

UN NOUVEAU PROJET DE RECHERCHE SOUTENU PAR LE FONDS NATIONAL  
DE LA RECHERCHE ET LA FONDATION CANCER

# Reprogrammer le paysage immunitaire des tumeurs: un projet innovant pour améliorer le traitement du cancer par immunothérapie

Contrairement aux autres stratégies thérapeutiques conventionnelles contre le cancer, l'immunothérapie est un traitement révolutionnaire qui ne vise pas directement la tumeur, mais agit principalement sur le système immunitaire du patient atteint du cancer pour le rendre apte à reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses. L'immunothérapie a bouleversé la prise en charge du cancer par son mode d'action totalement différent d'autres traitements.

En effet, les cellules cancéreuses parviennent à déjouer les mécanismes de défense de l'organisme pour ne pas être reconnues par les cellules immunitaires comme des cellules anormales. Ainsi, les cellules cancéreuses se dotent de boucliers, appelés « **Points de Contrôle Immunitaires** » ou en anglais « **Immune Checkpoints** », qui les protègent et neutralisent les cellules immunitaires. Les cellules cancéreuses peuvent alors se multiplier sans aucun contrôle de l'organisme et former aussi des tumeurs secondaires à distance appelées métastases.



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Bassam Janji

**DATE DE NAISSANCE :** 1966

**NATIONALITÉ :** française

**TITRE :** Dr (PhD)

**ÉTUDES :** Université Paris 6 et Institut Curie, Paris, France

**EMPLOI :** Directeur Adjoint du LECR et Investigateur Principal du groupe de Recherche sur le microenvironnement tumoral au LECR



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Guy Berchem

**DATE DE NAISSANCE :** 1964

**NATIONALITÉ :** luxembourgeoise

**TITRE :** Dr. med, Dr (PhD)

**ÉTUDES :** Institut Jules Bordet à Bruxelles, Belgique, et Université Georgetown, Washington DC, États-Unis

**EMPLOI :** Médecin Oncologue au Centre Hospitalier du Luxembourg et Directeur du Laboratory of Experimental Cancer Research (LECR) au LIH

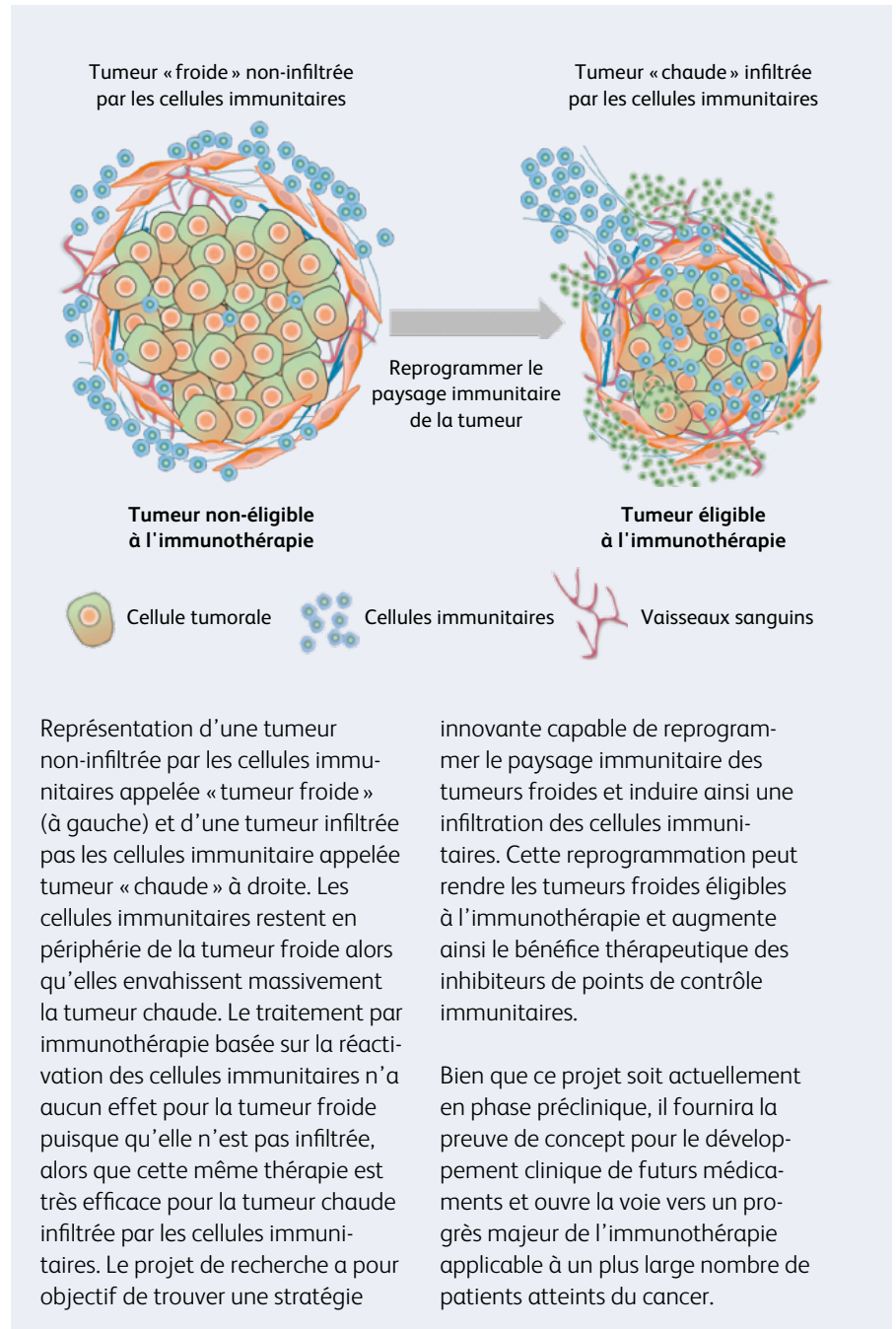
## Une découverte qui a mérité le prix Nobel de Médecine

