

# Rapport de diffusion de la communauté de 2023

Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer

*Un résumé de la recherche sur l'immunothérapie du cancer, tel que discuté au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2023 de BioCanRx*

*Rédigé par les patients et aidants ayant participé à l'Institut d'apprentissage, en collaboration avec les chercheurs en début de carrière oeuvrant dans le domaine.*



## Table des matières

<b>Messages de bienvenue</b> .....	<b>3</b>
De BioCanRx3.....	3
De l'Alliance des intervenants contre le cancer .....	4
<b>Aperçu de l'Institut d'apprentissage</b> .....	<b>5</b>
<b>Développement de l'Institut d'apprentissage</b> .....	<b>6</b>
<b>L'Institut d'apprentissage 2023</b> .....	<b>7</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>10</b>
<b>Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion</b> .....	<b>10</b>
Séance plénière 1 - Vésicules extracellulaires – une nanoplatforme émergente pour le diagnostic et la thérapeutique du cancer .....	11
Séance plénière 2 - Nouvelles cibles et approches d'immunothérapie .....	14
Séance plénière 3 - Stratégies d'ARN et nanoparticules lipidiques pour les immunothérapies contre le cancer .....	17
Séance plénière 4 - Application clinique des thérapies à base de cellules immunitaires .....	20
Séance plénière 5 - Modèles internationaux et alternatifs d'accès aux immunothérapies et perspectives pour le système de santé canadien.....	23
Séance plénière 7 - Thérapies cellulaires non traditionnelles et émergentes.....	31

Décembre 2023

## Messagede bienvenue

### De BioCanRx

Nous sommes fiers de vous présenter ce rapport de diffusion communautaire accessible au public, rédigé par les participants de l'Institut d'apprentissage (IA) 2023 de l'Alliance des intervenants contre le cancer-BioCanRx. Nous sommes très heureux d'avoir accueilli l'Institut d'apprentissage au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2023 (Sommet) du 1er au 4 octobre, à Ottawa, en Ontario. Nous tenons à remercier le personnel de BioCanRx et le groupe de travail de l'IA-AIC d'avoir planifié et facilité cet événement extraordinaire. Nous tenons également à féliciter les participants de l'Institut d'apprentissage pour l'enthousiasme et l'engagement qu'ils ont témoignés en ce qui concerne la mise en œuvre de ce programme.

L'Institut d'apprentissage a été mis à l'essai au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2017 et est depuis devenu une composante permanente du Sommet annuel. Cette initiative a été élaborée en partenariat avec l'Alliance des intervenants contre le cancer par l'entremise des membres de son groupe de travail. Nous sommes profondément reconnaissants de ce partenariat, ainsi que du temps et des efforts inestimables que les participants ont consacrés à l'élaboration de cette importante initiative de participation des patients.

Ce rapport de diffusion sert à mettre en évidence et à partager les principaux points à retenir de la recherche présentée au Sommet, ainsi que les réflexions de groupe de l'Institut d'apprentissage. Le rapport s'adresse à la communauté des patients et des chercheurs en oncologie, au réseau BioCanRx, à l'Alliance des intervenants contre le cancer et au grand public.

Nous sommes impatients d'organiser un autre événement couronné de succès pour la prochaine année. Pour en savoir plus sur le Sommet, visitez la page Web [www.cancersummit.ca](http://www.cancersummit.ca).

Nous espérons que, comme nous, vous trouverez ce rapport intéressant et instructif.



**John C. Bell, Ph.D.**  
Directeur  
scientifique,  
BioCanRx



**Stéphanie Michaud, Ph.D.**  
Présidente-directrice  
générale,  
BioCanRx

## De l'Alliance des intervenants contre le cancer de BioCanRx

En 2017, sur les conseils de l'Alliance des intervenants contre le cancer (AIC) et en s'inspirant de l'Institut d'apprentissage du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) - Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV), BioCanRx a créé l'Institut d'apprentissage. L'Institut d'apprentissage a été établi en tenant compte des objectifs suivants :

- créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et facilite l'intégration des patients chefs de file au Sommet sur l'immunothérapie du cancer (le Sommet) de BioCanRx;
- intégrer la perspective des patients et aidants pour que la recherche sur le cancer soit bien éclairée par la voix et les expériences des patients;
- veiller à ce que les recherches scientifiques présentées à la conférence soient accessibles afin que les patients puissent défendre leurs intérêts auprès de leur communauté.

