

14. Immunothérapies anti-cancéreuses

par Claudine Neyen et Bruno Lemaitre,
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Web: <http://ghi.epfl.ch>

Questions

- Est-ce qu'une tumeur peut être immunogène ?
- Comment le système immunitaire adaptatif, qui est entraîné à tolérer les antigènes du soi, pourra-t-il reconnaître et détruire une tumeur qui dérive d'un tissu du soi ?

Sommaire

Introduction

14.A. Immunogénicité et antigènes tumoraux

14.B. Vaccins anti-cancéreux

14.C. Thérapies par anticorps monoclonaux

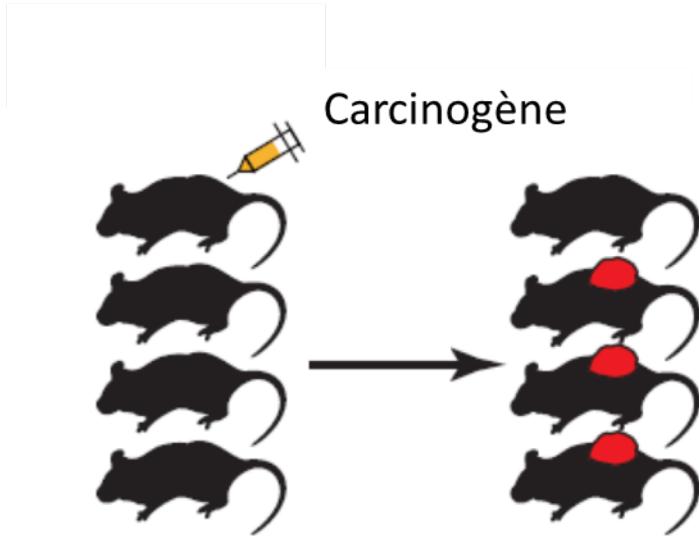
14.D. Thérapies par transfert adoptif de cellules T

Immunité anti-tumorale

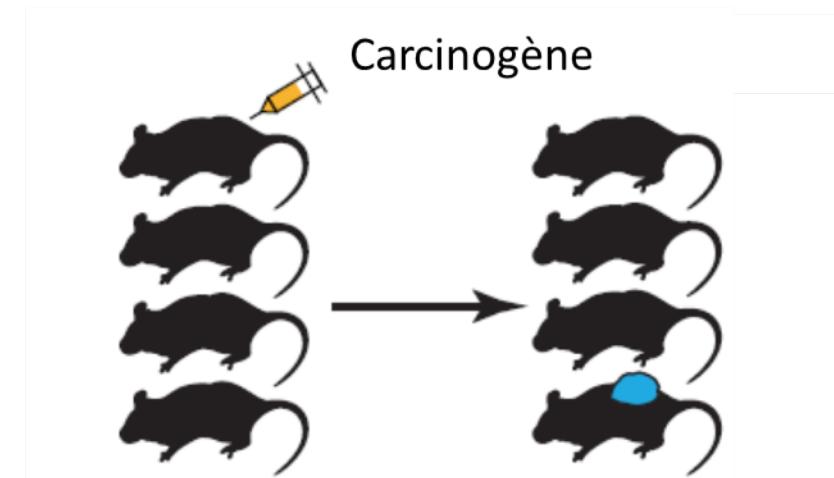
- Paul Ehrlich (1909) :** un des pères de l'immunologie humorale
essais de vaccins avec tumeurs: différentes tumeurs élicitent une réponse immunitaire variable. Concept de 'virulence'
- Old & Boyse (1964) :** prouvent l'existence d'antigènes tumoraux, capables de stimuler des réponses spécifiques
- Burnet & Thomas (1950s) :** immunsurveillance anti-tumorale, basée sur l'immunité adaptative

Immunité anti-tumorale

Souris immuno-déficientes
(RAG^{-/-} ou IFNg^{-/-})



Souris immuno-competentes

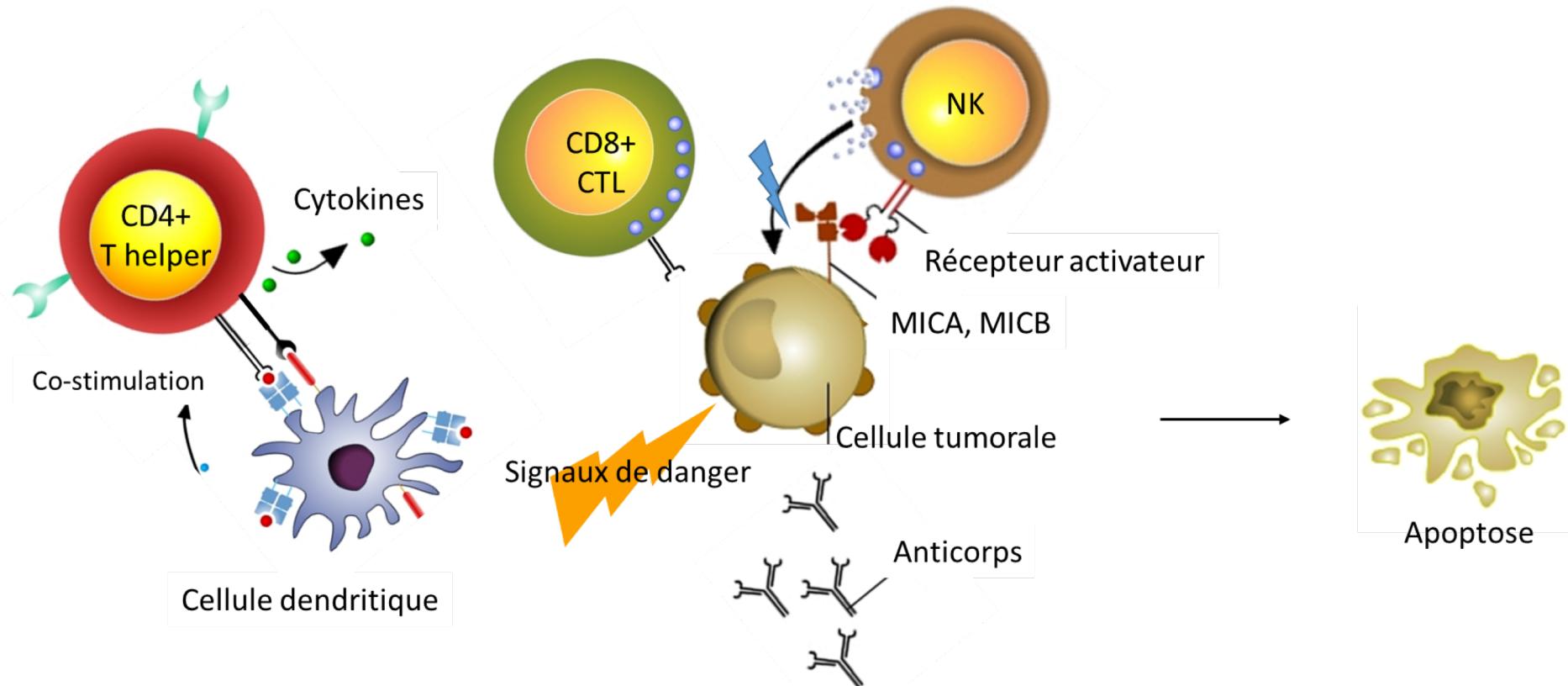


Adapté de Schreiber Science 2011

Les souris immunodéficientes (RAG^{-/-} = pas de lymphocytes B ou T; IFNg^{-/-} = réponses cytotoxiques et Th1 affectées) sont plus susceptibles de développer des tumeurs

→ l'immunité adaptative peut s'opposer au développement de tumeurs suite à l'exposition à un carcinogène.

