



**HAL**  
open science

# Les évolutions de la recherche en immuno-oncologie et leurs impacts sur la prise en charge des patients traités par immunothérapie

Christophe Caux

► **To cite this version:**

Christophe Caux. Les évolutions de la recherche en immuno-oncologie et leurs impacts sur la prise en charge des patients traités par immunothérapie. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.6 - 9. 10.1016/j.bulcan.2020.01.002 . hal-03489582

**HAL Id: hal-03489582**

**<https://hal.science/hal-03489582>**

Submitted on 7 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Les évolutions de la recherche en immuno-oncologie et leurs impacts sur la prise en charge des patients traités par immunothérapie

---

## *Research evolutions in immuno-oncology and their impact on the management of patients treated with immunotherapy*

**Christophe Caux<sup>1,2</sup>**

1 - Immunology Department, University of Lyon, Claude Bernard Lyon 1 University, INSERM 1052, CNRS 5286, Cancer Research Center of Lyon (CRCL), Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France.

2 - Team "Therapeutic Targeting of the Tumor Cells and Their Immune Stroma", INSERM U1052, CRCL, 69008 Lyon, France.

e-mail : [christophe.caux@lyon.unicancer.fr](mailto:christophe.caux@lyon.unicancer.fr).

## Résumé

Dans cette brève note, nous faisons un bilan de l'état des connaissances sur les biomarqueurs qui influencent la réponse aux immunothérapies actuelles et de l'impact des évolutions technologiques récentes (analyse en cellule unique, imagerie à multiples dimensions) sur l'analyse de ces biomarqueurs. Les nouveaux développements et stratégies autour des cellules CAR-T et des anticorps bispécifiques en immuno-oncologie sont également présentés.

**Mots-clés :** Points de contrôles immunitaires ; biomarqueurs ; développements technologiques ; analyses multiparamétriques à dimension multiples et spatiales ; cellules CAR-T ; anticorps bispécifiques

## Abstract

In this brief note, we review the state of knowledge about biomarkers that influence the response to current immunotherapies and the impact of recent technological developments (single-cell analysis, multi-dimensional imaging) on the analysis of these biomarkers. Also, new developments and strategies around CAR-T cells and bispecific antibodies in immuno-oncology are presented.

**Keywords:** immune check-points ; biomarkers; technological developments; high dimensional multiparametric and spatial analysis ; CAR-T cells ; bispecific antibodies

Les récents succès cliniques des inhibiteurs des points de contrôles immunitaires CTLA-4 et PD1 ont fortement stimulé le développement des stratégies d'immunothérapie (1). Parmi les récentes avancées, nous nous focaliserons sur les principales évolutions qui pourraient rapidement impacter les pratiques médicales.

Premièrement, au regard des taux de réponse aux anti-PD1/anti-CTLA-4 (15-40 %), un des enjeux majeurs est de pouvoir identifier les patients qui vont bénéficier des traitements et ainsi de proposer des alternatives thérapeutiques aux patients résistants. Les études publiées récemment concourent à montrer que les tumeurs des patients répondeurs présentent : i) de nombreux néo-épitopes spécifiques des cellules tumorales (immunogénicité tumorale liée au fort taux de mutations et autres altérations génétiques), ii) une infiltration en lymphocytes T CD8 cytotoxiques (de phénotype résident mémoire), iii) une expression de PDL1 (et/ou de PDL2) dans l'environnement tumoral, et iv) une signature transcriptomique de lymphocytes T activés (IFN $\gamma$ , gènes de cytotoxicité). À l'inverse, les tumeurs non-répondantes présentent des déficiences dans certains de ces marqueurs liés soit à des altérations directes des voies de présentation des antigènes ou des réponses aux IFNs, soit à l'activation de certaines voies d'oncogenèse qui, pour des raisons encore mal comprises, semblent s'opposer à l'infiltration ou à l'activation des lymphocytes T ou d'autres cellules immunes (2, 3). Des données récentes rapportent l'implication d'autres éléments dans les mécanismes de réponse et de résistance (pour revue 4) à savoir : i) l'infiltration en cellules myéloïdes et/ou macrophages, ii) l'expression d'autres ligands/récepteurs ou enzymes inhibiteurs (TIM3, LAG-3, TIGIT, VISTA, CD39/CD73, IDO), iii) la production d'isoformes de PD-L1 sécrétées ou associées aux exosomes, iv) le microbiote commensal et l'impact des antibiotiques (5).

