



généralement peu exprimées dans les tissus sains, des protéines qui en raison de leur spécificité, ont été désignées par le l'Institut National du Cancer Américain comme des priorités pour le développement de l'immunothérapie contre le cancer.

**-INO-9012** code pour la protéine interleukine-12 (IL-12), qui déclenche l'activation et l'expansion des lymphocytes T immunitaires, stimulant la réponse immunitaire anticancéreuse. **-Le cemiplimab**, anciennement connu sous le nom de REGN2810, est un inhibiteur de checkpoint (point de contrôle) immunitaire **anti-PD-1** développé par Regeneron et **Sanofi** utilisé pour stimuler l'activité immunitaire contre les cellules tumorales. 30 sites cliniques aux États-Unis, participent à l'essai.

Actualité n° 636 du 11/10/2017

Étude préclinique de l'immunothérapie cytotoxique à médiation génique et blocage des points de contrôle dans le glioblastome

Les approches combinées immunothérapie + virothérapie sont des traitements prometteurs contre le cancer. Ce sont les meilleures équipes américaines qui évaluent le traitement combiné d'immunothérapie anti-PD-1 + adénovirus par injection intratumorale d'un précurseur GMCI métabolisant l'adénovirus non-répliquatif (AdV-tk). L'efficacité de la combinaison a été étudiée chez 2 modèles de glioblastome de souris syngéniques (même lignée, GL261 et CT-2A). GMCI et l'anti-PD-1 ont augmenté l'infiltration intratumorale des lymphocytes T. Un pourcentage plus élevé de survivants à long terme a été observé chez les souris traitées avec GMCI + anti-PD-1 par rapport à des traitements uniques. Les survivants à long terme ont aussi été protégés des rechutes tumorales, ce qui démontre **une immunité durable**. Ces résultats montrent que GMCI + anti-PD-1 sont bien tolérés et efficaces dans les modèles de souris avec glioblastome greffé et soutiennent une évaluation clinique.

Pubmed : 29016938

Actualité 637 du 28/07/2017

Des nanoparticules théranostiques (thérapie et diagnostic) très petites AGuIX pour une thérapie

photodynamique interstitielle vasculaire ciblée

Ce sont plusieurs équipes du CNRS françaises qui s'intéresse à la photothérapie et à la destruction des néo-vaisseaux par la chaleur avec une nanoparticule à base de **polysiloxane** combinant un agent de contraste d'IRM, un photosensibilisateur et un nouveau motif peptide ligand (KDKPPR) ciblant la neuropiline-1, récepteur surexprimé dans le système vasculaire tumoral. Cette structure permet la **détection du tissu tumoral** et de sa partie proliférante par analyse IRM, suivie de son **traitement par VTP**. Les nanoparticules n'ont pas induit de cytotoxicité sans exposition à la lumière, mais ont conféré un effet photocytotoxique aux cellules après une thérapie **photodynamique**. L'utilisation préclinique sur les souris confirme que les nanoparticules avec le fragment peptidique KDKPPR sont efficaces.

Pubmed : 29026302

Actualité 638 du 25/10/2017

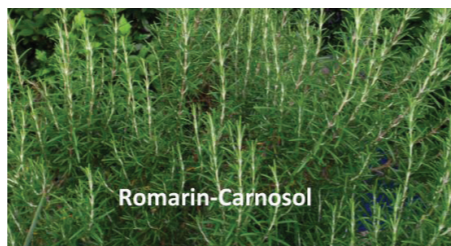
Induction de la létalité (mort) dans les gliomes mutés IDH1 par inhibition de Bcl-xL

C'est une grande équipe américaine qui confirme que les gliomes qui portent la mutation IDH1 (R132H) produisent l'oncométabolite 2-R-2-hydroxyglutarate (2-HG). Sur des cellules souches de glioblastome de patients en culture ils ont constaté que l'inhibition de Bcl-xL induit significativement plus d'apoptose dans des cellules IDH1 muté que chez celles avec IDH1 de type sauvage. L'addition de 2-HG aux cultures de glioblastome IDH1 non muté reprend les mêmes effets d'apoptose que sur celles avec la IDH1 muté. C'est l'épuisement d'énergie **médié par le 2-HG** qui active l'AMPK et la signalisation mTOR et qui aboutit à l'apoptose. Avec des xénogreffes de glioblastome **IDH1 muté**, l'inhibition de Bcl-xL a conduit à **une meilleure survie à long terme**.

