Fatty acid binding protein 7, brain)
IGF2BP3 ₅₅₂₋₅₆₀	IGF2BP3 (Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3)
NLGN4X ₁₃₁₋₁₃₉	NLGN4X (Neuroigin 4, X-linked)
NRCAM ₆₉₂₋₇₀₀	NRCAM (Neuronal cell adhesion molecule)
PTP ₁₉₅₋₂₀₃	PTPRZ1 (Protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z polypeptide 1)
PTP ₁₃₄₇₋₁₃₅₅	
TNC ₃₋₁₁	TNC (Tenascin C)



1. Thérapie à TIL



- amplification des cellules spécifiques de la tumeur
- mélanome

2. Thérapie à lymphocytes T modifiés



- mélanome
- leucémie
- gliome

- modification des cellules pour les rendre spécifiques de la tumeur

MÉDECINE

24 novembre 2013 13:30 | Act: 24.11.2013 15:35

Novartis veut soigner le cancer avec le VIH

Le laboratoire bâlois travaille sur un traitement pour combattre la leucémie. Pour ce faire, il a modifié le virus du VIH, qui peut provoquer le SIDA.

Remerciements

Laboratoire d'immunologie des tumeurs, Genève

Géraldine Philippin

Valérie Widmer

Adeline Nicolle

Madiha Derouazi

Cristina Riccadonna

Romain Vuillefroy de Silly

Paul Walker

Pierre-Yves Dietrich



Service d'oncologie, HUG, Genève

Denis Migliorini

Nicole Grandjeand Hallez

Nathalie Blasek

Joëlle Wasem

Immatics GmbH, Tübingen

Norbert Hilf

Steffen Walter

Toni Weinschenk

Harpreet Singh