Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (16)

Module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon

**LABEX
DEVWECAN**
UNIVERSITÉ DE LYON

Contact équipe pédagogique

Julien Marie

julien.marie@inserm.fr

➤ Dans le cadre d'un partenariat avec *médecine/sciences*, et pour la seconde année, des étudiants du module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon présentent une analyse d'articles scientifiques récents faisant état d'observations innovantes et importantes. Ce travail a été encadré par des chercheurs confirmés du département d'immunologie, virologie et inflammation du CRCL. Le master de cancérologie de Lyon (Lyon1-VetAgroSup) accueille chaque année 30 à 40 étudiants en M1 et en M2. Ce master dit « d'excellence » assure aux étudiants de M1 une formation à la cancérologie reposant sur un socle de base commun (biologie cellulaire, moléculaire, immunologie, bio-statistique...). En M2, les étudiants peuvent choisir l'une des trois spécialités suivantes : le Master recherche « Recherche en cancérologie », le Master recherche et professionnel « Technologie haut débit en cancérologie » et enfin le Master recherche et professionnel « Innovations thérapeutiques en cancérologie ». Le Master de cancérologie de Lyon repose sur une forte implication des chercheurs et enseignants-chercheurs du laboratoire d'excellence en développement et cancérologie (LabEx DEVWECAN), ainsi que sur un partenariat solide avec plusieurs instituts dont le MIT (*Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, États-Unis), l'université d'Harvard (Boston, États-Unis), l'université Johns Hopkins (Baltimore, États-Unis), l'*Imperial College of London* (Royaume-Uni), les universités de Jiao Tong (République Populaire de Chine) et de Tokyo (Japon), entre autres. Pour plus d'information : <http://devwecan.universite-lyon.fr/formation/> <

Le Master de cancérologie de Lyon (Lyon1-VetAgroSup) accueille chaque année 30 à 40 étudiants en M1 et en M2. Ce master dit « d'excellence » assure aux étudiants de M1 une formation à la cancérologie reposant sur un socle de base commun (biologie cellulaire, moléculaire, immunologie, bio-statistique...). En M2, les étudiants peuvent choisir l'une des trois spécialités suivantes : le Master recherche « Recherche en cancérologie », le Master recherche et professionnel « Technologie haut débit en cancérologie » et enfin le Master recherche et professionnel « Innovations thérapeutiques en cancérologie ». Le Master de cancérologie de Lyon repose sur une forte implication des chercheurs et enseignants-chercheurs du laboratoire d'excellence en développement et cancérologie (LabEx DEVWECAN), ainsi que sur un partenariat solide avec plusieurs instituts dont le MIT (*Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, États-Unis), l'université d'Harvard (Boston, États-Unis), l'université Johns Hopkins (Baltimore, États-Unis), l'*Imperial College of London* (Royaume-Uni), les universités de Jiao Tong (République Populaire de Chine) et de Tokyo (Japon), entre autres. Pour plus d'information : <http://devwecan.universite-lyon.fr/formation/> <

NOUVELLE

Immunothérapie et thérapies ciblées, une combinaison d'avenir dans la lutte contre le cancer

Nathan Andrieu¹, Nathalie Bendriss-Vermare²

➤ Les cancers sont la deuxième cause de décès dans le monde, responsables de 8,8 millions de morts en 2015. L'innovation médicale est une priorité en oncologie. L'immunothérapie est récemment devenue incontournable dans le traitement des cancers. Elle consiste à mobiliser ou stimuler le système immunitaire du patient pour éliminer les cellules tumorales, à l'instar des thérapies ciblées dirigées directement contre ces dernières.

Une des caractéristiques des cancers est d'éteindre, voire de détourner, les défenses immunitaires du patient à leur

profit, permettant à la cellule tumorale d'échapper à la surveillance immunitaire. L'immunothérapie vise donc à rétablir le bon fonctionnement de l'immunité anti-tumorale, afin de mieux lutter contre la tumeur. Les immunothérapies anticancéreuses ciblant les points de contrôle immunitaire des lymphocytes T (LT) (PD1, PD-L1 [*programmed cell death (ligand 1)*], CTLA4 [*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*]) sont aujourd'hui autorisées en France pour le traitement du mélanome, de certains cancers du poumon, des cancers du rein, de la vessie,

¹Master Cancer ISPB, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

²Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm U1052, CNRS 5286, centre Léon Bérard, centre de recherche en cancérologie de Lyon, Lyon, 69008, France.

nathan.andrieu@etu.univ-lyon1.fr

nathalie.bendriss-vermare@lyon.unicancer.fr

et du lymphome de Hodgkin. Elles offrent des gains de survie majeurs et prolongés pour les patients, mais seulement chez un faible pourcentage d'entre eux et dans un nombre limité de cancers. De plus, des phénomènes de résistance acquise au cours du traitement apparaissent (➔).