Pubmed : 29057925

Actualité 641 du 13/11/2017

Le carnosol contrôle les cellules souches de glioblastome humain en modulant la transition épithéliale-mésenchymateuse et induit l'apoptose des cellules souches cancéreuses



C'est une équipe italienne qui s'intéresse au carnosol autrement dit au **romarin** très présent sur les bords de la **Méditerranée**.

Le Carnosol est un inhibiteur naturel du complexe **MDM2 / p53** qui a attiré l'attention pour ses effets anticancéreux sur plusieurs types de tumeurs, y compris le glioblastome. Le Carnosol a diminué le taux de formation des **cellules souches CSC** et favorisé leur mort par apoptose en réactivant la fonction de p53. Le Carnosol a contrôlé la transition mésenchymateuse par le TNF-α / TGF-β, en neutralisant les effets de la cytokine sur les gènes régulateurs d'EMT et en modulant l'activation de miR-200c, un acteur clé du processus **EMT**. Le Carnosol a aussi **augmenté** les effets anti-prolifératifs du **temozolomide**. Ces résultats démontrent que le Carnosol régule les cellules souches du glioblastome et c'est la première fois que ce diterpène a été mis en évidence comme une piste prometteuse pour réduire et contrôler les cellules souches et l'agressivité du glioblastome.

Pubmed : 29123181

Actualité 640 du 06/11/2017

Diminution de PD-L1, ligand de mort programmé 1, entre glioblastome de novo et récurrent

C'est une équipe allemande de Fribourg qui constate cette différence d'expression car la biologie du glioblastome récurrent est un processus dynamique influencé par les différentes thérapies antitumorales. Le mauvais pronostic des tumeurs au stade **récurrent** nécessite de développer des thérapies plus efficaces. L'inhibition des points de contrôle (Inhibition PD1 / PD-L1) est une caractéristique de l'immunothérapie étudiée dans les essais cliniques en cours. Le but de cette étude était d'analyser l'expression de PD-L1 dans le glioblastome **de novo et récurrent** et d'explorer les altérations génétiques associées. PD-L1 est **réduit** dans le glioblastome **récurrent** par rapport au glioblastome **de novo** et les patients qui ont reçu une dose prolongée

de temozolomide ont montré un niveau significativement réduit de PD-L1 à la récurrence par rapport à la même tumeur de-novo. Ces résultats expliquent une réponse potentiellement **plus faible à l'immunothérapie au stade de la récurrence en raison de l'expression réduite de PD-L1**.

Pubmed : 29088776

Actualité 642 du 20/11/2017

Pertinence pronostique de l'expression de PD-L1, le ligand de mort cellulaire programmée 1 des cellules tumorales dans le glioblastome

Ce sont des coréens qui cherchent à déterminer la signification clinicopathologique de l'expression du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) dans le glioblastome. PD-L1 a été mesuré chez 115 patients avec glioblastome par immunohistochimie (IHC), coloration PD-L1 membranaire et fibrillaire dans plus de 5% des cellules néoplasiques et des cellules immunitaires infiltrant la tumeur considérée positive. De plus, la mutation IDH1, l'infiltration de cellules T (CD3), la méthylation de MGMT, la codéletion 1P/19q ont été analysées. Il ressort que l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été retrouvée chez **37 patients** (32,2%). L'analyse par Kaplan-Meier a indiqué que PD-L1 qui était significativement associé à une **survie globale faible** n'a pas été confirmée par l'**analyse Cox** en ajoutant la méthylation de MGMT et la mutation IDH-1 (R132H) qui n'ont pas été associées à un meilleur pronostic. PD-L1 était associé à une infiltration des lymphocytes T CD3 et à IDH1 de type sauvage. L'étude suggère cependant que les inhibiteurs de PD-L1 pourraient être bénéfiques pour les patients avec un mauvais pronostic.

Pubmed : 29147863

Actualité 645 du 04/12/2017



Il a été démontré que les acides gras

oméga-3-polyinsaturés ( $\omega$ 3-PUFA) ont un potentiel de prévention et de traitement de plusieurs types de cancers. Il a été montré que l'acide **docosahexaénoïque** (DHA), un  $\omega$ 3-PUFA, inhibe la croissance et induit la mort cellulaire apoptotique et autophagique dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. L'étude a examiné l'effet cytotoxique du DHA sur les lignées de glioblastome, D54MG, U87MG, U251MG et GL261. Le traitement avec DHA a induit un clivage PARP, qui a augmenté les cellules en apoptose et induit une activité autophagique significative. Chez les souris, diminution du volume tumoral après injection sous-cutanée de cellules GL261. L'étude confirme bien que les acides gras oméga 3 polyinsaturés  $\omega$ 3-PUFA induisent la mort cellulaire par apoptose et autophagie dans les cellules de glioblastome.