Mécanismes immunitaires anti-tumoraux



Immunothérapies

Objectifs des immunothérapies:

- Générer ou augmenter une réponse immunitaire contre une tumeur
- Augmenter la qualité et/ou la quantité des cellules anti-tumorales existantes
- Accroître l'immunogénicité des cellules tumorales et favoriser leur reconnaissance par le système immunitaire
- Empêcher l'immunosuppression, c.-à-d. la suppression de la réponse immunitaire par l'environnement tumoral

14.A. Immunogénicité et antigènes tumoraux

Immunogénicité et antigènes tumoraux

Les tumeurs dérivent d'un tissu du soi

→ essentiellement des auto-antigènes

→ peu ou pas de cellules T fortement réactives aux antigènes tumoraux

Mais: les tumeurs expriment

- Des produits de **gènes mutés**
- Des **gènes exprimés anormalement**
- Des produits de **gènes viraux**
- Des **signaux de danger**: stress, IFN de type I

Antigènes de différenciation

- protéines spécifiques d'un tissu donné, suite à sa différenciation

Exemple	Tumeur cible	Risques associés
CD19 sur les cellules B	Lymphomes de cellules B	Aplasie des cellules B
Antigène carcinoembryonique (CEA)	Cancer du colon	Enterocolite, inflammation disséminée des muqueuses intestinales
Antigènes de différenciation des mélanocytes (MDA)	mélanome	Destruction de mélanocytes de la peau, des yeux, des oreilles

Néoantigènes et antigènes viraux

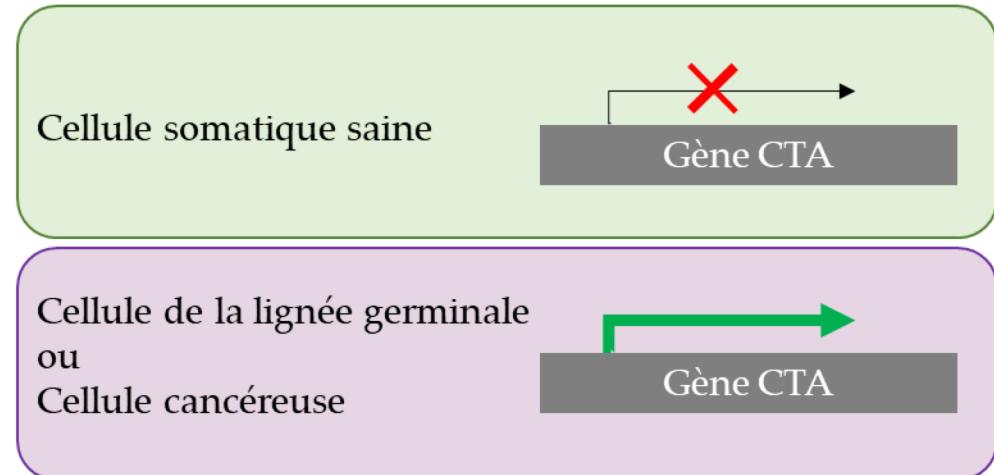
Néoantigènes:

- particulièrement fréquents dans des tumeurs issues de carcinogènes (irradiation UV, tabagisme)
- produits de mutations ponctuelles affectant la région codante des protéines
- absentes de la panoplie de protéines du soi exprimées dans les organes lymphoïdes primaires lors de la tolérance centrale

Classe	Exemple	Tumeur cible	Risques associés
Néoantigènes		Mélanome, cancer du poumon	Absents des tissus normaux, pas de risque
Antigènes viraux	Virus du papillome humain (HPV)	Tumeurs d'origine virale	Absents des tissus normaux, pas de risque

Antigènes produits par des changements épigénétiques

Antigènes testiculaires du cancer:
CTAs (Cancer Testis Antigens)



Exemple	Tumeur cible	Risques associés
NY-ESO 1*	exprimé dans plus de 50 % des mélanomes, des cancers du sein, de la prostate, de l'oesophage, des poumons et des ovaires et dans 80 % des cas de sarcome synovial	Absents des tissus normaux, pas de risque

*New York esophageal squamous cell carcinoma 1

Evasion de l'immunité anti-tumorale

Evasion de la reconnaissance:

- Profil d'expression modifié, perte de l'antigène
- Réduction de l'expression du MHC I
- Perte de la fonction d'apprêttement d'antigènes par la voie endogène
- invisibles aux cellules T
- résistance accrue aux CTLs

A noter: mécanismes d'évasion similaires à ceux employés par des virus ou bactéries intracellulaires qui échappent à l'immunité cellulaire

14.B. Vaccins anti-cancéreux

Vaccins anti-cancéreux

Thérapeutiques plutôt que préventifs

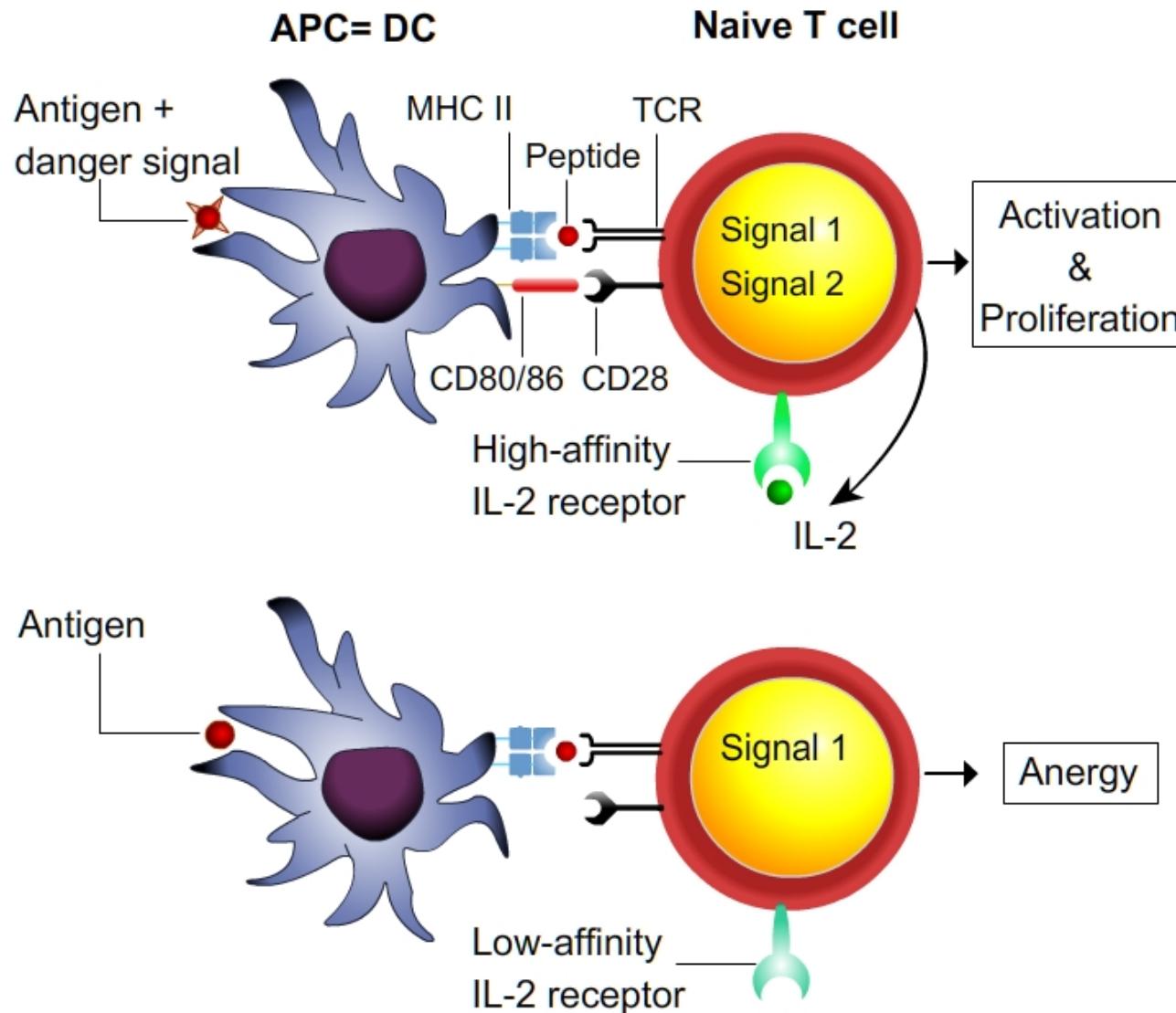
But des vaccins thérapeutiques:

- Activer les cellules T CD8+ naïves à se différencier en CTLs
- Activer des cellules T CD8+ à mémoire déjà présentes
- Stimuler des cellules T CD8+ anergiques (exposées chroniquement aux antigènes de la tumeur)
- Générer des cellules T CD8+ à mémoire pour prévenir les rechutes
- Activer des cellules T CD4+ helper Th1

Caractéristiques des T CD8+ idéales

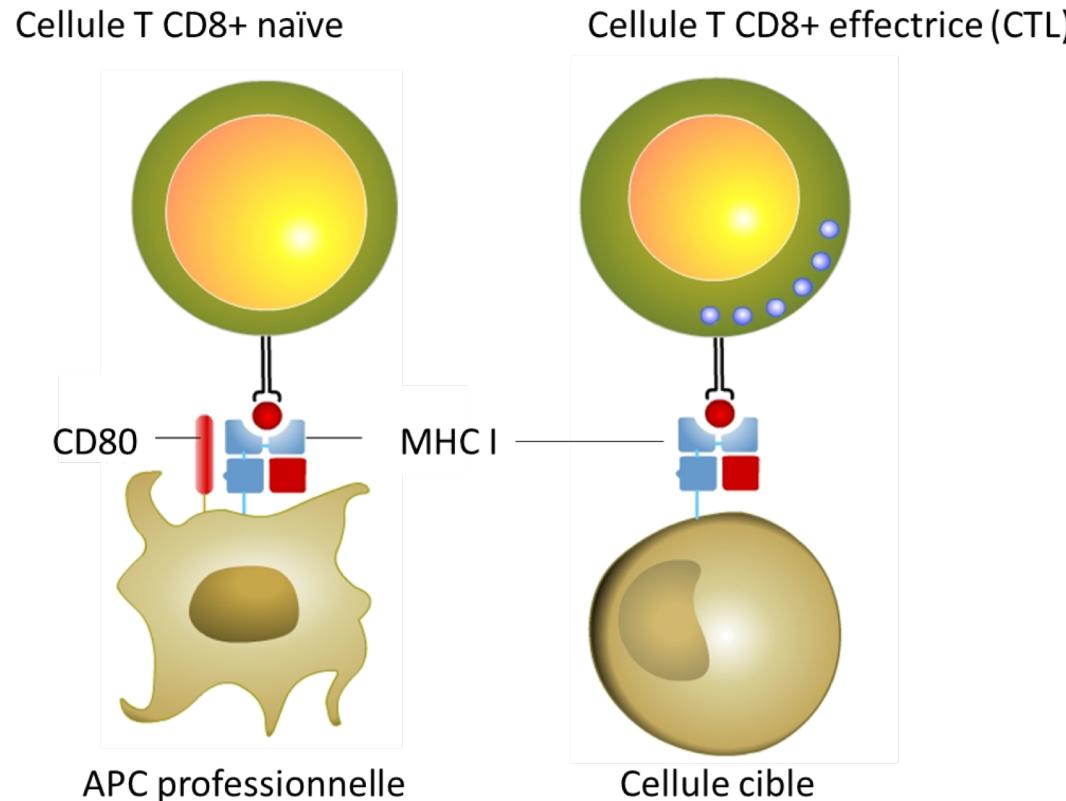
- TCR à forte affinité pour les complexes MHC-peptide tumoral
- adressage des CTLs vers les tumeurs
- expression de molécules d'adhésion (intégrines)
- faible expression de molécules inhibitrices (CTLA-4)
- forte expression de granzyme & perforine
- mémoire à longue durée

Rappel: génération de cellules T cytotoxiques



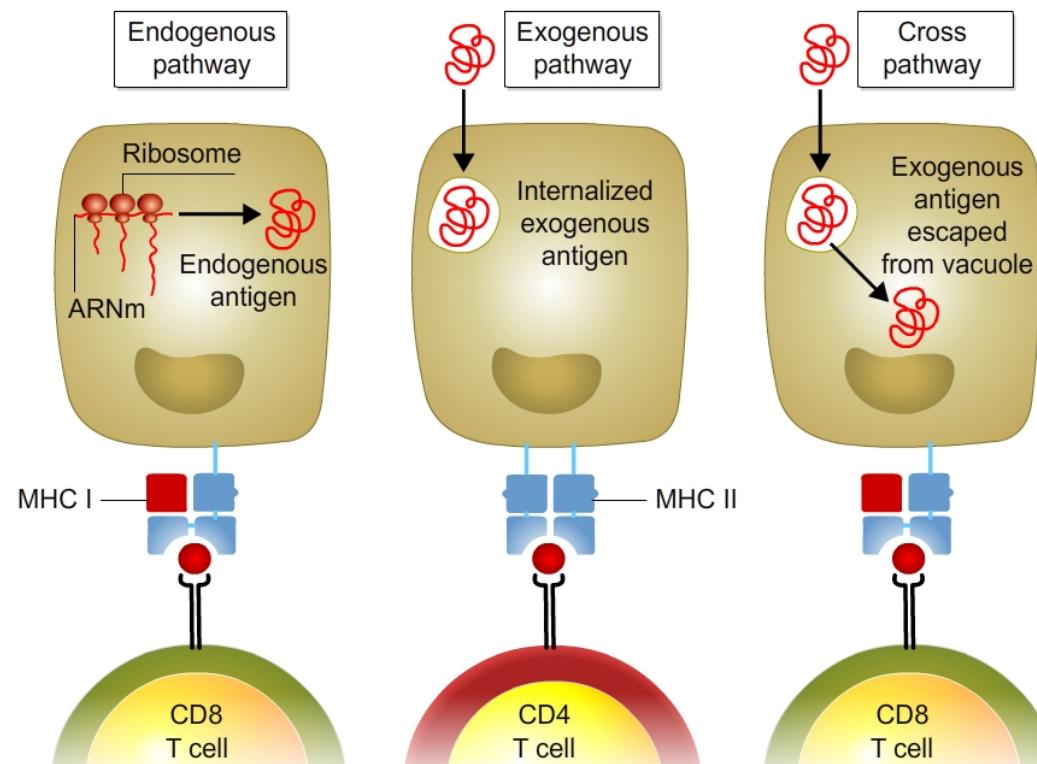
Rappel: génération de cellules T cytotoxiques

- Une fois différenciée, la cellule T n'aura plus besoin de co-stimulation pour être activée. La seule reconnaissance du complexe peptide-MHC suffit.
- Comme toutes les cellules nucléées du corps expriment le MHC de classe I, tout type de tumeur peut en principe être reconnu.

