

# Immunothérapie des gliomes : illusion ou espoir ?

Denis Migliorini, Valérie Dutoit, Paul R. Walker, Pierre-Yves Dietrich

Reçu le 3 novembre 2016  
Accepté le 28 janvier 2017  
Disponible sur internet le :

Hôpitaux universitaires de Genève, centre d'oncologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil,  
1211 Genève, Suisse

## Correspondance :

Pierre-Yves Dietrich, hôpitaux universitaires de Genève, centre d'oncologie, 4, rue  
Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève, Suisse.  
[pierre-yves.dietrich@hcuge.ch](mailto:pierre-yves.dietrich@hcuge.ch)

## Mots clés

Immunothérapie  
Gliomes  
Micro-environnement

## ■ Résumé

L'immunothérapie antitumorale a fait la preuve de son efficacité dans de nombreuses indications. Qu'en est-il des tumeurs cérébrales ? Le récent développement des anticorps anti-CTLA4 et -PD1 (*immune checkpoint inhibitors*) qui lèvent l'inhibition des lymphocytes T a relancé l'enthousiasme et le potentiel des immunothérapies qui s'orientent actuellement vers des modèles plus complexes d'exploitation du système immunitaire. Ces modèles incluent notamment la vaccination et la thérapie cellulaire avec le recours à l'ingénierie génétique permettant de programmer des lymphocytes T tueurs capables d'éliminer sélectivement les cellules tumorales. En complément de ces approches, le développement de molécules visant à reprogrammer le microenvironnement tumoral est en cours d'investigation. En effet, le lit tumoral est hostile à une réponse immunitaire antitumorale grâce à de très nombreux mécanismes d'échappement, c'est particulièrement vrai pour les tumeurs cérébrales riches en molécules et cellules immunosuppressives. Le but de cette revue est de décrire les espoirs et les défis de l'immunothérapie des gliomes malins et faire un état des lieux de la recherche clinique avec un focus sur les thérapies visant à cibler le micro-environnement tumoral.

## Keywords

Immunotherapy  
Glioma  
Microenvironment

## ■ Summary

### Brain tumor immunotherapy: Illusion or hope?

*Immunotherapy has proven efficient for many tumors and is now part of standard of care in many indications. What is the picture for brain tumors? The recent development of anti-CTLA-4 and PD1 immune checkpoint inhibitors, which have the ability to restore T lymphocytes activity, has gathered enthusiasm and is now paving the way towards more complex models of immune system manipulation. These models include, among others, vaccination and adoptive T cell transfer technologies. Complementary to those strategies, molecules capable of reshaping the immune tumor microenvironment are currently being investigated in early phase trials. Indeed, the tumor bed is hostile to anti-tumor immune responses due to many escape mechanisms, and*

*this is particularly true in the context of brain tumors, a master in eliciting immunosuppressive cells and molecules. The goal of this review is to describe the hopes and challenges of brain tumors immunotherapy and to propose an inventory of the current clinical research with specific focus on the therapies targeting the tumor microenvironment.*

## Introduction

La manipulation du système immunitaire à but thérapeutique (immunothérapie) a fait l'objet de recherches intensives dans les 20 dernières années, avec des succès indéniables mais encore de nombreux obstacles à surmonter [1]. La complexité réside dans le choix de la cible (à savoir l'antigène tumoral), l'obtention d'une réponse immune robuste et stable et la capacité de cibler le micro-environnement tumoral. De plus, la cellule cancéreuse est par définition génétiquement instable, capable donc de s'adapter pour mieux se cacher du système immunitaire dans un phénomène appelé « immunoediting » [2]. Les défis semblent encore plus grands pour les tumeurs localisées dans le cerveau, un organe où les règles du système immunitaire sont particulières, où l'entrée des lymphocytes T semble soigneusement filtrée par la barrière hémato-encéphalique, et où tout dégât collatéral sur les structures normales devra être évité. Néanmoins, des progrès réels ont été obtenus dans la compréhension des réponses immunitaires antitumorales dans le cerveau, nous permettant de passer progressivement d'un scepticisme total à un espoir réel de pouvoir faire entrer l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs cérébrales. Dans cette revue, nous allons brièvement expliquer les principales stratégies d'immunothérapie, mentionner leurs avantages et désavantages dans le contexte de la neuro-oncologie et présenter quelques résultats des études cliniques.