Le phénomène d'hyperprogression est quant à lui de plus en plus documenté chez certains patients pour lesquels le traitement par anti-PD-1 semble accélérer la progression tumorale. Une étude

récente suggère un lien avec l'inhibition de PD-1 sur les lymphocytes T régulateurs (Treg), augmentant ainsi leur fonction suppressive (6).

Dans le cadre d'une meilleure compréhension de ces mécanismes de résistance aux immunothérapies, plusieurs études de preuve de concept ont mis à profit des technologies émergentes telles que les approches de transcriptomique en cellules uniques et/ou d'imagerie à dimensions multiples comme l'imagerie par cytométrie de masse (Cytof *in situ*). L'analyse du transcriptome en cellule unique permet l'identification, jusqu'alors jamais égalée, de chaque cellule et de son niveau d'activation et donc une définition fine des cellules du micro-environnement stromal et immunitaire mais aussi de l'hétérogénéité tumorale (7, 8). L'imagerie à « multiples dimensions », *via* l'analyse de plus de 40 paramètres (utilisant des anticorps couplés à des métaux) permet la cartographie et la localisation fine des cellules immunes et leurs interactions entre elles et avec les cellules tumorales (9, 10). Associées à de puissants algorithmes d'analyse (type intelligence artificielle), ce type d'études appliquées à de plus grandes cohortes de patients permettra d'affiner les paramètres à prendre en compte pour prédire la réponse aux immunothérapies.

Au-delà des anticorps dirigés contre les points de contrôle immunitaire, les lymphocytes T chimériques (*CAR-T cells*) représentent, principalement en onco-hématologie, une deuxième révolution thérapeutique basée sur l'immunothérapie (11). Les évolutions récentes sont multiples et peuvent se regrouper sous deux thèmes : i) les développements technologiques et ii) les stratégies en tumeurs solides. Parmi les développements technologiques, on peut mentionner les investissements autour des cellules CAR-T allogéniques dont le principe est de permettre un accès immédiat à des banques cellulaires prêtes à l'emploi, à l'inverse des approches actuelles personnalisées nécessitant la génération de cellules CAR-T autologues pour chaque patient. Le temps de préparation est un handicap certain chez ces malades dont les indications thérapeutiques concernent actuellement des maladies réfractaires ou/résistantes. Dans ce même objectif, le développement d'UNICAR-T est en cours sur le principe d'un ciblage en deux étapes. Le CAR-T est armé avec un récepteur chimérique dirigé contre un épitope absent de l'organisme, et le ciblage du CAR-T sur la tumeur est permis par un anticorps dirigé contre un antigène tumoral qui est fusionné à l'épitope reconnu par le CAR-T (12). D'autres développements en cours consistent à : i) supprimer certains freins (type TGF $\beta$  récepteur dominant négatif) ; ii) exprimer deux CAR, pour éviter l'échappement *via* la perte d'un des deux antigènes reconnus, ou augmenter la spécificité tumorale (en couplant l'antigène 1 au TCR-signal-1 et l'antigène 2 à CD28-signal-2) ; iii) transformer un signal inhibiteur en signal activateur (par exemple, chimère PD1 extra-cellulaire/CD28 intracellulaire) ; iv) introduire un système suicide pour contrôler le CAR-T en cas d'attaque des tissus sains ; v) utiliser les NK plutôt que les lymphocytes T et/ou des molécules de signalisation positive des NK comme NKG2D ou CD16.