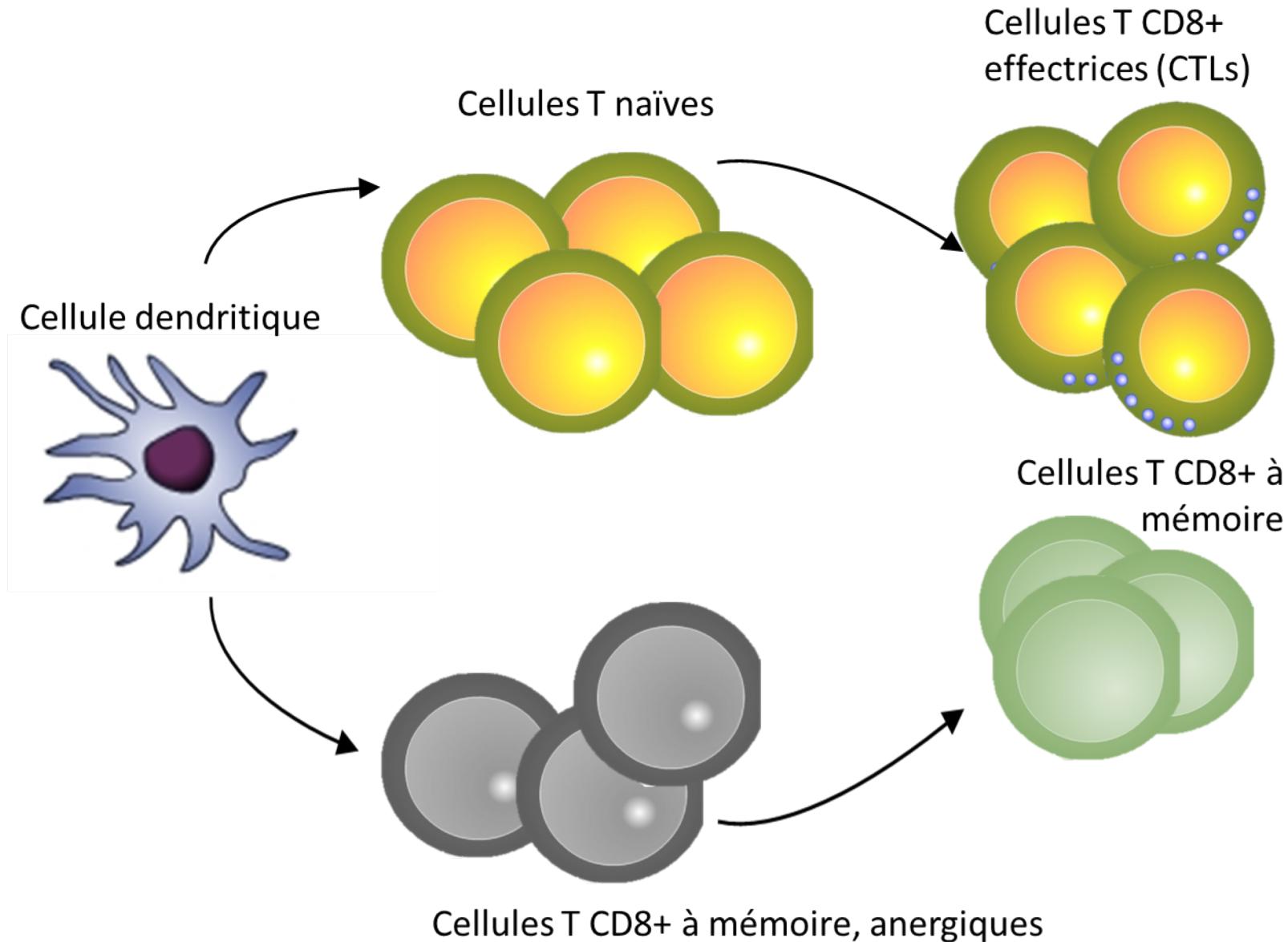


Rappel: voies de présentation d'antigène

- La **voie exogène** présente des peptides phagocytés sur des molécules MHC II et stimule des cellules T CD4+ ou helper
- La **voie endogène** présente des peptides cytoplasmiques sur des molécules MHC I et active des cellules T CD8+
- Pour qu'un antigène tumoral soit présenté à une cellule T CD8, il faut que la cellule tumorale soit phagocytée par une DC mais que les antigènes soient présentés sur le MHC I : ceci se fait par la **voie croisée**, unique aux APC professionnelles.



Induction d'une immunité cellulaire antitumorale



Barrières à la vaccination anticancéreuse

- DC dans les tissus sont immatures (efficaces à phagocytter des antigènes tumoraux mais peu efficaces à stimuler des cellules T naïves par manque de co-stimulation; génèrent des Treg plutôt que des T effectrices)
- Régulateurs intrinsèques (interaction CTLA4-CD28, PD1-PDL1)
- Régulateurs extrinsèques (Tregs, cellules myéloïdes suppressives ou MDSCs)
- Evasion immune (perte d'expression de l'antigène)
- Peu ou pas d'expression MHC I sur les cellules tumorales
- Tumeurs solides: accès limité

Types de vaccins anticancéreux

Vaccin	Caractéristiques	Effets
Peptides d'antigènes pan-tumoraux ou de néo-antigènes	<ul style="list-style-type: none">• 9-10 aa: CD8+• 10-20 aa: CD8+ et CD4+	<ul style="list-style-type: none">• Pas de mémoire• mémoire
Adjuvants	Ligands de PRRs	
Vecteurs bactériens	<i>Listeria monocytogenes</i> intracellulaire (voie exogène et endogène)	Immunité robuste CD4+ et CD8+
Vecteurs viraux	Virus oncolytiques injectés dans la tumeur	Mort cellulaire Forte immunogénicité

Les molécules MHC I présentent aux cellules CD8+, et les molécules MHC II aux cellules CD4+. Les molécules MHC II peuvent présenter des peptides plus longs que les molécules MHC I. En conséquence, seulement les peptides longs peuvent activer à la fois des réponses CD8+ et CD4+ ce qui permet le développement d'une mémoire immunologique.

Stimulation de DCs

Ex vivo

- Source: monocytes ou cellules dendritiques en circulation (sang du patient)
- Traitement: peptides ou cellules tumorales lysées + cytokines
- Induisent une immunité CD4+ et CD8+

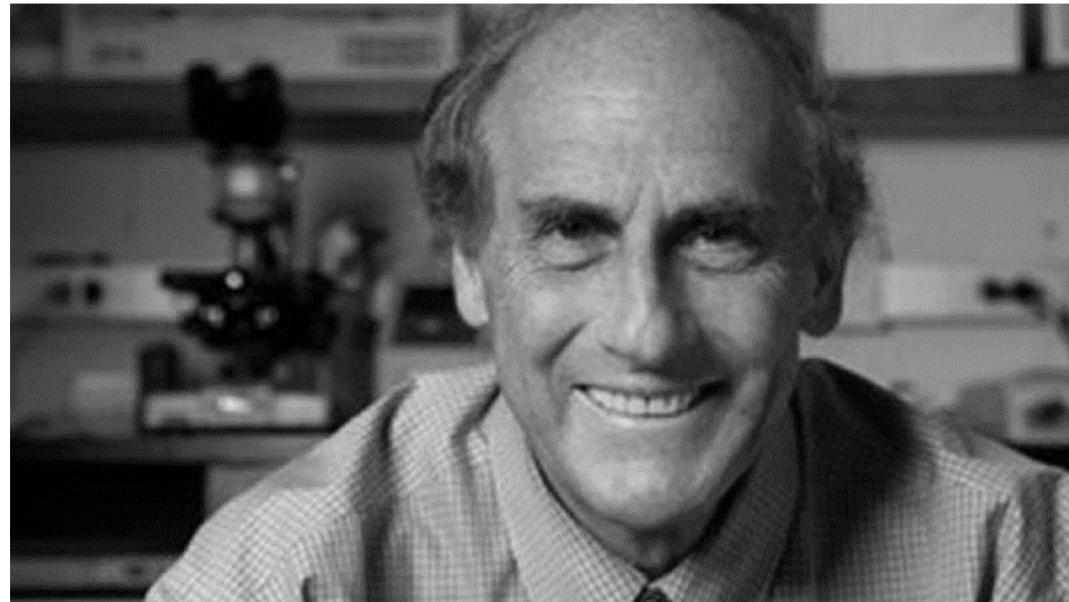
In vivo

- Antigènes tumoraux adressés aux DCs par couplage à des anticorps dirigés contre des récepteurs de surface des DCs
- Sans adjuvant: induit tolérance contre l'antigène car DC reste immature
- Avec adjuvant: induit la maturation de la DC et une réponse cellulaire CD4+ & CD8+ contre l'antigène

Thérapies basées sur les cellules dendritiques

Ralph Steinman

Prix Nobel 2011 de physiologie et médecine



14.C. Thérapies par anticorps monoclonaux

Thérapies par anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux visent différents aspects:

- **Agonistes:** activent des processus anticorps-dépendants (p.ex. ADCC)
 - Anti-CD20 (rituximab) pour traiter certains lymphomes: active CD20 qui est pro-apoptotique
 - Pas de mémoire, spécifiques d'un type de cancer
- **Antagonistes:** bloquent l'accès à un antigène (p.ex. un récepteur de croissance)
 - Anti-HER2 (herceptine) pour traiter des cancers du sein: bloque le récepteur Her2 qui lie une hormone de croissance
 - Pas de mémoire, spécifiques d'un type de cancer
- **Inhibiteurs de check-point:** bloquent des mécanismes immunosupresseurs
 - Anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1
 - Pan-cancers
 - Mémoire durable car action sur les cellules T

Immunosuppression associée aux tumeurs

Cellules Treg

- expriment des cytokines immuno-suppressives (IL-10, TGF- β)
- expriment des molécules co-stimulatrices suppressives (CTLA-4, PD-1, PDL-1)
- compétition pour l'IL-2

Cellules MDSC

(myeloid-derived suppressor cells)

- Groupe de cellules précurseures de cellules dendritiques
- Induisent des Treg et tolérisent les cellules T CD8 cytotoxiques

Inhibiteurs de *check-points* immunitaires

Anti-CTLA-4

(Cytotoxic T lymphocyte antigen 4)

ipilimumab (anticorps monoclonal humain)

Anti-PD1

(Programmed Cell Death protein 1)

et **Anti-PD-L1** (ligand de PD-1)

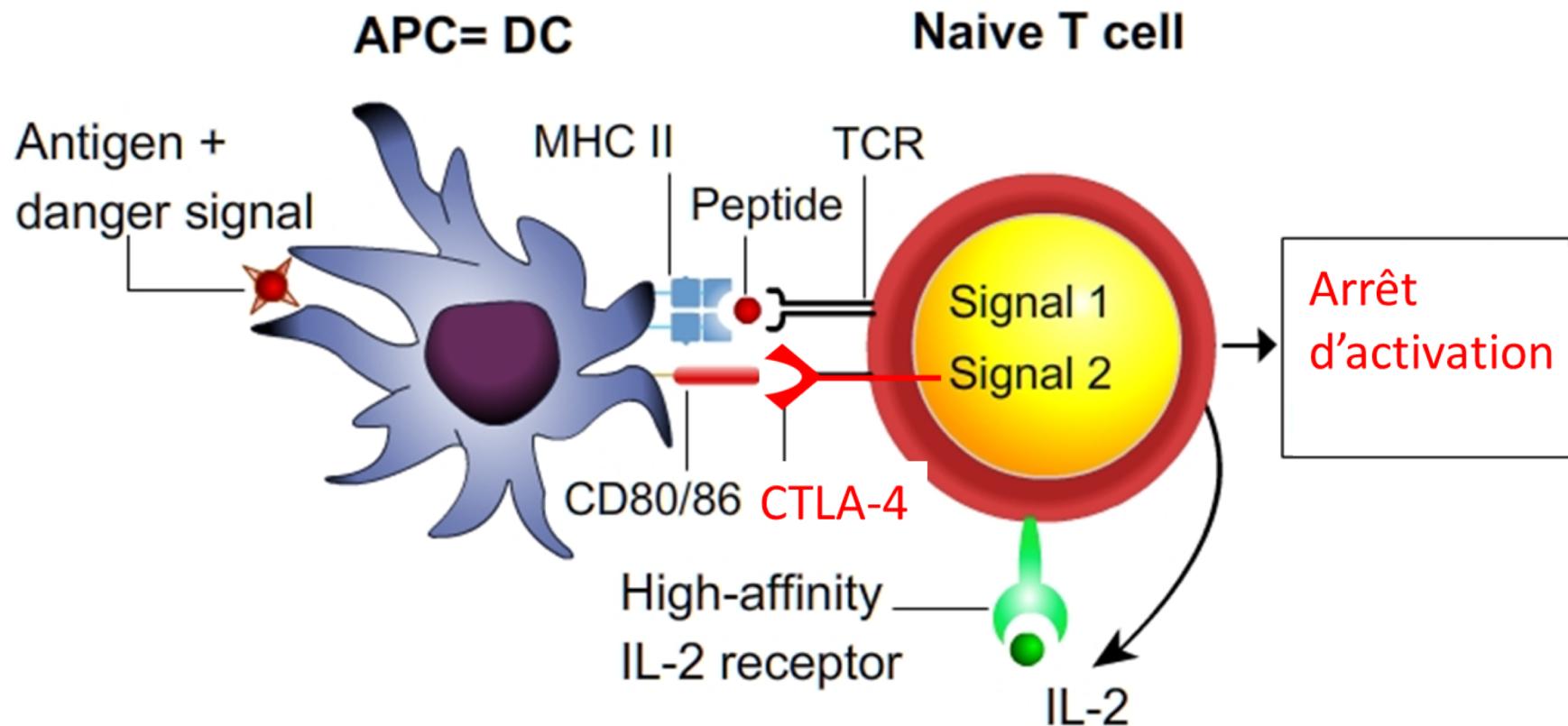
pembrolizumab, nivolumab

Avantages: ciblent les cellules T et non pas les cellules tumorales → traitement unique pour tous types de cancers induisent une cytotoxicité antitumorale efficace et une mémoire à long terme.

Mécanisme: désinhibent les cellules T capables de reconnaître les antigènes tumoraux, mais rendues anergiques par l'environnement tumoral.

Risques: désinhibent tous les lymphocytes T → maladies auto-immunes ou inflammatoires aigues, traitées par des immunosupresseurs

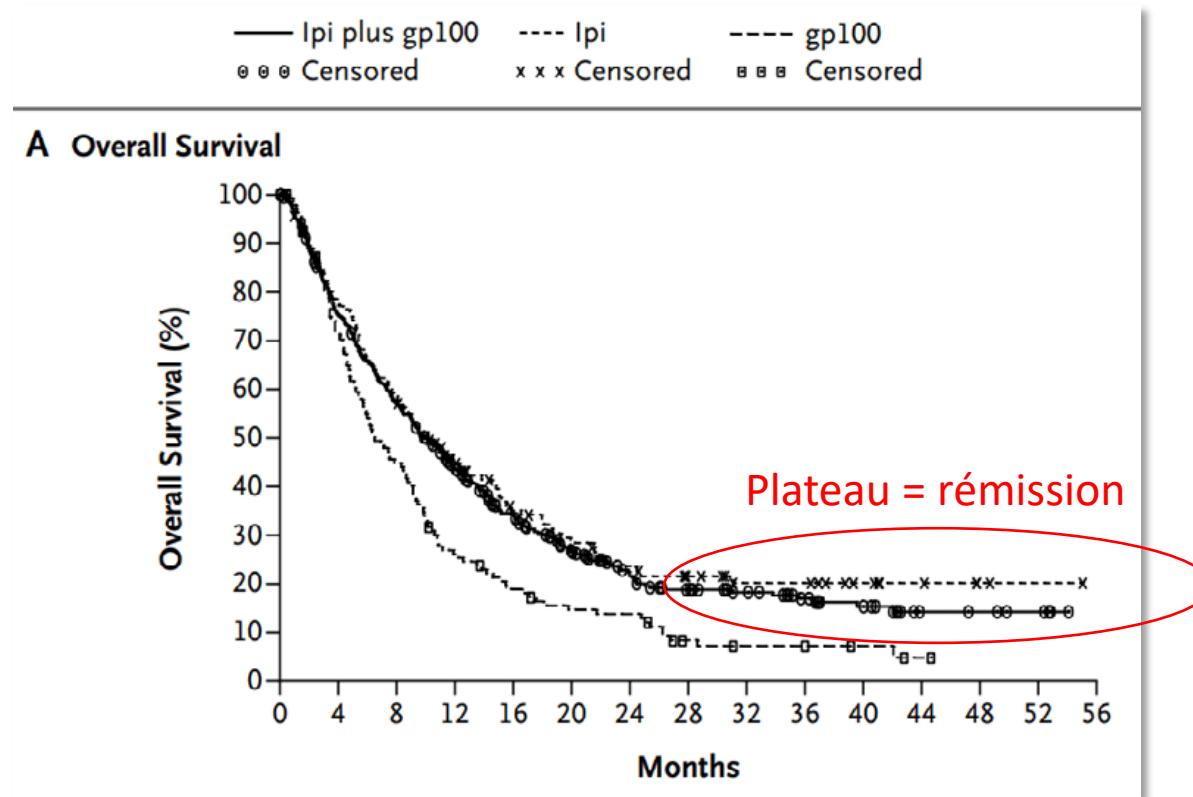
Comment fonctionne CTLA-4?