Les thérapies ciblées consistent à viser des anomalies moléculaires dans les cellules tumorales ou leur microenvironnement qui sont impliquées dans le développement et la

(➔) Voir la Nouvelle
de C. Fourneaux et
B. Dubois, page ???
de ce numéro

Figure 1. Mécanismes d'action des inhibiteurs de CDK4/6 en lien avec la réponse immunitaire. En l'absence d'inhibiteur de CDK4/6, les cellules tumorales acquièrent l'expression de PD-L1 à leur surface. La liaison de PD-L1 à son récepteur PD-1 conduit au blocage des LT CD8⁺ effecteurs (LTeff). De plus, les LT régulateurs (LTreg) inhibent directement l'effet des LTeff. En résulte une perte d'efficacité de la réponse immunitaire. En réponse à un inhibiteur de CDK4/6, les LTreg sont directement bloqués et l'expression nucléaire du facteur NFAT est rétablie dans les LTeff, menant à la production d'IL-2 qui active les LTeff et amplifie leur infiltration tumorale. En parallèle, l'expression de PD-L1 est augmentée à la surface des cellules tumorales traitées, les sensibilisant ainsi aux anticorps thérapeutiques anti-PD-L1. Enfin, l'expression de rétrovirus endogènes (ERV) est rétablie dans les cellules tumorales traitées ; la détection de leurs ARNdb endogènes conduit à la production d'IFN-III et à l'induction des ISG (*interferon-stimulated genes*). Ces événements aboutissent à une présentation accrue de l'antigène à la surface des cellules tumorales, induisant une meilleure reconnaissance et une élimination plus efficace de ces cellules par le système immunitaire.

propagation de la tumeur. Elles agissent sur des anomalies oncogéniques responsables à elles seules de la survie anormale d'une cellule. Les complexes cyclines-kinases dépendantes des cyclines (CDK), impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, sont considérés comme de puissants oncogènes. Il existe des thérapies ciblant le couple cycline D-CDK4/6, comme l'abemaciclib ou le palbociclib. D'une manière générale, les thérapies ciblées sont associées à des taux de réponse élevés en clinique [1], mais elles cessent généralement de fonctionner

rapidement à cause de l'émergence de mécanismes de résistance [2].

Il est nécessaire, au vu de ces éléments, de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour augmenter l'efficacité des approches existantes, élargir les types de tumeurs pouvant bénéficier de l'immunothérapie, et limiter les phénomènes de résistance et de rechute. Une option intéressante serait de combiner immunothérapie et thérapies ciblées. En effet, outre leurs actions sur la cellule tumorale, les thérapies ciblées auraient

également la capacité de moduler positivement la réponse immunitaire.

Trois articles récents [3-5] apportent un rationnel fort à cette démarche d'utilisation combinée d'immunothérapie ciblant PD(L)1 et de thérapies ciblées contre CDK4/6.

La croissance des cellules tumorales est diminuée par les inhibiteurs de CDK4/6

L'expression des complexes cycline-CDK est augmentée dans les cellules tumo-

rales, stimulant ainsi leur prolifération (Figure 1). Les inhibiteurs de CDK4/6 ont pour but de contrer ce phénomène. Ils permettent ainsi de réduire la prolifération cellulaire, entraînant une diminution du volume tumoral. En effet, les cellules tumorales rentrent dans un état de sénescence qui se traduit par un arrêt stable de leur prolifération, sans mort cellulaire par apoptose ni phénotype sécrétoire associé à la sénescence (appelé SASP, *senescence-associated secretory phenotype*).

Les inhibiteurs de CDK4/6 augmentent l'immunogénicité des cellules tumorales

L'immunité antitumorale repose sur la capacité du système immunitaire à reconnaître et éliminer les cellules tumorales. Les lymphocytes T LT cytotoxiques CD8⁺ reconnaissent des complexes associant les molécules CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de type I avec l'antigène présent à la surface des cellules tumorales, entraînant l'élimination de ces dernières par lyse. Pour pouvoir se développer, les cancers adoptent des mécanismes de résistance à la lyse, tels que la diminution de l'expression des molécules du CMH de type I ou d'autres molécules impliquées dans la présentation de l'antigène.

