

# Développement d'un nouveau vaccin pour les cancers solides métastatiques à base de lymphocytes B

Projet

*Lana Kandalaft*

Il est aujourd'hui bien établi que le système immunitaire joue un rôle crucial dans le contrôle de la croissance des tumeurs. Les résultats remarquables obtenus ces dernières années avec l'arrivée des immunothérapies et des inhibiteurs de points de contrôle (checkpoints) ont révolutionné le domaine de l'oncologie et ont radicalement modifié le scénario thérapeutique pour de nombreux types de tumeurs. Le vaccin contre le cancer, l'une des immunothérapies anticancéreuses disponibles aujourd'hui, est basé sur l'utilisation thérapeutique d'un type spécifique de cellules immunitaires, appelées cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le rôle physiologique principal de ces cellules est d'intercepter et de reconnaître les antigènes, éléments étrangers et associés à un agent pathogène, et d'initier ensuite une réponse immunitaire visant à éliminer de l'hôte la menace originale portant l'antigène. Étant donné le rôle essentiel joué par les CPA dans l'orchestration des réponses immunitaires, il n'est pas surprenant que ce type de cellules ait été utilisé depuis les débuts de l'immunothérapie moderne dans la lutte contre le cancer. Les approches canoniques reposent jusqu'à présent sur l'utilisation d'un type spécial de CPA appelé cellules dendritiques (CD), longtemps considérées comme les CPA les plus actives dans le corps humain. Cependant, bien que les vaccins thérapeutiques à base de CD soient considérés comme sûrs et soient associés à des effets secondaires très légers, ils ont jusqu'à présent affiché une efficacité thérapeutique limitée. De nombreuses études suggèrent maintenant qu'un second type de CPA, appelées lymphocytes B, représente une alternative valable pourvue de plusieurs avantages : il est possible d'obtenir ces cellules en grandes quantités à partir du corps humain et de les manipuler, alors qu'au niveau des vaccins à base de CD la disponibilité des cellules constitue souvent un facteur limitant. Contrairement aux CD, les lymphocytes B sont d'autre part résistants à l'inhibition fonctionnelle induite par des facteurs produits par la tumeur ; un aspect supplémentaire limitant fréquemment l'efficacité thérapeutique des CD. Plusieurs études antérieures ont démontré que les lymphocytes B sont effectivement capables d'induire une réponse immunitaire puissante et spécifique au cancer.

Au vu de ces preuves collectives, notre projet se concentre sur le développement d'un nouveau vaccin thérapeutique contre le cancer, basé sur les lymphocytes B. L'un des premiers objectifs est de modifier ces cellules de manière à ce qu'elles expriment des récepteurs spécifiques favorisant leur accumulation au site de la tumeur après injection dans le patient. Cette étape améliore leur efficacité contre les cibles tumorales et permet de limiter les effets secondaires et l'impact systémique. Dans un deuxième temps, nous testerons notre formulation de vaccin à base de lymphocytes B en combinaison avec des inhibiteurs de blocage de points de contrôle (checkpoint blockade), une autre immunothérapie prometteuse, présentant un mode d'action différent et complémentaire. Le blocage des points de contrôle fait référence à des voies spécifiques normalement développées par les tumeurs. Ces voies inhibent les activités des lymphocytes T, exerçant ainsi une sorte de "rupture" sur la fonction du système immunitaire et les propriétés anticancéreuses. Ainsi, la combinaison de ces deux thérapies constitue une option thérapeutique potentiellement intéressante : les lymphocytes B activeraient le système immunitaire (plus spécifiquement les lymphocytes T) contre les cibles

tumorales, tandis que l'inhibition des blocages de points de contrôle supprimerait les "ruptures" qui entravent la fonction des lymphocytes T, libérant ainsi le véritable potentiel anticancéreux de ces cellules.

L'infrastructure pour études translationnelles disponible au Centre Hospitalier Universitaire de Lausanne et à la branche lausannoise de l'Institut Ludwig nous permettra ensuite d'aborder la dernière partie de ce projet : dans un contexte de bonnes pratiques de fabrication (BPF), nous développerons des protocoles et des tests pour une production efficace de notre formulation finale de lymphocytes B, ce qui permettra son application future dans des études cliniques et des tests sur des patients. Les exigences relatives aux essais de thérapies cellulaires sur les patients (généralement appelées conditions BPF) sont, bien entendu, plus strictes et très différentes des conditions en vigueur dans les laboratoires et les essais sur les animaux. Un travail important est nécessaire pour adapter la production de ces thérapies de manière à répondre à ces exigences. Ainsi, la validation des résultats de ce projet dans un contexte de BPF ouvrira la voie à de futures études translationnelles chez les patients atteints de cancers, et contribuera potentiellement à faire progresser à la fois le scénario thérapeutique et les résultats cliniques.