- L'expression de CTLA-4 augmente après activation du TCR & co-stimulation
- CTLA-4 engage les co-stimulateurs CD80/CD86 à affinité plus élevée que CD28
- Ceci empêche une sur-activation des cellules T

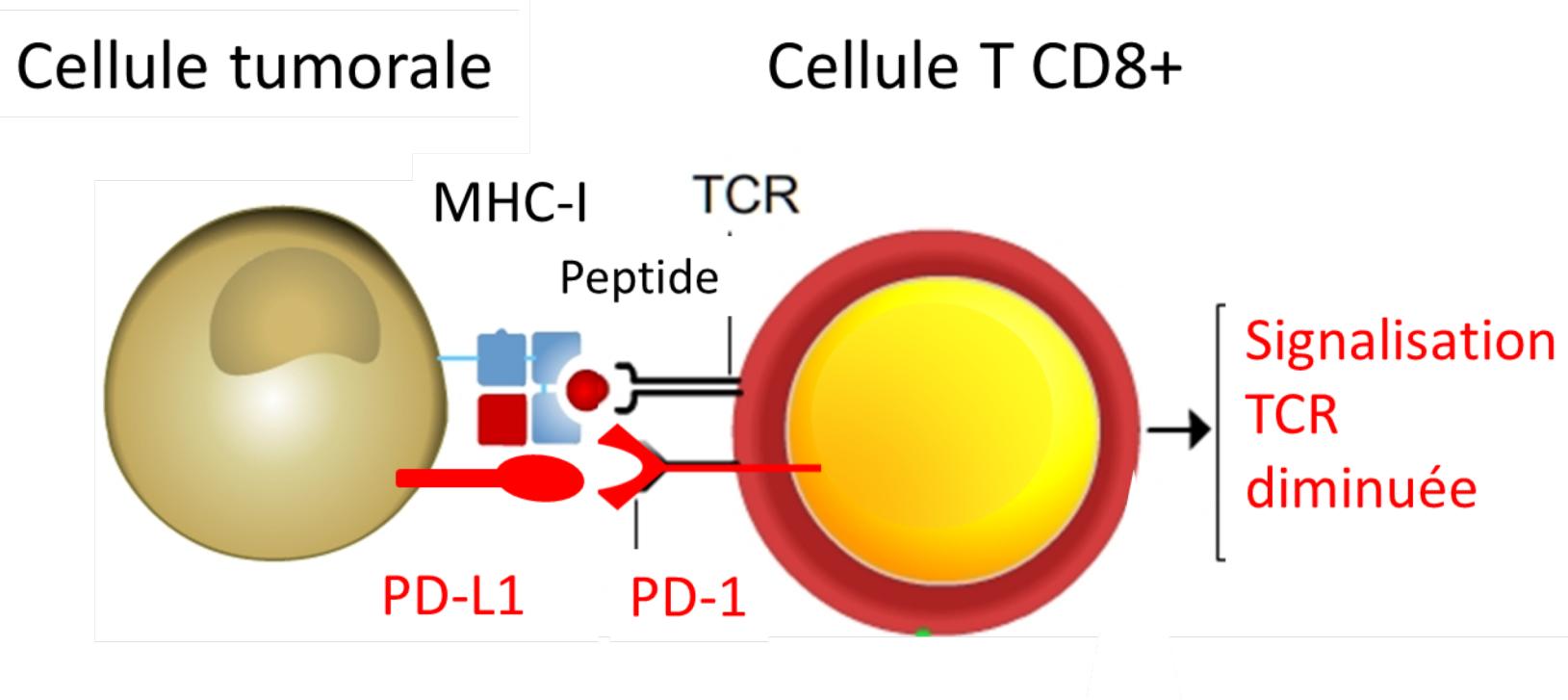
Anti-CTLA-4 dans le traitement du mélanome

La blocade de CTLA-4 induit une mémoire immunologique contre la tumeur.



Hodi et al. N Engl J Med 2010

Comment fonctionne PD-1?



- PD-1 (Programmed Cell-Death 1) est exprimé sur les cellules T
- Ses ligands, PDL-1 et PDL-2, sont exprimés sur les APCs et les cellules tumorales
- L'interaction PD1-PDL1 diminue la signalisation du TCR
- PDL-1 peut aussi engager CD80 et diminuer la co-stimulation

14.D. Thérapies par transfert adoptif de cellules T

Thérapies par transfert adoptif de cellules T

- Transfert adoptif de cellules anti-cancéreuses **naturelles** (dérivées du patient)
- Transfert adoptif de cellules anti-cancéreuses **génétiquement modifiées**

Lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)

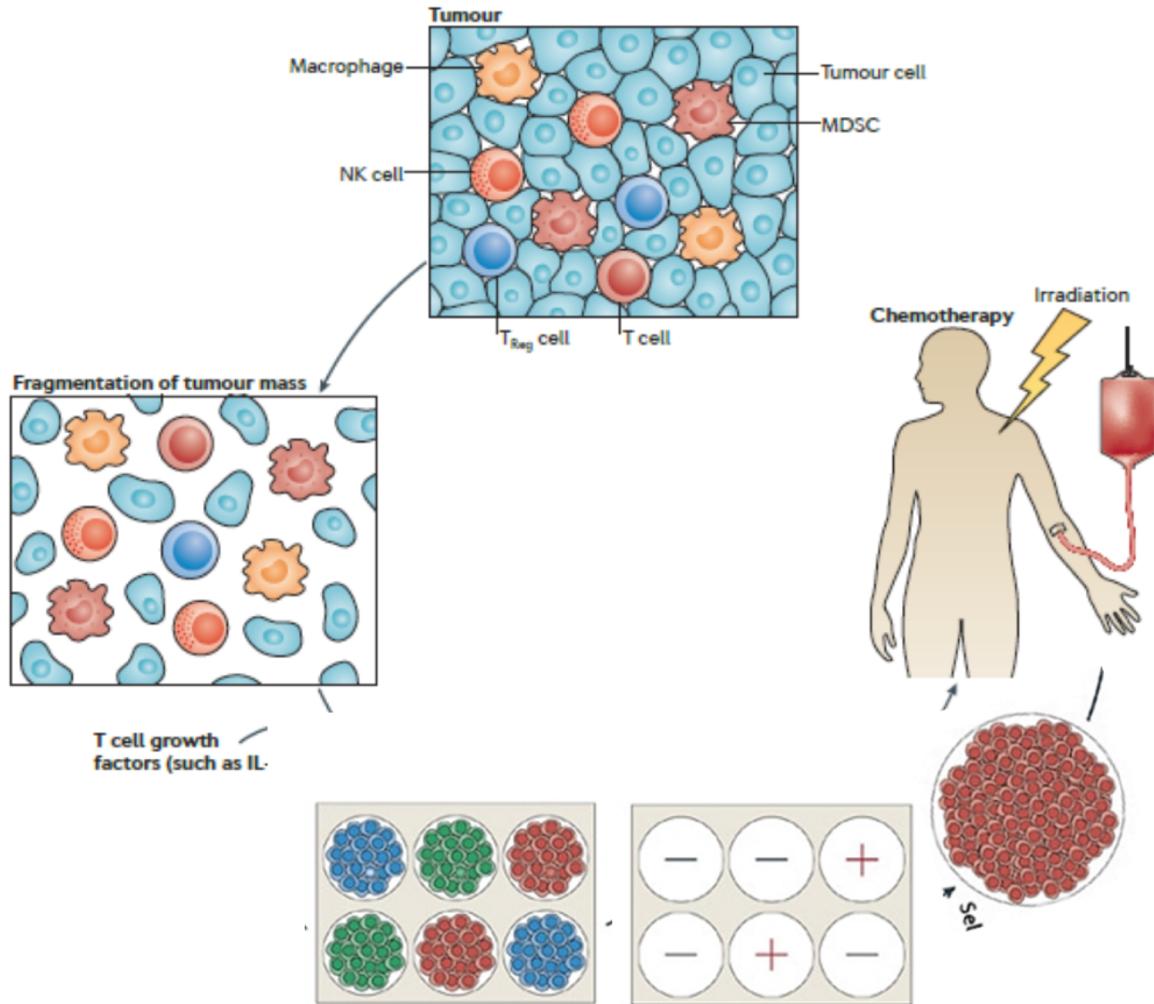
- Cellules naturellement présentes dans les tumeurs
- Cellules T CD4+ spécifiques de néoantigènes tumoraux
- Polarisées vers Th1
- Produisent les cytokines IFN- γ et TNF- α
- Stimulent les cellules T CD8+ spécifiques des cellules tumorales