Goel *et al.* [3] ont montré que les inhibiteurs de CDK4/6 augmentaient la présentation de l'antigène, à l'origine d'une prolifération accrue des LT. Par ailleurs, l'expression des gènes de réponse aux interférons (IFN) – ou ISG (*interferon-stimulated genes*) – et ceux des IFN de type III est fortement stimulée dans les cellules tumorales, augmentant leur capacité à présenter les antigènes et reflétant une réponse inflammatoire. Enfin, l'expression et l'activité de la DNMT1 (*DNA methyltransferase*) sont diminuées, réduisant la méthylation de certains éléments de l'ADN. Les méthylations de l'ADN inhibant généralement la transcription des gènes, cette baisse de méthylation rétablit l'expression de ces éléments, en particulier des rétrovirus endogènes ou ERV (*endogenous retrovirus*), simulant alors une infection virale et conduisant à l'expression des ISG en réponse aux ARN viraux double-brins.

Les inhibiteurs de CDK4/6 augmentent l'infiltration tumorale par des lymphocytes T effecteurs activés et diminuent la prolifération des Treg

Afin d'être efficaces contre la tumeur, les LT doivent être activés et localisés au contact des cellules tumorales. Une forte infiltration tumorale par les LT effecteurs est un facteur de bon pronostic dans la majorité des cancers.

Deng *et al.* [4] ont montré que l'inhibition de CDK4/6 augmente l'infiltration tumorale en LT effecteurs activés dans des modèles murins expérimentaux de cancers. En effet, les kinases CDK4/6 sont capables d'inactiver des voies de régulation positive des fonctions des LT impliquant les facteurs de transcription de la famille NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). Ainsi, l'inhibition de CDK4/6 permet la réactivation des molécules NFAT et de leurs gènes cibles, dont fait partie le gène codant l'IL-2 (interleukine 2), une cytokine activatrice majeure des LT effecteurs. S'ensuit une activation accrue des LT, associée à une plus forte infiltration tumorale par les LT effecteurs *in vivo*.

Une autre voie d'échappement immunitaire implique les cellules immunosuppressives, telles que les LT régulateurs (Treg). Ces cellules ont pour rôle de diminuer la prolifération des cellules effectrices telles que les LT CD8⁺ ou les cellules *natural killer* (NK). Les travaux de Goel *et al.* [3] et Deng *et al.* [4] ont mis en évidence le fait que l'inhibition de CDK4/6 permettait de diminuer directement la prolifération des Treg, et ce de manière spécifique, non observable dans les autres types de lymphocytes. En résulte une diminution du nombre de Treg intratumoraux et circulant dans le sang, avec un rapport Treg/TCD8 diminué traduisant une inversion de la balance en faveur de l'immunité anti-tumorale.

Les inhibiteurs de CDK4/6 agissent sur l'axe PD1/PDL1

Un dernier type d'échappement se joue au niveau des points de contrôle immunitaires inhibiteurs des LT. Il s'agit de récepteurs de surface impliqués dans la régulation négative des fonctions effectrices des LT.

Le couple PD-1/PD-L1 est aujourd'hui une cible majeure de l'immunothérapie. PD-1 est exprimé à la surface des LT activés et son engagement par son ligand PD-L1, exprimé notamment par les cellules tumorales et les macrophages immunosuppresseurs, conduit à l'inhibition des fonctions du LT et à son épuisement. Goel *et al.* ont montré que les inhibiteurs de CDK4/6 diminuaient l'expression de PD-1 ainsi que d'autres récepteurs inhibiteurs sur les LT, les rendant moins sensibles à cette inhibition et plus aptes à lutter contre la tumeur. Par ailleurs, l'équipe de Zhang *et al.* [5] a récemment mis en évidence que les inhibiteurs de CDK4/6 augmentaient l'expression de PD-L1, *via* la stabilisation du complexe culline3–SPOP (*speckle-type POZ protein*), qui, normalement, dégrade PD-L1. Cette augmentation est corrélée à un meilleur taux de réponse au traitement anti-PD-1 dans des modèles tumoraux chez la souris, en accord avec des études cliniques rapportant que la réponse aux anti-PD-1–PD-L1 dépend de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales [6].

Les inhibiteurs de CDK4/6 sensibilisent les tumeurs à une immunothérapie ciblant l'axe PD1/PDL1

Outre un effet direct sur la cellule tumorale, les différentes propriétés immunostimulatrices des inhibiteurs de CDK4/6 apportent un rationnel fort quant au bénéfice clinique de leur combinaison avec un traitement anti-PD(L)-1. En effet, les études réalisées dans différents modèles tumoraux murins démontrent une meilleure efficacité de la combinaison sur la réduction de la croissance tumorale et une meilleure survie des animaux soumis à une combinaison thérapeutique que celle des animaux soumis aux traitements non combinés.

