

## Vacciner contre les cancers

### **Thérapie cellulaire anticancéreuse : développement clinique d'un nouveau concept de vaccination anti-tumorale**

**La majorité des patients atteints d'un cancer avancé décèdent de leur tumeur malgré les traitements actuellement disponibles. Certains cancers fréquents (poumon, pancréas, ovaires, ORL) sont le plus souvent diagnostiqués à un stade étendu malgré l'accès aux soins. En plus de la prévention, la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques moins toxiques est donc un objectif prioritaire. Les avancées de la thérapie cellulaire permettent de développer une nouvelle génération d'immunothérapie anticancéreuse.**

#### **Introduction**

L'immunothérapie anti-tumorale permet de concevoir un traitement spécifique, ciblé et dirigé contre les cellules cancéreuses. Malgré ce grand potentiel thérapeutique, les nombreux essais cliniques réalisés dans le passé ont été le plus souvent décevants, en raison

a) des difficultés à sélectionner de bonnes cibles (antigènes),  
b) de l'absence d'une stimulation suffisante du système immunitaire (adjuvant faible), ou c) de problèmes liés à des technologies trop complexes pour une application clinique. Les progrès observés ces dernières années dans le domaine de la thérapie cellulaire et de la biotechnologie ont permis de tester de nouvelles stratégies avec des résultats cliniques encourageants.

En 2010, une vaccination anti-tumorale spécifique basée sur les cellules du patient et un immuno-modulateur puissant vient d'être acceptée par les autorités de santé américaines pour des patients souffrant de cancer de la prostate résistant à l'hormonothérapie. Deux autres formes de thérapies cellulaires associant des cellules tumorales et la production locale sur le site de vaccination d'une protéine stimulant la réponse immunitaire ont reçu récemment le statut de médicaments orphelins pour certains cancers du pancréas avancés et certaines leucémies aiguës en rechute. Ces résultats cliniques prometteurs doivent être confirmés par des essais cliniques menés à plus grande échelle.

#### **Innovation**

Le projet en cours au centre de thérapie cellulaire des HUG est une collaboration entre des groupes de recherche du Service d'oncologie des HUG, du département des sciences de la vie de l'EPFL et la start-up genevoise MaxiVAX S.A sous l'égide de l'Office fédéral de la technologie et de l'innovation. Le but est de mettre au point puis d'évaluer dans un essai clinique une nouvelle stratégie de vaccination potentiellement applicable à une grande variété de cancers.

La production d'un immunomodulateur puissant est indispensable pour envisager une immunothérapie anti-tumorale chez l'homme. La combinaison d'antigènes (cellules tumorales inactivées) et la production locale contrôlée d'un adjuvant efficace remplissent les conditions requises pour une immunisation optimale. Les biomatériaux actuellement disponibles permettent d'implanter dans le corps des capsules contenant des cellules. Nous avons conçu et développé des capsules contenant des cellules

produisant un immunomodulateur puissant (Granulocyte-macrophage colony stimulating Factor-GM-CSF) (fig. 1). La capsule permet d'obtenir une production contrôlée, mesurable, fiable et reproductible de la protéine.

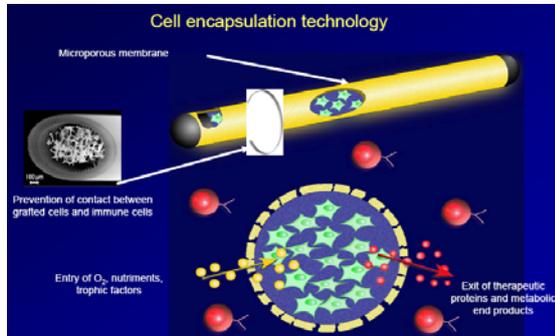


Figure 1. Vision schématique d'une macro-capsule contenant des cellules sécrétant une protéine d'intérêt

## Avantages

De nombreuses études précliniques *in vivo* ont démontré que la vaccination avec des cellules tumorales inactivées, génétiquement modifiées pour produire le GM-CSF étaient efficaces dans de très nombreux type de cancers (poumon, sein, prostate, leucémie, mélanome, colon, sarcome, rein, système nerveux central, lymphome) mais les difficultés technologiques majeures liées à la thérapie génique sur mesure ont interrompu le développement. L'innovation présentée ici contourne les obstacles observés dans les études précédentes avec comme avantages principaux : pas de recours à des techniques de thérapie génique sur mesure, une production stable d'un immunomodulateur puissant, une utilisation pour tous les types de cancer (pour autant que l'on puisse obtenir des cellules tumorales par biopsie, ponction ou chirurgie).

