

Vers un doublet gagnant – stratégie d’immunothérapie combinatoire contre le cancer du sein hautement agressif



BIoG RAPHIE

NOM : Guy Berchem

DATE DE NAISSANCE : 1964

NATIONALITÉ : luxembourgeoise

TITRE : Dr. med, Dr (PhD)

ETUDES :

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



BIoG RAPHIE

NOM : Bassam Janji

DATE DE NAISSANCE : 1966

NATIONALITÉ : française

TITRE : Dr (PhD)

ETUDES :

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

La Fondation Cancer soutient un projet de recherche des Drs Bassam Janji et Guy Berchem, du *Luxembourg Institute of Health (LIH)* intitulé *CD47 and PD-1 blockade: a new cutting edge COMBI approach to simultaneously stimulate macrophages and re-activate T cell-mediated destruction of highly aggressive metastatic breast tumors* qui a pour but d’investiguer une stratégie d’immunothérapie combinatoire dans le cadre des cancers du sein métastasés hautement agressifs.

Lorsqu’une bactérie, un virus ou tout autre agent infectieux pénètrent dans notre corps, notre système immunitaire est capable de les identifier comme étant une menace puis de les éliminer, empêchant ainsi les dommages causés par ces micro-organismes. Ce même système immunitaire est également capable d’éliminer les cellules de l’organisme qui sont endommagées ou mortes. Ce type de réaction de notre système immunitaire est appelé réponse immunitaire.

Notre organisme peut avoir deux types de réponse immunitaire :

- La réponse immunitaire dite « innée » se fait à l’aide de différents types de cellules immunitaires circulant dans le sang appelées cellules phagocytaires ou « macrophages ». Les macrophages peuvent être comparés à des patrouilleurs en période de guerre, chargés de supprimer toutes intrusions non-identifiées sans reconnaissance préalable de l’intrus. Ces cellules sont appelées cellules phagocytaires.

- La réponse immunitaire dite « adaptative » se fait principalement à l'aide de cellules appelées lymphocytes T. Les lymphocytes T sont capables de détruire les corps étrangers et les cellules anormales après les avoir préalablement identifiées. De plus, les lymphocytes T sont capables de garder en mémoire les agresseurs qu'ils ont rencontrés, afin de réagir plus rapidement et plus efficacement s'ils se présentent à nouveau (Figure 1).

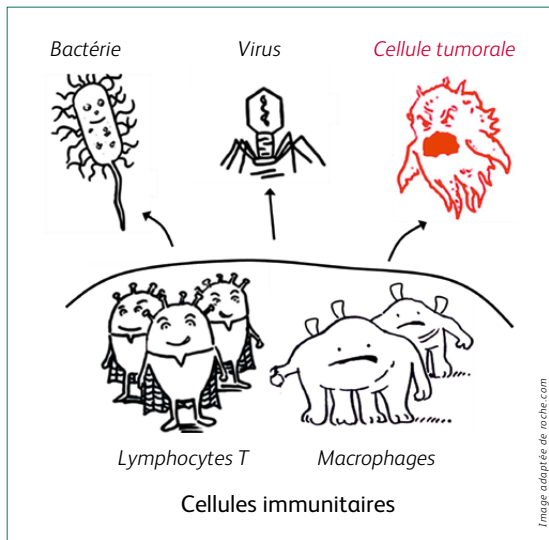


Figure 1

Pourquoi nos cellules immunitaires n'arrivent-elles pas à éliminer efficacement les cellules tumorales de notre organisme ?

Les cellules immunitaires sont équipées de ce que l'on appelle des « points de contrôle immunitaires » ou en anglais « *immune checkpoints* » : PD-1 et le CTLA-4 pour les lymphocytes T et SIRPa pour les macrophages (Figure 2). Ces points de contrôle immunitaires permettent aux cellules immunitaires de recevoir des messages et d'être ainsi activées ou désactivées en fonction des situations rencontrées. Ce mécanisme de sécurité de notre système immunitaire (qui sert par exemple à éviter les maladies appelées auto-immunes c'est-à-dire quand les cellules immunitaires attaquent des cellules saines) a aussi des failles car les cellules tumorales savent le détourner pour échapper à la surveillance immunitaire. La découverte fondamentale des points de contrôle immunitaires, notamment CTLA-4 et le PD-1, a permis de développer une nouvelle génération de traitements d'immunothérapie anti-tumorale qui repose sur le renforcement du système immunitaire pour combattre le cancer.