Bien que plusieurs stratégies d'immunothérapie existent, la stratégie la plus efficace actuellement utilisée en clinique est celle qui consiste en un traitement avec des anticorps monoclonaux capables de lever le frein et rompre les points de contrôle immunitaires. Ces anticorps agissent comme

des **inhibiteurs de points de contrôle immunitaires**. La découverte de cette stratégie thérapeutique a été récompensée en octobre 2018 par le prix Nobel de Médecine ou de Physiologie décerné aux Professeurs James P. Allison, chercheur à l'Université du Texas aux Etats-Unis et Tasuku Honjo, chercheur à l'Université de Kyoto au Japon.

### L'immunothérapie – efficace contre différents types de cancers

L'immunothérapie, notamment celle basée sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, a permis des avancées considérables. Une réponse durable a été obtenue chez des patients atteints de **mélanomes cutanés** (cancer de la peau) métastatiques résistants aux traitements standardisés tels que la chimiothérapie. L'immunothérapie a donné également des résultats très encourageants pour le traitement du **cancer du poumon** et des **lymphomes hodgkiniens** en rechute. Les résultats sont aussi très prometteurs dans certains **cancers ORL, du côlon, de la vessie, du rein et de l'ovaire**. Il faut également noter que l'immunothérapie commence à gagner du terrain dans le traitement du **cancer du sein**. En effet, en juin dernier, une équipe de chercheurs américains dirigée par le professeur Steven Rosenberg a annoncé la régression complète d'une tumeur du sein métastasée chez une de leurs patientes traitée par immunothérapie et qui ne répondait plus à aucun traitement conventionnel. Ce miracle médical a préparé le chemin à de nombreux essais cliniques qui sont en cours pour le cancer du sein. Bien que les résultats de traitement par immunothérapie pour le cancer du sein ne soient pas encore à la hauteur de ceux obtenus pour les cancers du poumon, du mélanome ou de la vessie, les efforts considérables qui sont actuellement menés conjointement par les chercheurs, les médecins et les laboratoires pharmaceutiques vont finir par en améliorer l'efficacité.



Représentation d'une tumeur non-infiltrée par les cellules immunitaires appelée « tumeur froide » (à gauche) et d'une tumeur infiltrée par les cellules immunitaires appelée tumeur « chaude » à droite. Les cellules immunitaires restent en périphérie de la tumeur froide alors qu'elles envahissent massivement la tumeur chaude. Le traitement par immunothérapie basée sur la réactivation des cellules immunitaires n'a aucun effet pour la tumeur froide puisque qu'elle n'est pas infiltrée, alors que cette même thérapie est très efficace pour la tumeur chaude infiltrée par les cellules immunitaires. Le projet de recherche a pour objectif de trouver une stratégie

innovante capable de reprogrammer le paysage immunitaire des tumeurs froides et induire ainsi une infiltration des cellules immunitaires. Cette reprogrammation peut rendre les tumeurs froides éligibles à l'immunothérapie et augmente ainsi le bénéfice thérapeutique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Bien que ce projet soit actuellement en phase préclinique, il fournira la preuve de concept pour le développement clinique de futurs médicaments et ouvre la voie vers un progrès majeur de l'immunothérapie applicable à un plus large nombre de patients atteints du cancer.

