

IMMUNOTHERAPIE

NOUVELLES THERAPIES

VOIES DE RECHERCHE

# L'IMMUNOTHERAPIE

- Le principe est de s'appuyer sur les défenses naturelles de l'organisme pour détruire les cellules cancéreuses
- mais les cellules tumorales sont peu antigéniques ou masquent les cibles et sont mal repérées par les cellules en charge de la surveillance
- dans les cancers les mécanismes de défense ne sont pas totalement opérationnels (immunodépression)
- normalement le système immunitaire reconnaît les cellules cibles par l'intermédiaire des lymphocytes T et B qui alors reconnaissent que les antigènes présentés par les cellules cibles n'appartiennent pas à leur propre organisme
- ce système n'est donc pas fait pour détruire les cellules de son propre organisme qui n'expriment pas d'anticorps étrangers

**En fait ceci est théorique, car on constate une augmentation des enzymes chez les sujets immunodéficients et on tente donc de forcer le système immunitaire à reconnaître ses propres cellules tumorales**

On a commencé par le BCG comme stimulant non spécifique de l'immunité puis actuellement on utilise les cytokines (protéines produites par des lymphocytes ou d'autres cellules immuno-compétentes et qui assurent la prolifération des lymphocytes) comme l'Interleukine 2, l'Interféron alpha ou gamma, mais qui donnent d'importants effets secondaires

Cette immunothérapie non spécifique est dite PASSIVE quand elle consiste à injecter des cytokines, ACTIVE quand on injecte des lysats cellulaires ou des cellules autologues ou allogéniques du système immunitaire et ADOPTIVE quand on injecte des cellules immunocompétentes (N. Killer, TIL, LAK) stimulées in vitro par IL2

Les essais avec interféron et interleukine ont principalement porté sur le Mélanome malin et le cancer du Rein mais se déplacent vers l'immunothérapie spécifique pour le premier et les molécules anti-tyrosine kinase et anti-angiogénèse pour le second

**L'immunothérapie spécifique** a pour but de 'activer le système immunitaire contre les cellules tumorales porteuses de l'antigène, comme dans le mélanome où on a mis en évidence des antigènes spécifiques amenant à une vaccination thérapeutique anti-tumorale par injection directe (sc,id) d'antigène, par vecteur viral ou non viral (*exome des cellules dendritiques, cellule dendritique Ikdc, toxine de Shiga*)

# LES VOIES DE RECHERCHE

- THERAPIE GENIQUE PAR LES CYTOKINES : on essaie d'administrer localement les cytokines par transfert de gène codant pour produire in situ des kinases
- VACCINATION PAR ANTIGENE TUMORAL: suscitant une réponse lymphocytaire cytotoxique dirigée contre les cellules tumorales exprimant cet antigène (vecteur viral ou non)
- LA THERAPIE CELLULAIRE : administration de lymphocytes cytotoxiques ou de cellules dendritiques (*cellules présentatrices de l'antigène*) pour éduquer in vivo les lymphocytes T contre la tumeur en leur faisant reconnaître les cellules cancéreuses

# LES THERAPIES CIBLES

*Elles n'ont pas un effet **cytotoxique** comme les chimiothérapies qui ciblent l'ADN ou le fuseau mitotique avec donc des effets toxiques sur les cellules tumorales et sur les cellules saines, mais ont un effet **cytostatique** en ciblant des récepteurs ou des protéines impliquées dans des voies de signalisation régulant l'apoptose ou la prolifération cellulaire; elles ont des effets sélectifs, donc à priori moins toxiques*

On distingue les **Anticorps monoclonaux** (*les **ab***) qui sont dirigés contre une cible spécifique du mécanisme de la carcinogenèse, au niveau d'un récepteur, d'une enzyme ou d'une protéine de synthèse

Les **Inhibiteurs de Protéine de Tyrosine Kinase des récepteurs** (*les **ib***) qui agissent par inhibition compétitive avec le site de liaison de l'ATP, bloquant la transcription du signal lié au récepteur

# LES AGENTS ANTI-PROLIFERATION

- **Anti récepteurs à l'EGF et blocage de la voie Tyrosine Kinase**  
*ce récepteur permet à l'EGF (épidermal growth factor) de transmettre son signal dans la cellule au niveau du noyau amenant à plus de prolifération, plus d'angiogénèse, moins d'apoptose. Ce sont:*
  - **l'Herceptin** (trastuzumab) dans le cancer du sein, anticorps monoclonal ciblant les cellules tumorales sur exprimant HER2
  - **l'Erbitux** (cétuximab) dans les cancer colo-rectaux, sphère ORL, pulmonaires, qui bloque le récepteur à l'EGFR par sa grande affinité
  - **le Tarceva** (erlotinib) dans les cancers du poumon, qui bloque l'activité tyrosine kinase
  - **le Glivec** (imatinib) pour les tumeurs stromales, bloquant le récepteur C-kit
  - **le Nexavar** (sorafénib) inhibiteur multikinases dans le cancer du rein
  - **le Tyverb** (lapatinib): cancer du sein HER2+ après Herceptin
  - **le Vectibix** (panitumumab): cancer du colon k-RAS non muté
- **Inhibiteurs de RAS**, régulateur de la division cellulaire (antisens) et de **mTOR**: **Torisel** (temsirolimus) dans le cancer du rein.

## LES AGENTS ANTIVASCULARISATION

Par **inhibition de l'angiogénèse** en utilisant un agent inhibiteur de VEGF ou de son récepteur, comme l'**Avastin** (bévacizumab) dans le cancer du colon, le **Sutent** (sunitinib) pour le cancer du rein avancé et les tumeurs stromales échappant au Glivec et le **Nexavar** (sorafénib) dans le cancer du rein avancé, en deuxième ligne.

Par **destruction des vaisseaux tumoraux**, l'endothélium tumoral étant différent de l'endothélium normal notamment en maintenant cette action continue de croissance tumorale et vasculaire.

Des molécules sont en cours d'expérimentation

## LES AGENTS ANTI-INVASIFS

Action contre les protéases impliquées dans la destruction de la matrice et la membrane basale: metalloprotéases (*collagénases, gélatinases, tromélysine*), sérines protéases comme l'activateur du plasminogène.

Des agents ciblant l'adhésion et la mobilité cellulaire sont à l'étude.



EN CONCLUSION:

CES NOUVELLES CLASSES THERAPEUTIQUES POSENT  
DES PROBLEMES METHODOLOGIQUES POUR  
L'EVALUATION DE LEURS EFFETS, AVEC DES PROFILS  
DE TOXICITE DIFFERENTS DES TRAITEMENTS  
CONVENTIONNELS ACTUELS, MAIS OUVRENT DE  
NOUVELLES PERSPECTIVES ANTITUMORALES AVEC DE  
POSSIBLES ASSOCIATIONS ENTRE ELLES OU AVEC LES  
CYTOTOXIQUES CLASSIQUES