MAIS:

- subissent une stimulation chronique par les antigènes tumoraux ce qui les rend anergiques
- inhibées par des facteurs immunosupresseurs ou tolérogènes

Lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)

- masse tumorale comprend: cellules dendritiques, cellules NK, Treg, T CD8+.
- tumeur est fragmentée et mise en culture en présence d'IL-2 pour faire proliférer les lymphocytes T
- des clones de cellules T à la spécificité désirée sont sélectionnés et amplifiés, et transfusés dans le patient
- patient peut être immunodéplété auparavant par chimiothérapie ou par irradiation pour augmenter l'efficacité du transfert



Adapted from Restifo et al. Nat Imm 2012 and Nat Rev Cancer

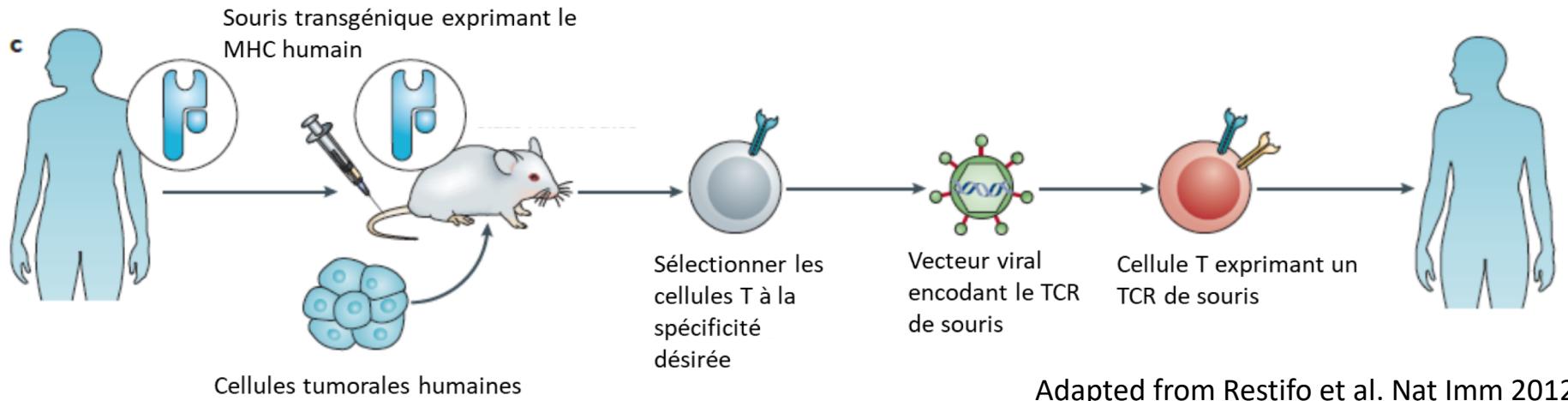
Lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs)

1^{ier} exemple de thérapie: 1988, contre mélanome métastatique

Limites des thérapies par transfert de TILs:

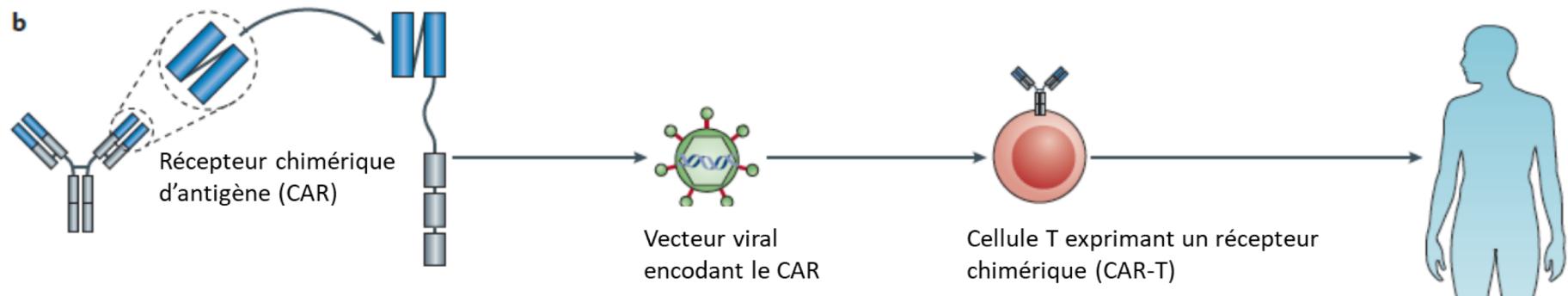
- TCRs contre des épitopes du soi sont typiquement à faible affinité
→ CTLs ont une **avidité faible** pour leur cible
- TCRs reconnaissent un peptide dans le contexte MHC du patient
→ **thérapie individualisée**

Cellules T exprimant un TCR synthétique



- Des souris ‘humanisées’ par l’expression de MHC de classe I humain sont immunisées avec un antigène tumoral d’intérêt.
- Les lymphocytes T murins, dont le TCR est restreint au MHC humain, sont sélectionnés pour leur spécificité à l’antigène tumoral.
- Les gènes codant le TCR sont clonés et sont transférés dans un vecteur viral qui permettra l’insertion du TCR dans une cellule T autologue du patient.