## Immunothérapie active ou vaccination

La vaccination a pour but d'activer le système immunitaire de l'hôte contre la tumeur. Plusieurs sources antigéniques sont testées : peptides tumoraux, protéines, cellules tumorales inactivées, ARN tumoral, ADN. Comme pour les autres cancers, la vaccination peptidique a été privilégiée en neuro-oncologie, d'autant plus que 20–30 % des gliomes malins expriment une forme tronquée de l'EGFR appelée EGFRvIII. L'expression sélective de l'EGFRvIII sur les cellules tumorales doit donc permettre une réponse immunitaire ciblant la cellule néoplasique sans attaquer les cellules normales. Les études cliniques ont été réalisées avec le rindopepimut, un long peptide contenant la mutation créée par la délétion et induisant une réponse dirigée contre un épitope de l'EGFRvIII. Les résultats intermédiaires non publiés (étude ReAct) ont été obtenus chez des patients souffrant de glioblastome en récurrence. Le rindopepimut associé au bévacizumab semble prolonger la survie comparativement au

bévacizumab seul (12 mois versus 8 mois), ceci avec toutes les limitations d'une phase II randomisée avec environ 70 patients et non d'une phase III. Les résultats de l'étude de phase III (ACT IV) chez les patients en 1<sup>re</sup> ligne de traitement n'ont malheureusement pas confirmé ces résultats [3]. Reste à déterminer si les effets favorables obtenus dans la phase II sont consécutifs à une éventuelle synergie entre vaccin et blocage angiogénique, ou s'ils sont le reflet des biais inhérents aux études de phases précoces. Même si les résultats restent négatifs, les travaux avec le rindopepimut auront permis de mettre en évidence que la vaccination avec un seul peptide induit une perte sélective de l'expression antigénique de EGFRvIII dans un phénomène appelé immunoediting, la cellule tumorale étant ainsi capable de moduler son répertoire antigénique pour échapper au contrôle du système immunitaire [4]. Il a donc été postulé que des vaccins polypeptidiques seraient capables de déclencher une réponse plus diversifiée et plus robuste. Dans cette optique, un travail collaboratif entre une équipe de l'Université de Genève et une spin-off de l'université de Tübingen a permis d'identifier 10 peptides exprimés sélectivement ou préférentiellement par la plupart des glioblastomes [5,6]. Un vaccin, contenant ces 10 peptides, nommé IMA950 a fait l'objet de 3 études cliniques, dont les objectifs principaux sont de démontrer le potentiel immunogène du vaccin et d'orienter le choix du meilleur adjuvant possible. En effet, ces peptides sont dérivés de protéines du soi protégées par les mécanismes habituels de tolérance immunitaire. La première étude, récemment publiée, montre le potentiel qu'a ce vaccin de déclencher une réponse multi-épitopique [7]. Les résultats des autres études devraient amener des informations importantes concernant le choix de l'adjuvant (NCT01920191). De plus, de nombreuses études cliniques et expérimentales sont en cours afin de trouver l'adjuvant idéal favorisant une réponse immunitaire efficace dans le contexte particulier du système nerveux central [8–11] (tableau 1). Le risque théorique majeur des vaccins peptidiques dérivés de protéines du soi demeure cependant l'auto-immunité, à savoir les dégâts engendrés par une attaque des cellules normales par les cellules effectrices du système immunitaire. De ce fait, la stratégie actuelle explore la vaccination avec des peptides résultant d'une mutation génétique au sein de la cellule tumorale. Ces antigènes mutés, appelés néo-antigènes sont des cibles idéales, permettant en théorie une attaque sélective des cellules tumorales. À ce jour, leur potentiel vaccinal n'a été que très peu investigué pour les gliomes, principalement en raison du caractère individuel de ces mutations et de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697314>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697314>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)