



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris le 8 septembre 2010,

## Information presse

### Allier une bonne cible et un bon vecteur pour rendre une stratégie d'immunothérapie efficace contre le cancer !

En plus des traitements classiques, de nouvelles techniques dites d'immunothérapies font leurs preuves dans un certain nombre de cancers. Les équipes nantaises de Bruno Pitard, chercheur CNRS à l'Unité Inserm 915 « Institut du Thorax » et Sophie Conchon (Unité Inserm 948 « Biothérapies hépatiques ») ont allié leurs compétences respectives pour proposer une stratégie innovante de lutte contre le carcinome hépatocellulaire, principale évolution de la cirrhose. L'injection d'un antigène particulier dans le muscle *via* un vecteur synthétique (appelé nanosphère) déclenche une réponse immune qui détruit spécifiquement les cellules cancéreuses du foie. Ces travaux sont publiés dans la revue *The Journal of Hepatology*.

Le carcinome hépatocellulaire est le 5<sup>ème</sup> type de cancers le plus fréquent. Dans la plupart des cas, il évolue à partir d'une cirrhose. En France, l'excès d'alcool et l'hépatite C sont les deux principales origines de développement de ce cancer et malgré les progrès récents dans les traitements, son pronostic reste sombre. L'immunothérapie adjuvante, associée à un traitement curatif local est maintenant considérée comme potentiellement bénéfique.

Cette stratégie consiste à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin que celui-ci lutte plus efficacement contre la tumeur maligne et la détruise. Si des antigènes sont déjà présents à la surface des cellules tumorales, celles-ci ne sont pas ou mal reconnues comme étrangères par l'organisme. Des antigènes spécifiques sont alors injectés aux patients pour activer de façon spécifique et puissante la réponse immunitaire anti-tumorale et donc la destruction des cellules cancéreuses.

#### Alpha-Foetoprotéine (AFP)

ORIGIN  
1 atttgagctc tctctgtctt tctctctctc  
61 tctctgtctt agctacgac ccaaaattt  
121 gaaaaaat tctctctctt tctctctctt

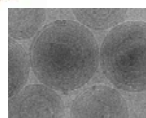
#### Production du gène de l'AFP

#### Production du plasmide codant l'AFP

#### Production Nanosphères/AFP

#### Injection intramusculaire Nanosphères/AFP

#### Production par l'organisme d'anticorps et de lymphocytes spécifiques de l'AFP détruisant les cellules cancéreuses



crédit  
BPitard/Inserm-  
CNRS

L'utilisation en immunothérapie d'ADN codant pour un antigène tumoral cible présente de nombreux avantages (facilité de production, coût réduit, stabilité...). Cependant, même si les vaccins à ADN nu ont montré une capacité à induire un effet anti-tumoral spécifique dans certains modèles animaux, les essais cliniques chez l'homme ont été jusqu'à présent décevants. Ces difficultés ont poussé les deux équipes de recherche nantaises à mettre au point une approche innovante faisant intervenir un vecteur efficace et un antigène cible.

Récemment, l'équipe de Bruno Pitard, directeur de recherche au sein de l'Unité Inserm U915, a découvert une nouvelle classe de vecteurs synthétiques qui améliorent spectaculairement la réponse immunitaire spécifique après injection intramusculaire d'une faible dose d'ADN codant pour un antigène cible associé à des nanosphères synthétiques. Ces nanosphères possèdent des caractéristiques uniques d'efficacité, de simplicité et d'industrialisation, ils représentent donc une avancée importante vers le développement de nouveaux vaccins à ADN.

Au sein de l'Unité 948 de l'Inserm, le groupe de Sophie Conchon développe des stratégies d'immunothérapie ciblant un antigène tumoral bien particulier : l'alpha-fœtoprotéine (AFP). Cette protéine est un marqueur reconnu du carcinome hépatocellulaire : sa présence dans le sang est augmentée en présence d'une tumeur maligne. En 2010, l'équipe a initié un essai clinique de thérapie cellulaire de phase I d'injection de cellules dendritiques stimulées avec des peptides de l'AFP chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire.

Au cours d'un travail collaboratif, les deux équipes ont démontré que l'injection intramusculaire d'un vecteur synthétique constitué d'une faible quantité d'ADN codant pour l'AFP associée aux nanosphères permettait la mise en place d'une réponse immune spécifique de l'AFP. De plus cette immunisation protège les souris contre le développement de tumeurs hépatiques induites par un carcinogène chimique, reproduisant fidèlement la physiopathologie de la maladie chez l'homme. Il s'agit de la première démonstration d'un effet thérapeutique majeur d'une approche d'immunothérapie sur un modèle de carcinome hépatocellulaire *in situ*.

## **Pour en savoir plus :**

### **Source :**

#### ***AFP-specific immunotherapy Impairs Growth of Autochthonous Hepatocellular Carcinoma in Mice***

Jeannette Cany<sup>1,2,3</sup>, Benoît Barteau<sup>4,5</sup>, Lucile Tran<sup>1,2,3</sup>, Vanessa Gauttier<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Archambeaud<sup>1,2,3</sup>, Jean-Pierre Couty<sup>6,7</sup>, Bruno Turlin<sup>8</sup>, Bruno Pitard<sup>4,5</sup>, Georges Vassaux<sup>1,2,3</sup>, Nicolas Ferry<sup>1,2,3</sup>, Sophie Conchon<sup>1,2,3</sup>

1 - Inserm U948, Biothérapies Hépatiques, Nantes, France.

2 - Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, EA4274, Nantes, France.

3 - Institut des Maladies de l'Appareil Digestif – IMAD, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France.

4 - Inserm U915, Institut du Thorax, Faculté de Médecine, Nantes, France.

5 - In-Cell-Art, 1 place Alexis Ricordeau, Nantes, France.

6 - Inserm U567, Institut Cochin, Paris, France.

7 - Université Paris Diderot, Paris, France.

8 – Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, Rennes, France.

**The Journal of Hepatology. Septembre 2010** <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.027>

## **Contacts chercheurs :**

### **Bruno Pitard (CNRS)**

Unité Inserm 915 « Institut du Thorax »

Email : [bruno.pitard@nantes.inserm.fr](mailto:bruno.pitard@nantes.inserm.fr)

Tel : 02 28 08 01 28

### **Sophie Conchon (Inserm)**

Unité Inserm 948 « Biothérapies Hépatiques »

Email : [sophie.conchon@inserm.fr](mailto:sophie.conchon@inserm.fr)

Tel : 02 40 08 75 07