## Premier essai clinique aux HUG

Alors que le Centre de thérapie cellulaire des HUG a récemment passé les inspections de SwissMedic avec succès, le projet appelé « OncoMaxiVAX » entre dans sa phase clinique. La lignée cellulaire produisant l'immuno-modulateur puissant est en cours de sélection. La mise en place des procédures standardisées nécessaires pour la préparation des cellules tumorales du patient ainsi que la fabrication des capsules et leur remplissage par des cellules (fig. 2) issues d'une banque cellulaire certifiée sont des étapes préliminaires indispensables pour le futur essai clinique. Les méthodes de stockage des cellules tumorales humaines et des capsules contenant des cellules produisant le GM-CSF sont également testées dans le Centre de thérapie cellulaire.

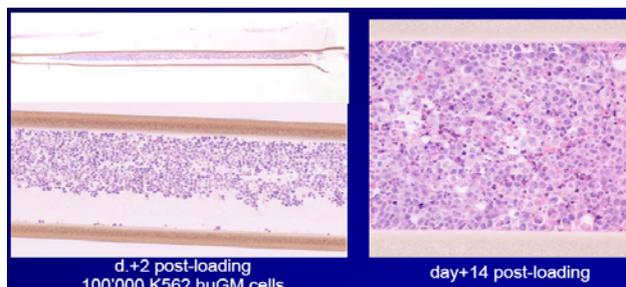


Figure 2. Analyse histologique de capsules remplies de cellules produisant l'immuno-modulateur

En fonction de l'avancement des travaux préparatoires décrits ci-dessus, un premier essai clinique pourrait débuter en 2011 (fig 3). Cette première étude aura pour but principal

d'évaluer la faisabilité et la toxicité de ce traitement qui sera administré dans un premier temps à des patients dont les tumeurs échappent aux traitements habituels (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou hormonothérapie). Des paramètres cliniques et immunologiques seront également mesurés afin de documenter les éventuelles réponses anti-tumorales.

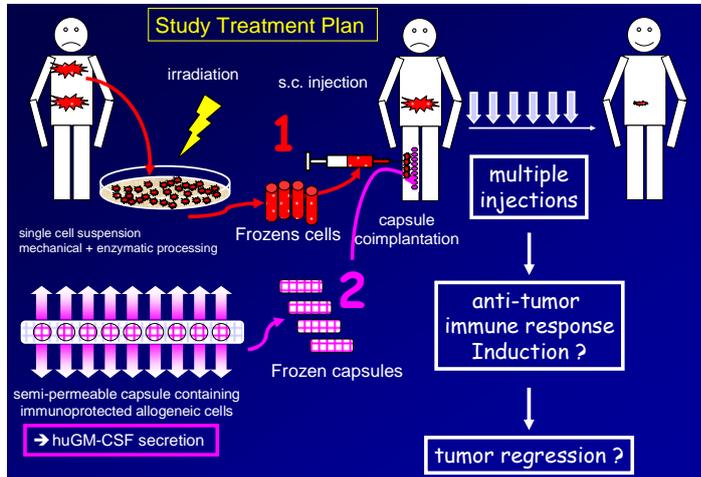


Figure 3. Description schématique du processus de vaccination pour un patient participant à l'essai clinique.

## Conclusion

Une collaboration étroite entre les biologistes (biomatériaux, thérapie cellulaire, biologie moléculaire), les cliniciens (oncologues médicaux, chirurgiens, pathologues), le partenaire économique (MaxiVAX), les institutions (HUG, EPFL) et les autorités de contrôle (Comité d'éthique clinique, SwissMedic) est indispensable pour mener à bien ce projet novateur visant à développer une nouvelle thérapie anti-cancéreuse.

La fondation SICT s'appuie à présent sur le Centre de thérapie cellulaire des HUG, unique infrastructure en Suisse, qui permettra d'offrir à la population genevoise un accès à des essais cliniques dans le domaine des traitements biologiques.

## Responsables du projet

- Dr Franck Schwenter, chef de clinique, service de chirurgie viscérale, département de chirurgie, Hôpitaux universitaires de Genève.
- Dr Bernard Schneider, Laboratoire d'étude sur la neurodégénérescence, EPFL, Lausanne
- Dr Patricia Luy, Laboratoire d'oncologie moléculaire, département de médecine génétique et de laboratoire, Hôpitaux universitaires de Genève.
- Viviane Padrun, Laboratoire d'étude sur la neurodégénérescence, EPFL, Lausanne
- Dr Nicolas Bouche, Laboratoire d'étude sur la neurodégénérescence, EPFL, Lausanne
- Marie-Claude Belkouch, Laboratoire d'oncologie moléculaire, département de médecine génétique et de laboratoire, Hôpitaux universitaires de Genève.
- Prof. Philippe Morel, médecin-chef du service de chirurgie viscérale, département de chirurgie, Hôpitaux universitaires de Genève.
- Prof. Patrick Aebischer, Laboratoire d'étude sur la neurodégénérescence, EPFL, Lausanne
- Dr Nicolas Mach, Laboratoire d'oncologie moléculaire, Hôpitaux universitaires de Genève.