La plupart de ces développements technologiques sont réalisés dans l'objectif d'améliorer l'efficacité thérapeutique dans les tumeurs solides. En effet, plusieurs difficultés supplémentaires doivent être surmontées dans les tumeurs solides : i) le recrutement au sein de la tumeur, la surexpression de récepteurs aux chimiokines représentant une première stratégie, ii) la survie au sein d'un environnement hypoxique et riche en acide lactique, l'induction de facteur de survie (type Bcl2) étant une option envisagée, iii) la résistance aux nombreux mécanismes d'immunosuppression de l'environnement tumoral, ou de nombreuses stratégies sont évaluées telles que la délétion de PD1 ou l'expression d'un récepteur dominant négatif pour TGF $\beta$ . Mais surtout, contrairement aux lymphomes ou aux leucémies pour lesquels l'antigène tumoral ciblé par les cellules CAR-T est partagé avec les lymphocytes B normaux (CD19, CD20, CD24) qui, même s'ils sont déplétés, ne font pas courir un risque vital au patient. Dans les tumeurs solides l'antigène tumoral doit être hautement spécifique

des cellules tumorales pour éviter toute attaque d'organe vital (poumon, rein...), ce qui représente un défi majeur (effet *on-target, off-tumor*).

Une stratégie alternative à l'approche de thérapie cellulaire par les cellules CAR-T est le développement d'anticorps bispécifiques. En effet les premiers anticorps bispécifiques qui ont été développés ciblent le CD3 sur un bras et le CD19 sur l'autre bras et donc tout comme les cellules CAR-T ciblent les lymphomes et les leucémies avec des lymphocytes de phénotype B. Le blinatumomab, un anticorps bispécifique de type BITE anti-CD3-CD19 possède une AMM dans certains sous-types de leucémies B réfractaires. Le format BITE, qui est une petite molécule formée de la fusion de deux fragments scFv, a une demi-vie très courte ce qui nécessite une infusion continue *via* une pompe miniaturisée. Plusieurs essais cliniques en cours portent sur des formats d'immunoglobulines entières ayant une demi-vie prolongée. De nombreux formats ciblent le CD3 et le CD19 (ou le CD20, le CD30, le BCMA) dans les leucémies, les lymphomes ou les myélomes. D'autres ciblent le CD33 ou le CD123 dans le traitement des leucémies myéloïdes, ou encore EpCAM, CEA, PSMA, HER2, EGFR ou GP100 dans certaines tumeurs solides (13, 14). Pour augmenter la spécificité des anticorps bispécifiques, certains formats permettent d'associer trois valences, permettant de combiner une valence reconnaissant le CD3 et deux valences dirigées contre l'antigène tumoral pour augmenter la stabilité et la puissance d'activation. La spécificité pour le tissu tumoral peut être augmentée en associant deux antigènes différents, ce qui peut s'avérer très important dans les tumeurs solides comme déjà évoqué pour les cellules CAR-T. Des récepteurs activateurs autres que le CD3 sont également ciblés. Ils sont spécifiques des lymphocytes T (CD137/4-1BB, OX40), des cellules NK (CD16, NKG2D) [15], ou des macrophages/cellules dendritiques (CD40, CD47). Enfin, d'autres formats en cours de développement ont pour objectif de transformer un signal inhibiteur en signal activateur (anticorps bispécifique anti-PDL1 antagoniste et CD137 ou OX40 agoniste).

Un concept complémentaire aux anticorps bispécifiques nommé Immac a été développé récemment. Il est basé sur la fusion d'un épitope anti-CD3 aux domaines extra-cellulaires des chaînes  $\alpha/\beta$  du TCR permettant la reconnaissance du complexe CMH-I/peptide (16, 17). L'Immac permet ainsi de diriger l'ensemble des lymphocytes T CD3<sup>+</sup> sur la cellule tumorale exprimant les complexes CMH-I/peptide, et ainsi de cibler non seulement des antigènes membranaires, comme les anticorps bispécifiques, mais surtout les antigènes intracellulaires qui ne peuvent être ciblés par des anticorps.

L'ensemble des développements évoqués ici sont en évaluation clinique et pourraient rapidement venir renforcer l'arsenal clinique en immunothérapie et permettre une meilleure personnalisation des traitements.