### Une véritable prouesse thérapeutique mais sur un nombre restreint des patients

Il faut cependant souligner que cette révolution thérapeutique ne profite pas à tous les patients atteints du cancer. L'efficacité complète et durable de l'immunothérapie est limitée à une partie des malades. Ainsi, dans le cas

du mélanome, seulement 38 % des cas profitent d'une guérison complète et durable, alors que près de 60 % des malades n'en tirent aucun bénéfice thérapeutique.

Les efforts des chercheurs travaillant dans le domaine de l'immunothérapie dans le monde entier ont abouti à l'identification de plusieurs facteurs

responsables de l'inefficacité de ce traitement chez certains patients. Il est actuellement bien établi que les patients porteurs de tumeurs peu ou pas infiltrées par des cellules immunitaires, appelées « **tumeurs désertes** » ou « **tumeurs froides** », ne bénéficient d'aucun avantage thérapeutique. En revanche, les patients porteurs de tumeurs pré-infiltrées par des cellules immunitaires, appelées « **tumeurs chaudes** » ou « **tumeurs enflammées** » profitent, en général, d'une réponse durable et soutenue. Ainsi, cette thérapie peut s'avérer particulièrement efficace pour réveiller les cellules immunitaires endormies et/ou renforcer celles qui sont épuisées dans les tumeurs chaudes pré-infiltrées.

Depuis quelques années, l'équipe de recherche sur le Microenvironnement Tumoral (TM) au sein du *Laboratory of Experimental Cancer Research*, (LECR) dirigée par **les Drs Bassam Janji et Guy Berchem** du *Luxembourg Institute of Health*, (LIH) a lancé un vaste programme de recherche sur l'immunothérapie ayant pour but d'améliorer l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires notamment chez les patients porteurs des tumeurs froides et non-éligibles à ce traitement. Leurs travaux de recherche pionniers, publiés dans de prestigieuses revues scientifiques internationales <sup>1,2,3</sup>, ont permis d'identifier une cible dans les tumeurs dont le blocage permet de **reprogrammer le paysage immunitaire** des tumeurs froides. Cette reprogrammation consiste à induire une infiltration massive de cellules immunitaires et à les rendre ainsi responsive à l'immunothérapie basée sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Dans ce contexte, **le Fonds National de la Recherche (FNR) et la Fondation Cancer ont décidé de financer un projet de recherche d'envergure et hautement innovant qui pourrait**

## à terme avoir un impact thérapeutique majeur sur les patients atteints du cancer.

Le projet (COMBATIC), mené dans l'unité de recherche des Drs Janji et Berchem, vise à évaluer la capacité de molécules pharmacologiques, développées pour bloquer la cible préalablement identifiée au laboratoire, à induire une pré-infiltration des cellules immunitaires dans des modèles expérimentaux précliniques de mélanome et de cancer du côlon qui ne sont pas éligible à l'immunothérapie. Le projet prévoit également de tester le bénéfice thérapeutique d'une combinaison de ces molécules avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Le but ultime de ce projet est d'apporter une stratégie thérapeutique capable de reprogrammer le paysage immunitaire des tumeurs froides non-éligibles à l'immunothérapie vers celui des tumeurs chaudes pré-infiltrées par des cellules immunitaires. Ces cellules immunitaires infiltrant les tumeurs reprogrammées seront capables d'agir contre les cellules cancéreuses sous l'effet de l'immunothérapie. ●

## Références

1. Noman, M.Z., **Janji, B.**, Kaminska, B., Van Moer, K., Pierson, S., Przanowski, P., Buart, S., **Berchem, G.**, Romero, P., Mami-Chouaib, F. & Chouaib, S. Blocking hypoxia-induced autophagy in tumors restores cytotoxic T-cell activity and promotes regression. *Cancer Res* **71**, 5976-5986 (2011).
2. Baginska, J., Viry, E., **Berchem, G.**, Poli, A., Noman, M.Z., van Moer, K., Medves, S., Zimmer, J., Oudin, A., Niclou, S.P., Bleackley, R.C., Goping, I.S., Chouaib, S. & **Janji, B.** Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 17450-17455 (2013).
3. Mgrditchian, T., Arakelian, T., Paggetti, J., Noman, M.Z., Viry, E., Moussay, E., Van Moer, K., Kreis, S., Guerin, C., Buart, S., Robert, C., Borg, C., Vielh, P., Chouaib, S., **Berchem, G.** & **Janji, B.** Targeting autophagy inhibits melanoma growth by enhancing NK cells infiltration in a CCL5-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* **114**, E9271-E9279 (2017).

De gauche à droite : Maiti Lommel (PhD) de la Fondation Cancer, Dr Guy Berchem, Lucienne Thommes - directrice de la Fondation Cancer, Bassam Janji (PhD), Sean Sapcaru (PhD) et Marc Schiltz (PhD) du Fonds National de la recherche - FNR.

