

Programme d'immunologie des tumeurs cérébrales

Projet (8.12.19)

Denis Migliorini, MD, Université de Genève

Des besoins non satisfaits

Les tumeurs du cerveau sont notoirement difficiles à traiter. Le gliome est la tumeur primaire du système nerveux central (SNC) la plus fréquente. Il est associé à un phénotype agressif et un mauvais pronostic. La norme actuelle de soins pour les patients atteints d'un glioblastome (GBM) récemment diagnostiqué (gliome de grade IV selon l'OMS) comprend une chirurgie de sécurité maximale et une chimioradiothérapie au témozolomide, accompagnées ou non d'une thérapie par champs électriques alternatifs. Cette thérapie multimodale ne permet qu'une survie globale de moins de 2 ans. Il n'existe pas de thérapie standard pour les récives et la survie est inférieure à 9 mois.

Les travaux de recherche intensifs effectués ces dix dernières années ont permis de caractériser en détail le profil moléculaire des gliomes de haut grade, mais n'ont malheureusement pas donné naissance à de nouvelles thérapies efficaces.

Onco-immunologie des tumeurs solides

Les percées récentes en matière de thérapies exploitant le système immunitaire ont conduit à un changement de paradigme dans la gestion globale de patients souffrant de diverses tumeurs solides. Ainsi, le blocage de 'checkpoints' immunologiques est désormais la norme en cas de mélanome, de cancer du poumon, de carcinome des cellules rénales, de cancer colorectal MSI-H, etc. Cette approche a été testée pour le gliome dans le cadre d'essais cliniques, mais elle ne répond malheureusement pas aux attentes lorsqu'elle est appliquée de manière systémique, seule ou en combinaison avec des thérapies standard existantes. Une exception prometteuse est l'utilisation du blocage de 'checkpoints' immunologiques dans le contexte d'un traitement néoadjuvant.

Vaccins peptidiques pour le traitement du gliome : succès antérieurs

Notre groupe, ainsi que d'autres équipes de recherche, ont contribué de manière importante à l'utilisation de thérapies immunitaires pour les gliomes ; notamment en ce qui concerne l'identification de marqueurs de surface cellulaire du glioblastome surexprimés *in vivo* et le développement de vaccins multi-épitopiques moyennant des peptides synthétiques¹.

Nos recherches ont été transposées en clinique dans le cadre d'un essai de phase précoce, dans lequel 19 patients atteints de tumeurs GBM nouvellement diagnostiquées ont été traités avec le vaccin peptidique IMA950, dont la sécurité et l'immunogénicité ont pu être démontrées².

Cet effort a conduit à un autre essai de phase I ambitieux, faisant usage d'une approche de vaccination personnalisée, adaptée au profil moléculaire de la tumeur de chaque patient³.

Des thérapies cellulaires pour le gliome faisant appel au génie génétique

Les progrès réalisés dans les domaines de l'ingénierie des lymphocytes T et de la biologie synthétique offrent un nouveau pipeline thérapeutique important. Les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR) permettent une nouvelle stratégie de contournement du système immunitaire défectueux et d'opposition aux différents obstacles imposés par la barrière hémato-encéphalique et le micro-environnement tumoral (MET) associé au GBM⁴.

L'ingénierie des lymphocytes T rend possible la construction d'un produit cellulaire autologue portant un fragment variable à chaîne unique (scFv) de haute affinité et spécifique à une cible d'intérêt, fusionné aux domaines nécessaires à une activation et une costimulation complètes.

Le transfert adoptif de cellules T moyennant des lymphocytes T-CAR anti-CD19 induit une activité clinique remarquable au niveau d'hémopathies malignes, et la FDA a récemment autorisé son application dans le cadre de la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique et le lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte. Le cas du gliome démontre que les améliorations spécifiques au niveau du trafic, de la persistance et de la résistance aux facteurs immunosuppresseurs liés au MET sont particulièrement critiques pour le succès de thérapies cellulaires faisant appel au génie génétique. Ainsi, la thérapie CAR-T dans le contexte des tumeurs cérébrales semble prometteuse.