Pubmed : 29192322

Mais qui sont donc le Professeur Jean-Baptiste Paoli et Irène Calmettes de l'Institut Paoli Calmettes, le CLCC de Marseille

Le centre a été créé en **1923** par Décret et se nommait : « **Institut pour l'étude du cancer et du radium** » situé dans un pavillon du Pharo et devient **CLCC en 1925 sur 2 sites hospitaliers**, l'Hôtel Dieu et La Conception regroupés en 1927 à l'hôpital Sainte-Marguerite. C'est en **1969** que l'actuel bâtiment principal ouvre ses portes avec 186 lits mais ce n'est qu'en **1974** que le centre prendra le nom **d'Institut Paoli-Calmettes**. Le Professeur **Jean-Baptiste Paoli**, chirurgien (**1899-1973**) en a été le Directeur Général pendant près de 20 ans de 1952 à 1970. **Irène Calmettes** était infirmière à ses côtés à l'hôtel Dieu et Sainte-Marguerite **depuis 1927** puis surveillante générale (1950-1957) de l'établissement. Manipulant du radium elle décèdera le 22/09/1967 dans d'atroces souffrances.

Extrait du bulletin infirmier du cancer Vol 15 n° 3 Septembre 2015

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials 1 • (09/2017), phase 1/2a, France, Hôpital de La Salpêtrière, sécurité et efficacité du Virus Oncolytique armé pour la chimiothérapie locale, TG6002 / 5-FC, chez des patients atteints de glioblastome récurrent (ONCOVIRAC)

TG6002 de Transgen est une

immunothérapie oncolytique conçue pour induire la dégradation des cellules cancéreuses (oncolyse) et permettre la production locale de chimiothérapie (5-FU) dans la tumeur. Le premier patient a reçu le traitement le 26/10/2017.

2 • (02/2017), Phase non précisée, France, hôpital Roger Salengro Lille, Thérapie photo-dynamique peropératoire (anesthésie) du glioblastome (INDYGO)

Explication du professeur Nicolas Reyns sur la vidéo :

https://www.youtube.com/watch?v=JkjqHIBs\_Yk&vl=fr

3 • (08/2017), France, phase I/II, Sécurité de l'ouverture temporaire et réversible de la barrière hémato-encéphalique avec le SonoCloud + chimiothérapie de Carboplatine

Le SonoCloud est un **implant** pour émettre des **ultrasons** dans le cerveau, **dilater la barrière hémato-encéphalique** et favoriser le passage du Carboplatine. Renseignements auprès du Professeur Alexandre CARPENTIER, La Salpêtrière

4 • (04/2017), Phase I/II, France, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée + durvalumab pour glioblastome récurrent (STERIMGLI).

2 bras, l'un de radiothérapie seule, l'autre de durvalumab, inhibiteur PD-1 d'Astrazeneca. **10 centres participants** CLCC Institut de cancérologie de L'Ouest recrute à 49055 Angers, contact : Dr Augustin MERVOYER, tél. : 02 40 67 99 00, mail : augustin.mervoyer@ico.unicancer.fr

Hôpital Avicenne, ne recrute pas encore à 93 000 Bobigny, contact : Pr. Antoine CARPENTIER, tél. : 01 48 95 54 01, mail : antoine.carpentier@aphp.fr

Centre François Baclesse, ne recrute pas encore à 14 000 Caen, contact : Dr Dinu STEFAN, tél. : 02 31 45 50 20 mail : d.stefan@baclesse.unicancer.fr

Centre Georges François Leclerc, ne recrute pas encore à 21 000 Dijon, contact : Dr Gilles tél. : 03 80 73 75 18, mail : gtruc@cgfl.fr

Institut Régional du Cancer de Montpellier, ne recrute pas encore à 34 298 Montpellier, contact : Dr Marie CHARISSOUX, tél. : 04 67 61 37 16, mail : marie.charissoux@icm.unicancer.fr

Hôpital Pitié Salpêtrière, ne recrute pas