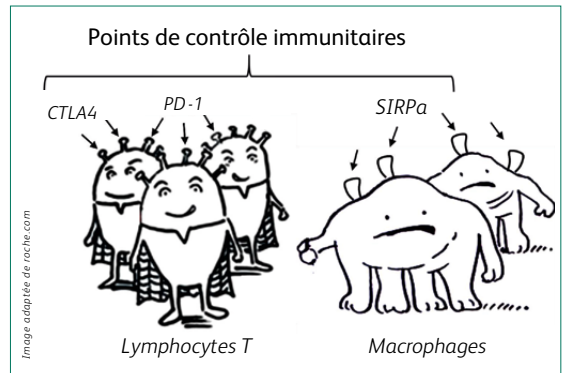


Figure 2

S'il n'est pas éliminé ou traité efficacement, l'évolution du cancer va mener au décès de la personne touchée à plus ou moins long terme. Afin de mieux comprendre comment marche l'immunothérapie, il est utile de rappeler brièvement comment se développe la tumeur dans un organisme doté d'un système immunitaire efficace.

En temps normal, notre système immunitaire exerce un contrôle continu pour empêcher le développement de cellules tumorales et protéger notre organisme. Lors du développement d'un cancer, on distingue trois phases successives :

1. **La phase d'immuno-surveillance ou d'élimination** : dans cette première phase, appelée aussi phase d'élimination, notre système immunitaire est tout à fait capable de reconnaître les cellules cancéreuses comme étant des cellules étrangères et de les éliminer très efficacement. Il arrive cependant que certaines cellules tumorales échappent à notre système immunitaire du fait de mutations dans leurs gènes et/ou d'un dysfonctionnement du système immunitaire.
2. **La phase d'équilibre** : lorsque certaines cellules ne sont pas détruites pendant la phase d'élimination, on appelle phase d'équilibre la phase durant laquelle le système immunitaire parvient encore à réguler la population de cellules tumorales. Celles-ci restent en équilibre critique avec les cellules immunitaires.
3. **La phase d'échappement** : les cellules tumorales échappent complètement au contrôle des cellules immunitaires en se dotant de boucliers capables de désactiver les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et les macrophages. De plus, la succession des mutations génétiques permet également aux cellules tumorales de perdre leurs

signatures (appelés antigènes) pour devenir indécryptables par le système immunitaire. Dans cette phase, le système immunitaire de l'organisme est complètement endormi et étouffé par ces armes redoutables que les cellules tumorales développent, ce qui permet la progression rapide de la tumeur et sa propagation dans l'organisme.

Les avantages de l'immunothérapie par rapport à d'autres thérapies anti-cancéreuses

Aujourd'hui, les avantages qu'offre l'immunothérapie par rapport aux autres traitements tels que la chimiothérapie ou les thérapies ciblées en font l'approche la plus prometteuse dans le traitement des cancers.

La chimiothérapie utilise des molécules qui empêchent la multiplication rapide et anarchique des cellules tumorales. Ces molécules agissent cependant sur toutes les cellules en division et pas uniquement sur les cellules cancéreuses ; elles sont donc potentiellement nocives pour certaines cellules saines.

Les thérapies ciblées agissent sur la croissance des tumeurs et sur les métastases, en ciblant spécifiquement plusieurs mécanismes impliqués dans le développement et la propagation du cancer. Ce type de thérapie ciblée peut également avoir des effets secondaires non-désirables.

L'immunothérapie, à l'inverse des chimiothérapies, ne cible pas les cellules tumorales elles-mêmes mais les cellules immunitaires qui les entourent afin de les activer. Ce sont ensuite ces cellules immunitaires activées qui détruisent les cellules tumorales. Plusieurs types d'immunothérapies ont été développés (vaccination, greffe des cellules immunitaires...), mais l'immunothérapie qui cherche à empêcher la neutralisation par les cellules tumorales des cellules immunitaires via les points de contrôle immunitaires (PD-1, CTLA-4) est la plus prometteuse dans le traitement des cancers.

Comment marche l'immunothérapie basée sur les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ?

Afin de désactiver les cellules immunitaires, les cellules tumorales développent à leur surface des boucliers (tels que le PD-L1 et CD47). Ces boucliers, appelés « ligands », ont la capacité de se lier avec les points de contrôle immunitaires, situés à la surface des lymphocytes T (PD-1) ou des macrophages (SIRPa). En faisant cela, les cellules tumorales désactivent la

vigilance des cellules immunitaires et freinent leur capacité à les tuer (Figure 3).