# Immunothérapie anti-tumorale: thérapie cellulaire et biomatériaux

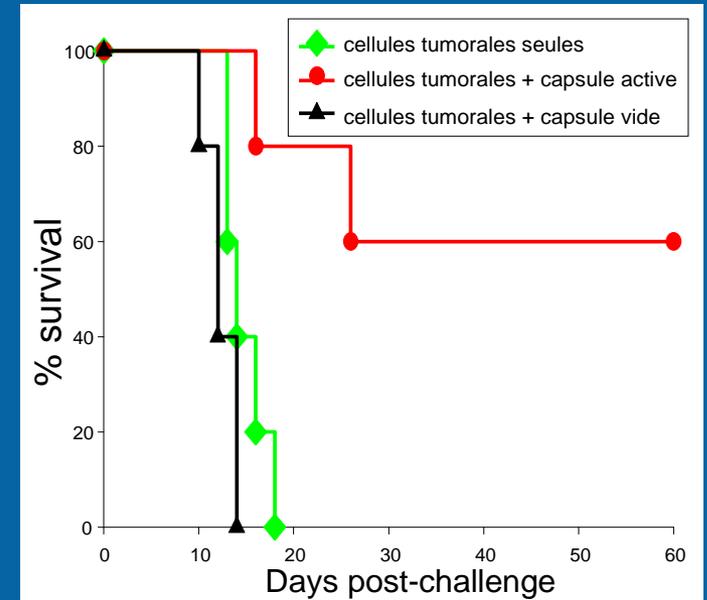
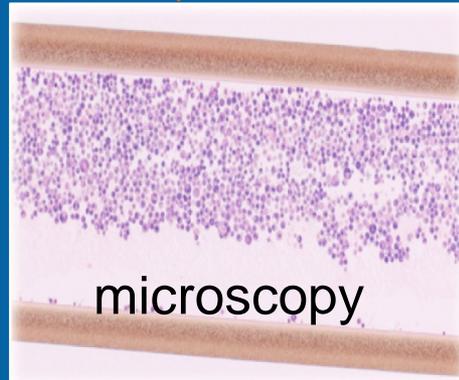
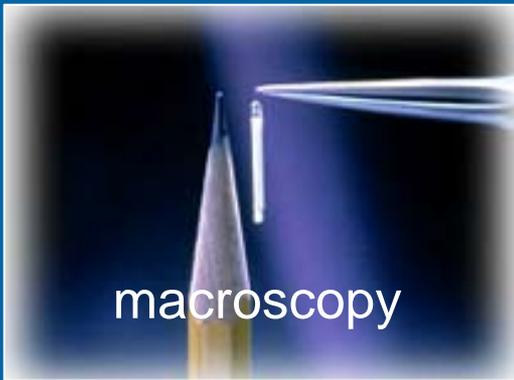
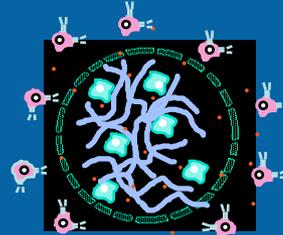
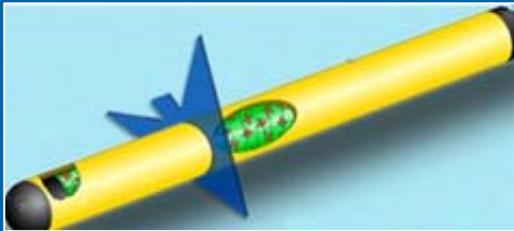
F. Schwenter, B. Schneider, P. Luy, V. Padrun, P. Aebischer, N. Mach et coll.

## But / stratégie:

Développer une nouvelle forme de vaccination spécifique combinant l'implantation sous-cutanée de:

- cellules tumorales du patient (antigènes)
- macrocapsule sécrétant un adjuvant puissant

Eduquer le système immunitaire dans le but d'éliminer spécifiquement les cellules tumorales.



La maîtrise des technologies de biologie moléculaire et cellulaire dans un centre spécialisé ouvre la porte à des essais cliniques innovateurs d'immunothérapie anti-cancéreuse dans un avenir proche.