## Bibliographie

- 1- Caux C, Bay Nouvelles perspectives dans l'immunothérapie des cancers. *JO. Bull Cancer*. 2018 Dec;105 Suppl 1:S1-S2.
- 2- Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 ; 359(6382):1350-1355.
- 3- Dangaj D, Barras D, Coukos G. Tumor Landscape:  $\beta$ -Catenin Drives Immune Desertification. *Clin Cancer Res*. 2019 May 15;25(10):2943-2945.
- 4- [Dieu-Nosjean, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4. \*Medecine/Science, in press.\*](#)
- 5- Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol*. 2019 Jul 3, ;30 (10):1572-1579.

- 6- Kamada T, Togashi Y, Tay C, Ha D, Sasaki A, Nakamura Y, Sato E, Fukuoka S, Tada Y, Tanaka A, Morikawa H, Kawazoe A, Kinoshita T, Shitara K, Sakaguchi S, Nishikawa H. **PD-1**<sup>+</sup> regulatory T cells amplified by **PD-1** blockade promote **hyperprogression** of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 May 14;116(20):9999-10008.
- 7- Suvà ML, Tirosh I. Single-Cell RNA Sequencing in Cancer: Lessons Learned and Emerging Challenges. *Mol Cell*. 2019 Jul 11;75(1):7-12.
- 8- Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, Qi Y, Wang C, Kageyama R, McNamara KL, Granja JM, Sarin KY, Brown RA, Gupta RK, Curtis C, Bucktrout SL, Davis MM, Chang ALS, Chang HY. [Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade](#). *Nat Med*. 2019 Aug;25(8):1251-1259.
- 9- Hubert M, Gobbi E, Bendriss-Vermare N, Caux C, Valladeau-Guilemond J. Human Tumor-Infiltrating Dendritic Cells: From in Situ Visualization to High-Dimensional Analyses. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 30;11(8).
- 10- Wagner J, Rapsomaniki MA, Chevrier S, Anzeneder T, Langwieder C, Dykgers A, Rees M, Ramaswamy A, Muenst S, Soysal SD, Jacobs A, Windhager J, Silina K, van den Broek M, Dedes KJ, Rodríguez Martínez M, Weber WP, Bodenmiller B. [A Single-Cell Atlas of the Tumor and Immune Ecosystem of Human Breast Cancer](#). *Cell*. 2019 May 16;177(5):1330-1345.e18.
- 11- Croizier C, Douge A, Bay JO, Lemal R. The **CAR-T** cells are here. *Bull Cancer*. 2018 Sep;105(9):743-745.
- 12- [Bachmann M](#). The UniCAR system: A modular CAR T cell approach to improve the safety of CAR T cells. *Immunol Lett*. 2019 Jul;211:13-22.
- 13- Krishnamurthy A & Jimeno A, Bispecific antibodies for cancer therapy: A review [Pharmacol Ther](#). 2018 May;185:122-134.
- 14- [Suurs FV](#), [Lub-de Hooge MN](#), [de Vries EGE](#), [de Groot DJA](#). A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. [Pharmacol Ther](#). 2019 Sep;201:103-119.
- 15- Gauthier L, Morel A, Anceriz N, Rossi B, Blanchard-Alvarez A, Grondin G, Trichard S, Cesari C, Sapet M, Bosco F, Rispaud-Blanc H, Guillot F, Cornen S, Roussel A, Amigues B, Habif G, Caraguel F, Arrufat S, Remark R, Romagné F, Morel Y, Narni-Mancinelli E, Vivier E. [Multifunctional Natural Killer Cell Engagers Targeting NKp46 Trigger Protective Tumor Immunity](#). *Cell*. 2019 Jun 13;177(7):1701-1713.e16.
- 16- Lowe KL, Cole D, Kenefeck R, OKelly I, Lepore M, Jakobsen BK. [Novel TCR-based biologics: mobilizing T cells to warm 'cold' tumors](#). *Cancer Treat Rev*. 2019 Jul;77: 35-43.
- 17- [Lee YG](#), [Marks I](#), [Srinivasarao M](#), [Kanduluru AK](#), [Mahalingam SM](#), [Liu X](#), [Chu H](#), [Low PS](#). Use of a Single CAR T Cell and Several Bispecific Adapters Facilitates Eradication of Multiple Antigenically Different Solid Tumors. [Cancer Res](#). 2019 Jan 15;79(2):387-396.