L'inhibition de CDK4/6 permet donc de potentialiser la réponse au traitement anti-PD(L)-1 *via* de nombreux effets positifs sur le système immunitaire, tels que l'augmentation de la présentation antigénique et de l'infiltration par les LT effecteurs, l'augmentation de l'expression de PD-L1 et la diminution de la prolifération

des Treg. Ces résultats novateurs illustrent de nouveaux modes d'action des thérapies ciblées et permettent de mieux comprendre comment elles fonctionnent et d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques, consistant en leur combinaison avec des immunothérapies. ♦

Immunotherapy and targeted therapy, a promising combination to fight cancer

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Turner NC, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 209-19.
2. Ledford H. Cocktails for cancer with a measure of immunotherapy. *Nature* 2016 ; 532 : 162-4.
3. Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017 ; 548 : 471-5.

4. Deng J, Wang ES, Jenkins RW, et al. CDK4/6 inhibition augments anti-tumor immunity by enhancing T cell activation. *Cancer Discovery* 2018 ; 8 : 216-33.
5. Zhang J, Bu X, Wang H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance. *Nature* 2018 ; 553 : 91-5.
6. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014 ; 515 : 563-7.

NOUVELLE

Mélanome métastatique Contribution des lymphocytes B à l'acquisition d'une résistance aux thérapies ciblées

Camille Fourneau¹, Bertrand Dubois²

¹Master 1 Cancer, module d'immunologie-virologie, université de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

²UMR Inserm 1052 CNRS 5286, centre Léon Bérard, centre de recherche en cancérologie de Lyon, 28, rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08, France.

► Le mélanome est une pathologie cancéreuse cutanée due à la transformation maligne des mélanocytes. Cette transformation est particulièrement favorisée par une forte exposition au soleil (rayons UV) sans protection. Il s'agit du cancer de la peau le plus agressif et son incidence augmente chaque année. Le pronostic des patients en termes de survie est particulièrement dépendant du stade de développement de la maladie au moment du diagnostic. En effet, si le taux de survie à 5 ans pour les mélanomes de stade précoce est de 85 %, ce taux chute à 18 % pour les mélanomes de stade IV (métastatiques).

Approches thérapeutiques dans le mélanome

Les différentes options thérapeutiques pour traiter le mélanome vont de la simple exérèse pour les stades précoces localisés, à des stratégies plus lourdes et agressives pour les stades métastatiques comme la chimiothérapie, la radiothérapie, les traitements ciblés et l'immunothérapie. L'objectif de celle-ci est de stimuler le système

immunitaire du patient pour induire ou restaurer une réponse antitumorale efficace et durable. Une des stratégies consiste à bloquer les points de contrôle immunitaires inhibiteurs exprimés par les lymphocytes T à l'aide d'anticorps afin de lever la suppression de la réponse immunitaire et restaurer la fonction antitumorale des lymphocytes T. Le blocage de PD1 (*programmed cell death protein 1*) par les anticorps Nivolumab ou Pembrolizumab, et/ou de CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4 protein*) par l'Ipilimumab donne ainsi des résultats remarquables avec des réponses cliniques durables chez 30 à 40 % des patients et ce type d'immunothérapie est aujourd'hui proposé en première ligne aux patients atteints de mélanome de stade IV [1]. Les thérapies ciblées, quant à elles, découlent de la caractérisation des mutations induisant la transformation maligne, et visent à inhiber spécifiquement l'action de protéines mutées afin de supprimer la prolifération des cellules cancéreuses (→).

(→) Voir la Nouvelle de N. Andrieu et N. Bendriss-Vermare, page 872 de ce numéro

Chez plus de la moitié des patients atteints d'un mélanome, le gène *BRAF* (B-Raf kinase proto-oncogène) est muté dans les cellules tumorales, et, dans 90 % des cas, cette mutation conduit à une substitution de la valine par un acide glutamique en position 600 de la protéine (V600E). Un autre gène est fréquemment muté, il s'agit de *MEK* (*mitogen-activated protein kinase kinase*). Les produits de ces deux gènes sont impliqués dans la voie MAPKinase, voie majeure de la prolifération cellulaire. Ces deux kinases sont situées en aval de récepteurs des facteurs de croissance possédant des domaines à tyrosine kinase (Figure 1), tels que les récepteurs IGFR (*insulin-like growth factor receptor*) ou encore FGFR (*fibroblast growth factor receptor*). Suite à l'activation du récepteur par fixation de son ligand, ces kinases vont phosphoryler des protéines en aval afin de transduire un signal au sein de la cellule et conduire à l'activation de gènes induisant la prolifération cellulaire. Lorsque l'une de ces deux kinases est mutée, la voie en aval est activée de