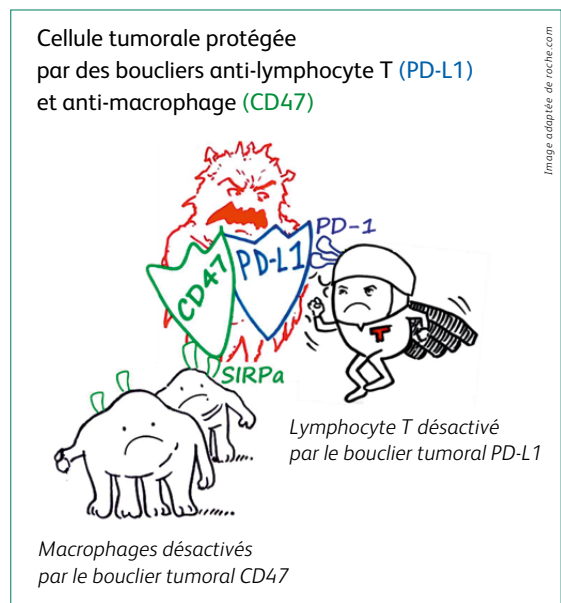


Figure 3

L'immunothérapie vise à empêcher ces « liaisons dangereuses » en introduisant des anticorps monoclonaux dans l'organisme du patient. Ces anticorps peuvent se fixer soit sur les points de contrôle immunitaires (PD-1 ou CTLA-4) situés à la surface des cellules immunitaires, soit sur les ligands de ces points de contrôle qui sont à la surface des cellules tumorales (PD-L1 ou B7). Dans les deux cas, ces anticorps agissent ainsi comme une sorte de bouchon qui empêche ces liaisons dangereuses entre les points de contrôle immunitaires et leurs récepteurs. Ainsi, la vigilance immunitaire est réactivée et le frein imposé aux cellules immunitaires pour éliminer les cellules tumorales est levé (Figure 4).

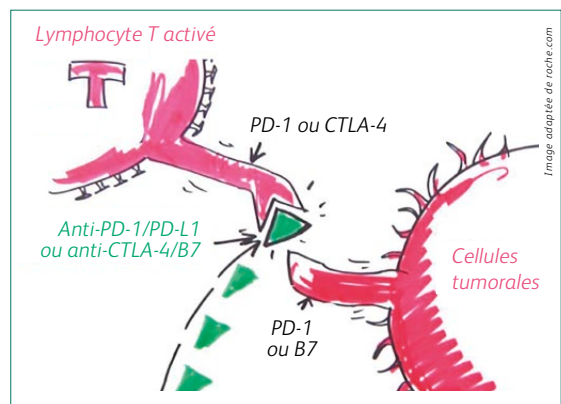


Figure 4

Des résultats spectaculaires... mais pas pour tous les cancers

Les premiers résultats des traitements d'immunothérapie basés sur l'utilisation des anticorps anti-PD-1/PD-L1 permettent d'espérer une amélioration significative de la durée de survie des patients qui répondent positivement au traitement.

À ce jour, ce type de traitement est efficace dans environ 30 % des cas. Les études démontrent que l'efficacité du traitement varie en fonction du type de tumeur. Des avancées concrètes ont déjà été réalisées dans le traitement par immunothérapie du cancer de la peau (mélanome), le cancer du poumon non à petites cellules, les lymphomes de Hodgkin, les cancers de la vessie, du rein, de la tête et du cou.

Dans le cas du cancer du sein, l'efficacité de l'immunothérapie basée sur les anticorps anti-PD-1/PD-L1 n'est pas satisfaisante puisque des essais cliniques montrent un taux de réponse à ce traitement de seulement 19 % chez des patientes atteintes de tumeurs du sein de type triple-négatif (TNBC), ayant une expression positive de PD-L1 et ayant développé une résistance à la chimiothérapie. La majorité de ces cancers du sein demeurent ainsi réfractaires à cette thérapie. Une des causes majeures de cette résistance est probablement l'adaptation tumorale à l'immunité innée (macrophages) et adaptative (lymphocytes T) – autrement dit le développement de stratégies d'échappement à la surveillance immunitaire par les cellules tumorales.

Le soutien de la Fondation Cancer

Les travaux de recherche menés par le **Dr Guy Berchem** et le **Dr Bassam Janji** au laboratoire de recherche en cancérologie expérimentale (*Laboratory of Experimental Cancer Research*) du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) ont révélé que des cellules de cancer du sein ayant muté et subi une transformation maligne de manière à être capable de former beaucoup plus facilement des métastases, échappaient à la surveillance et à l'élimination par les cellules immunitaires grâce à la production en grande quantité des boucliers CD47 et PD-L1. Ce type de mutation et transformation favorise donc l'évasion des cellules cancéreuses, la suppression de la réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T et des macrophages, et contribue donc à la résistance à l'immunothérapie.

Dans ce contexte, la Fondation Cancer a décidé de financer un projet de recherche innovant en immunothérapie qui sera mené par les Drs Guy Berchem et Bassam Janji du LIH. Le projet propose d'étudier une approche basée sur le blocage combiné de CD47 et PD-1. Une telle combinaison réactiverait simultanément l'immunité innée dépendant des macrophages (via le point de contrôle CD47 des macrophages) et l'immunité adaptative dépendante des lymphocytes T (via le point de contrôle PD-1 des lymphocytes T). Elle pourrait entraîner une réponse immunitaire de grande ampleur menée simultanément par les lymphocytes T et les macrophages chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et hautement agressif.

Ce projet s'intègre pleinement dans le *Plan National Cancer* dont l'immunothérapie anti-tumorale a été définie comme un axe prioritaire par le gouvernement luxembourgeois. ●



De gauche à droite : Lucienne Thommes - directrice de la Fondation Cancer, Monsieur Frank Glod, chief of scientific operations du LIH, Dr Bassam Janji et Dr Carlo Bock - président de la Fondation Cancer.