Notre approche

Notre groupe se concentre sur le développement d'approches améliorées avec lymphocytes T-CAR pour les gliomes et autres tumeurs primaires du SNC. Nos efforts seront orientés vers les points suivants qui, à notre avis, seront essentiels pour le développement de programmes translationnels fructueux :

- 1. Identification d'antigènes cibles hautement restreints exprimés sur le glioblastome.** Cette étape constitue le point de départ du développement d'une thérapie CAR-T. Nous collaborons depuis de nombreuses années avec l'équipe de neurochirurgie de Genève, ce qui nous garantit chaque semaine un accès direct à des échantillons de gliomes humains. Nous avons ainsi réussi à établir une biobanque tumorale importante comprenant plus de 1000 échantillons de tumeurs et de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), datant des années 1990 à nos jours. Nous prévoyons d'utiliser la technologie d'affichage des phages pour identifier de nouveaux scFv, ceux-ci étant indispensables à la construction et à l'analyse de nouvelles thérapies CAR-T. Dans le même ordre d'idées, nous nous concentrerons en particulier sur la transformation alternative des épitopes moyennant des modifications post-traduction telles que la glycosylation anormale ; point important, car le glioblastome est une tumeur à faible charge mutationnelle. Il est donc capital de trouver des antigènes de la surface cellulaire spécifiques à la tumeur et autres que les néo-épitopes.
- 2. Développement de modèles robustes de ciblage multispécifique.** En raison du ciblage partiel des marqueurs de surface cellulaire, les thérapies CAR-T monovalentes conduisent invariablement à l'échappement tumoral. L'hétérogénéité tumorale étant une caractéristique des gliomes de haut grade, nous avons développé un pipeline de preuve de concept de CAR multivalents modifiés par électroporation d'ARN (ARN-CAR). Nous avons validé d'une part l'expression des CAR à la surface des lymphocytes T après électroporation, et d'autre part l'activité anti-gliome et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires *in vitro*. En nous appuyant sur les cibles de gliome découverts précédemment, nous allons compléter le pipeline existant moyennant des constructions CAR additionnelles. Le but ultime est de transposer dans la clinique, dans le cadre récurrent, une approche personnalisée avec des thérapies néoadjuvantes trivalentes à cellules T ARN-CAR.
- 3. Réduction de la neurotoxicité causée par les cellules T-CAR ciblant CD19.** Le dernier thème de nos travaux est le suivi de notre précédente découverte, au cours de laquelle nous avons identifié les péricytes comme cibles "hors tumeur" des thérapies CAR-T anti-CD19 approuvées par la FDA (Kymriah® and Yescarta®) (Migliorini *et al.*, Cell, en cours de révision). Grâce au Swiss Bridge Award 2019, nous disposons maintenant d'un financement compétitif

qui nous permette de valider et de mettre en œuvre des approches CAR-T inhibitrices dans lesquelles la capacité de destruction des cellules CD19+ leucémiques par le produit des lymphocytes T est préservée, tout en épargnant les péricytes ; les péricytes étant la population cellulaire responsable du maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

Dans cette optique, notre groupe poursuivra ses efforts en vue

- de s'attaquer au gliome humain en utilisant des systèmes de sécrétion inductibles,
- de créer des banques de lymphocytes T commerciales,
- et de développer des voies innovantes d'administration des thérapies.

Références

1. Dutoit V, Herold-Mende C, Hilf N, *et al.*: Exploiting the glioblastoma peptidome to discover novel tumour-associated antigens for immunotherapy. *Brain* 135:1042-54, 2012
2. Migliorini D, Dutoit V, Allard M, *et al.*: Phase I/II trial testing safety and immunogenicity of the multipeptide IMA950/poly-ICLC vaccine in newly diagnosed adult malignant astrocytoma patients. *Neuro Oncol*, 2019
3. Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, *et al.*: Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature* 565:240-245, 2019
4. Migliorini D, Dietrich PY, Stupp R, *et al.*: CAR T-Cell Therapies in Glioblastoma: A First Look. *Clin Cancer Res* 24:535-540, 2018