

Une immunothérapie en deux étapes attaque le cancer de l’ovaire avancé, rapporte des chercheurs de Penn Medicine

Un vaccin personnalisé fabriqué à partir des tumeurs des patientes stimule le système immunitaire

PHILADELPHIE - La plupart des patientes atteintes de cancer de l’ovaire sont diagnostiquées à un stade avancé, et la maladie ne répond pas aux traitements existants. Dans une nouvelle étude, les chercheurs de la Perelman School of Medicine de l’Université de Pennsylvanie montrent qu’un traitement d’immunothérapie personnalisée en deux étapes – un vaccin de cellules dendritiques qui utilise la tumeur de la patiente, suivi d’un traitement par transfert adoptif de lymphocytes T – déclenche des réponses immunitaires antitumorales chez ce type de patientes. Quatre des six patientes traitées par ce procédé ont répondu au traitement, rapportent les investigateurs dans la revue *OncoImmunology* de ce mois.

«Ce que nous avons prouvé dans cette étude, c’est qu’il s’agit d’une stratégie de traitement sûre», affirme le co-premier auteur Lana Kandalaf, PharmD, MTR, PhD, professeure assistant de recherche en obstétrique et gynécologie et directrice de développement clinique à l’Ovarian Cancer Research Center. «C’est une promenade pour les patientes, surtout par rapport aux chimiothérapies standard et aux traitements chirurgicaux pour le cancer de l’ovaire – au sens propre du terme, car certaines patientes ont quitté la clinique et sont allées faire une promenade dans un parc voisin après leur traitement.»

Les résultats s’inscrivent dans la recherche de l’auteur principal de l’étude, George Coukos, MD, PhD, directeur du Centre de recherche sur le cancer de l’ovaire à Penn, qui a montré en 2003 que les femmes dont les tumeurs de l’ovaire avaient été infiltrées par des cellules immunitaires saines, appelées lymphocytes T, avaient tendance à vivre plus longtemps que les femmes dont les tumeurs étaient dépourvues de lymphocytes T. Cette observation et d’autres faites pas la suite suggèrent que le système immunitaire de la patiente essaie de lutter contre la maladie, mais ne réussit pas tout à fait à trouver la force de se battre. Les investigateurs ont donc tenté de trouver un moyen, en utilisant des cellules tumorales des patientes pour renforcer le pouvoir du système immunitaire.

Dans l’étude actuelle, Coukos, Kandalaf, le co-premier auteur Daniel J. Powell Jr., Ph.D., professeur assistant de recherche en pathologie et médecine de laboratoire, et leurs collègues ont traité six femmes atteintes d’un cancer de l’ovaire avancé dans le cadre d’un protocole d’immunothérapie en deux étapes, où ils ont utilisé un vaccin de cellules dendritiques prélevées à partir du tissu de la tumeur de la patiente, et stocké jusqu’au moment de l’intervention chirurgicale.

Lors du premier volet de l’étude, l’équipe a préparé un vaccin de cellules dendritiques individualisé pour chaque patiente. Ils ont récolté les cellules dendritiques de chaque patiente en utilisant l’aphérèse, un processus que subissent aussi les bénévoles lors de dons de plaquettes ou d’autres produits sanguins, comme ceux qu’on recueille pour les greffes de cellules souches. Kandalaf et ses collègues ont ensuite exposé les cellules dendritiques de chaque patiente au prélèvement effectué sur sa propre tumeur, ce qui a « éduqué » les cellules

dendritiques à identifier l'ennemi. Après cette amorce, les investigateurs ont vacciné chaque patiente avec ses propres cellules dendritiques et lui ont administré une chimiothérapie associant bevacizumab et cyclophosphamide. Les cellules dendritiques sont comme les généraux du système immunitaire, elles incitent d'autres cellules immunitaires à se battre.

Sur les six patientes qui avaient reçu le vaccin de cellules dendritiques, quatre ont développé une réponse immunitaire anti-tumorale, ce qui indique que l'approche fonctionne. Dans le cas d'une patiente, la maladie n'était plus détectable au début de l'étude, car elle avait été retirée avec succès lors de l'intervention chirurgicale. Elle est toujours en rémission aujourd'hui, 42 mois après avoir été traitée avec le vaccin. Les trois autres, qui ont eu une réponse immunitaire au vaccin, présentaient encore une maladie résiduelle et ont participé au deuxième volet du traitement.