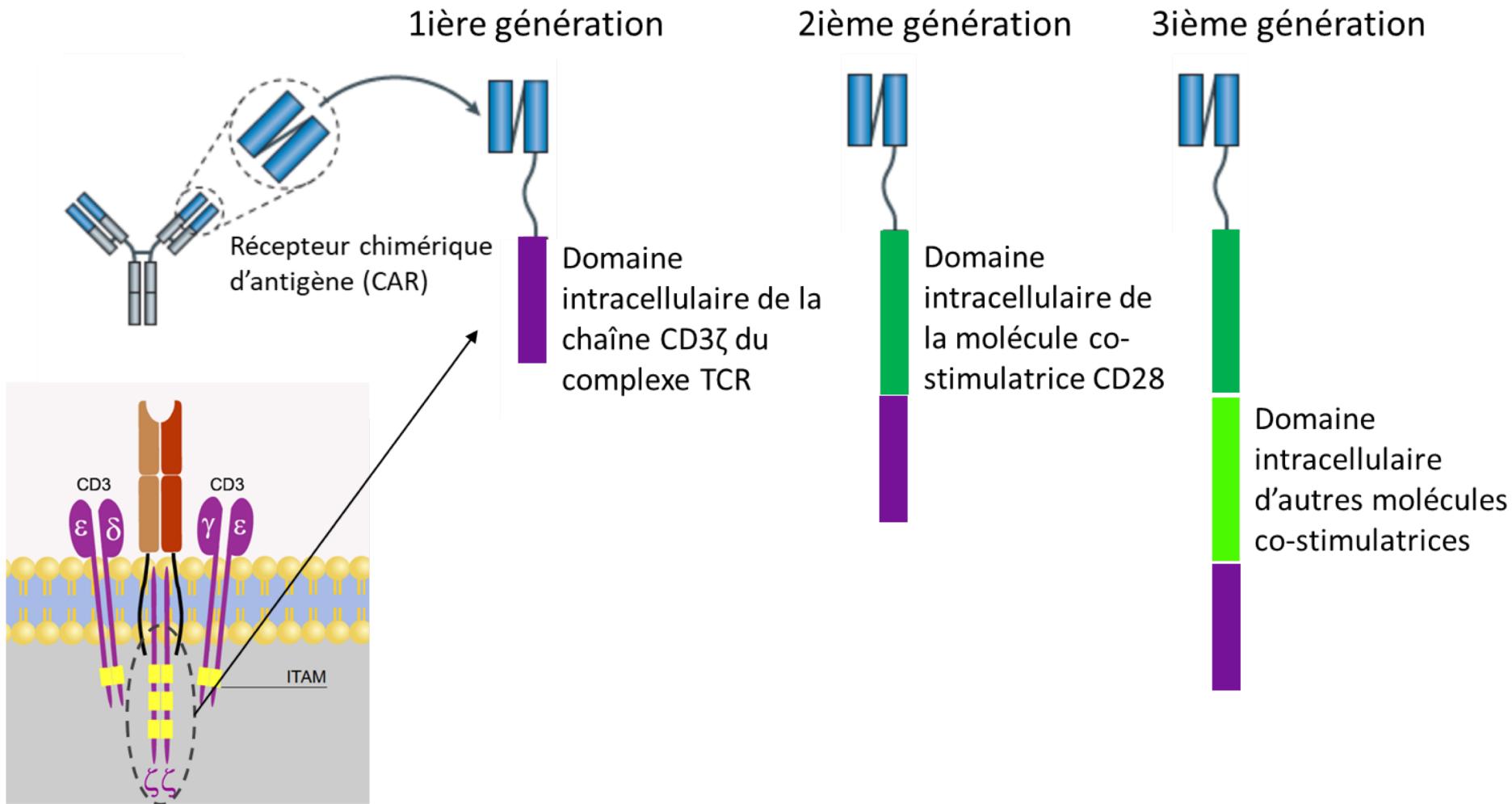
Cellules T exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR-T)



Adapted from Restifo et al. Nat Imm 2012

- Le CAR est un récepteur synthétique basé sur le principe dit de l'anticorps, sans restriction MHC.
- Il consiste en la partie variable d'un bras de l'anticorps, qui est combinée avec une queue cytoplasmique qui peut porter des motifs d'activation du TCR.
- Le CAR est transféré dans une cellule T autologue par un vecteur viral, donnant lieu à une cellule CAR-T.

Structure du CAR



Exemple de thérapie CAR-T: anti-CD19 (lymphome B)

Cible:

antigène de différenciation CD19: leucémies à cellules B (lymphomes)

Effet on-target, off-tumour:

toutes les cellules B à partir du stade pro-B expriment CD19 → perte de l'immunité humorale

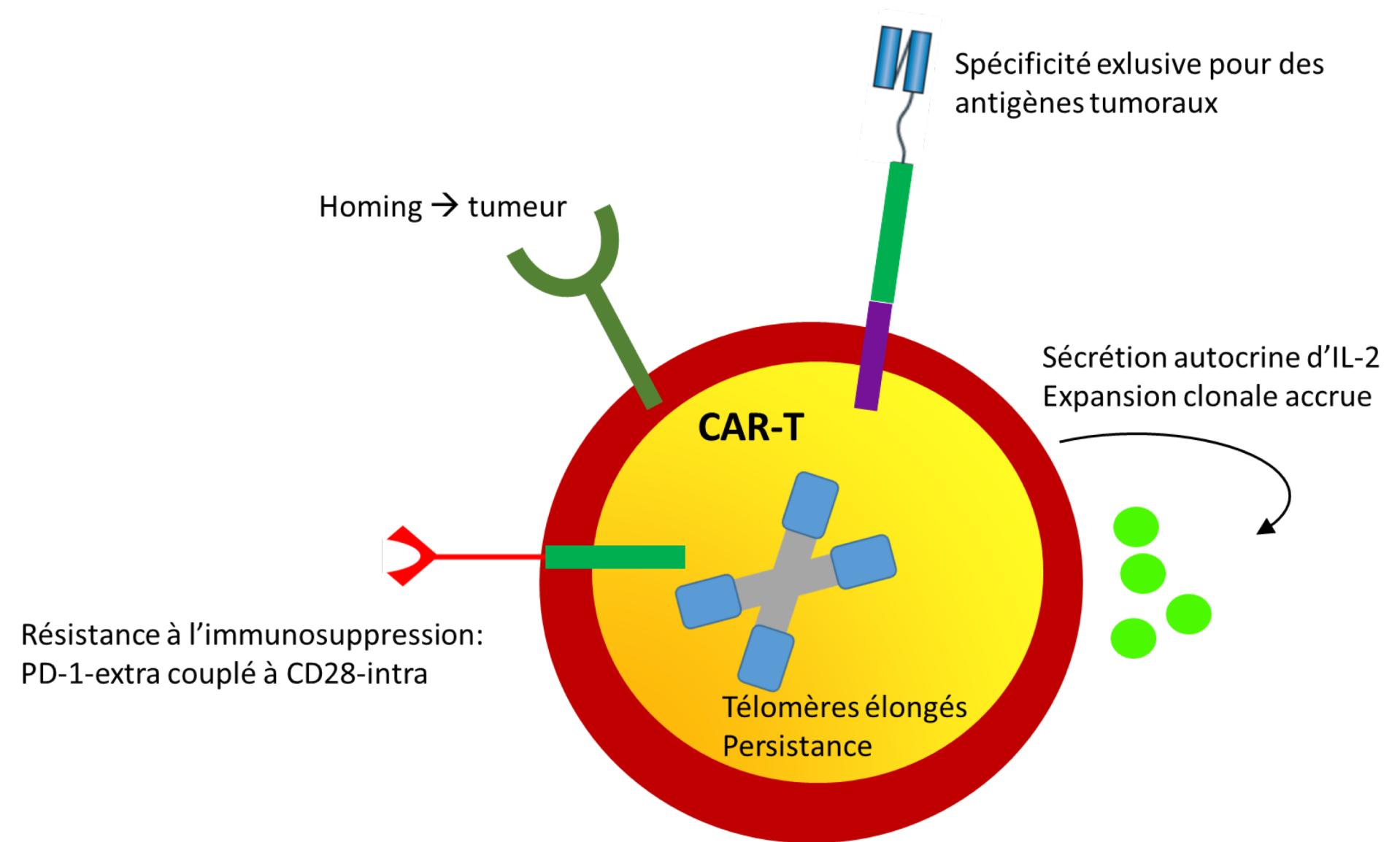
Thérapie:

pré-conditionnement chémothérapeutique pour dépléter les cellules T du patient et maximiser l'effet des CAR-T infusées

Limitations:

Persistance des CAR-T est limitée & pas de mémoire

Vers des CAR-T optimisées



Immunothérapies: Conclusions

- Vaccins contre antigènes tumoraux (cellules dendritiques)
- Anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes cancéreux
- Mécanismes visant les molécules immunosuppressives CTLA4, PD-1 ou PDL-1 ou les cellules Treg
- Transfert adoptif de cellules anti-cancéreuses naturelles
- Transfert adoptif de cellules anti-cancéreuses génétiquement modifiées
- Souvent, une combinaison de thérapies est utilisée, par exemple le transfert adoptif de cellules antitumorales avec des inhibiteurs de checkpoint ou encore la thérapie à l'IL-2.