L'équipe a prélevé les cellules T de chacune de ces trois femmes. En utilisant une technique développée à Penn, ils ont développé les cellules en laboratoire, en augmentant leur nombre de manière exponentielle, puis il les ont réinjectées à chaque patiente après que les femmes avaient subi une chimiothérapie induisant une lymphodéplétion. Comme les cellules T ont déjà été entraînées par le vaccin de cellules dendritiques à attaquer les cellules tumorales, le transfert adoptif de cellules T amplifie la réponse immunitaire anti-tumeur.

Deux femmes ont présenté une réponse immunitaire restaurée après le transfert de cellules T. L'une des femmes a continué à avoir une maladie stable, tandis que l'autre a eu une réponse complète au traitement.

Les chercheurs estiment qu'il est trop tôt pour dire si ce type de traitement sera efficace sur un grand nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, mais les premiers résultats sont prometteurs. Tout d'abord, et avant tout, relève-t-elle, l'approche en deux étapes semble sûre et bien tolérée par les patients. En outre, l'équipe a vu une corrélation lors des deux étapes de traitement entre les réponses immunitaires et les avantages cliniques, ce qui suggère que dans les faits, il se produit une réponse immunitaire qui maintient la maladie sous contrôle.

Avec ces résultats encourageants en main, l'équipe a lancé un vaste essai clinique, auquel environ 25 femmes se sont déjà inscrites, et qui en vise jusqu'à 30 de plus. Le nouveau protocole utilise une plate-forme vaccinale améliorée et un protocole de transfert adoptif de cellules T optimisé. L'investigateur principal de cette étude est Janos Tanyi, MD, PhD.

«De grands essais cliniques ont montré que l'intensification de la chimiothérapie n'améliorait pas les résultats pour les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, dit Coukos. Nous devons donc explorer d'autres voies. Nous pensons que l'approche combinatoire, thérapie immunitaire et chimiothérapie, est la voie à emprunter.»

Les autres co-auteurs de Penn sont Cheryl L. Chiang, Janos Tanyi, Sarah Kim, Kathy Montone, Rosemarie Mick, Bruce L. Levine, Drew A. Torigian, et Carl H. Juin. Marnix Bosch de Northwest Biotherapeutics à Bethesda, MD, est aussi co-auteur.

Cette étude a été soutenue par le National Cancer Institute Ovarian SPORE, subside P01-CA83638, l'Institut national de la Santé R01FD003520-02, et l'Ovarian Immunotherapy Initiative.

###

Penn Medicine est l'un des principaux centres médicaux universitaires dans le monde. Il est dédié à la formation médicale, la recherche biomédicale, et l'excellence dans les soins aux patients. Penn Medicine est composé de l'école Raymond et Ruth Perelman de médecine de l'Université de Pennsylvanie (fondée en 1765 en tant que première école de médecine du pays) et du Système de santé de l'Université de Pennsylvanie, qui forment ensemble une entreprise de 4,3 milliards de dollars.

La Perelman School of Medicine a été classée parmi les cinq meilleures écoles de médecine aux États-Unis durant les 16 dernières années, selon l'enquête de l'US News & World Report auprès des écoles de médecine orientées recherche. L'école est systématiquement l'une des premières du pays à bénéficier du financement des National Institutes of Health, avec 398 millions de dollars alloués au cours de l'année 2012.

Les établissements de soins du Système de santé de l'Université de Pennsylvanie comprennent: l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie – reconnu comme l'un des meilleurs hôpitaux «Honor Roll» du pays selon l'US News & World Report; le Penn Presbyterian Medical Center; et l'Hôpital de Pennsylvanie – premier hôpital du pays, fondée en 1751. Penn Medicine comprend également des structures de soins aux patients et des services supplémentaires dans la région de Philadelphie.

Penn Medicine s'engage à améliorer la vie et la santé à travers une variété de programmes et d'activités communautaires. Au cours de l'année 2012, Penn Medicine a alloué 827 millions de dollars au profit de notre communauté.