Dans le cadre de l'Institut d'apprentissage, les stagiaires qui œuvrent dans le secteur de la recherche sur l'immunothérapie du cancer sont jumelés à des défenseurs des intérêts des patients. Ensemble, ils participent au Sommet et apprennent les uns des autres grâce à un échange bidirectionnel d'information pendant le congrès.

Les stagiaires guident les défenseurs des intérêts des patients tout au long du congrès et les aident à mieux assimiler les connaissances scientifiques et le processus scientifique en général, ainsi qu'à mettre en pratique leurs compétences et connaissances. Les défenseurs des intérêts des patients aident les stagiaires à comprendre les incidences et l'importance de leur travail dans le monde réel tout en leur transmettant les expériences qu'ils ont vécues et qui se rapportent ou non au cancer.

Je crois que nous avons lancé une initiative de grande valeur pour les patients et les chercheurs. Il est important de se rappeler que les patients ont beaucoup à apprendre aux autres sur les différents aspects du cancer, et cette initiative aide les patients à faire entendre leurs voix.

Je tiens à remercier et à féliciter BioCanRx pour son engagement à l'égard de la participation des patients à la recherche sur le cancer par l'entremise d'initiatives comme l'Institut d'apprentissage.



**Louise Binder,**

Présidente du groupe de travail de l'Alliance des intervenants contre le cancer

Consultante en politiques de santé, Fondation Sauve ta peau

## Qu'est-ce que l'Institut d'apprentissage?

L'Institut d'apprentissage de BioCanRx et de l'Alliance des intervenants contre le cancer réunit des chefs de file des communautés de patients en oncologie (patients-experts) et des stagiaires BioCanRx (chercheurs universitaires) du milieu de la recherche en immunothérapie qui participent à des activités interactives, collaboratives et bidirectionnelles d'échange des connaissances lors du Sommet annuel sur l'immunothérapie du cancer. L'objectif général de l'Institut d'apprentissage est de faire en sorte que la communauté des patients atteints de cancer ait accès aux nouvelles recherches en immunothérapie du cancer.

### Buts

- ✓ Créer un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et assure l'intégration de représentants des patients à la conférence scientifique
- ✓ Intégrer la perspective du patient/soignant pour que la recherche sur le cancer tienne compte de la voix des patients et des expériences qu'ils vivent
- ✓ Veiller à ce que la recherche sur l'immunothérapie du cancer soit accessible afin que les patients puissent défendre les intérêts de leur communauté
- ✓ Comblent l'écart de connaissances entre les patients et les chercheurs grâce à l'apprentissage bidirectionnel
- ✓ Mettre les patients et les soignants en contact avec les chercheurs afin de faciliter la participation des patients aux projets de recherche sur le cancer

## Les principales composantes de l'Institut d'apprentissage

### FORMATION AVANT LE SOMMET



Familiarisation avec les concepts de base de la biologie du cancer et de l'immunothérapie avant le Sommet sur l'immunothérapie du cancer.

### SYSTÈME DE PARTAGE DU SAVOIR



Les équipes se réunissent et discutent des recherches qui ont été présentées. Après la discussion, les équipes présentent et expliquent au groupe les principaux messages à retenir de la recherche.

### SYSTÈME DE JUMELAGE



Grâce à ce système, un expert technique (chercheur universitaire) est jumelé à des personnes ayant vécu une expérience du cancer (patients-experts) et ils partagent leurs connaissances.

### RAPPORT DE DIFFUSION



Un rapport de diffusion à la communauté est rédigé en collaboration. Il décrit les principaux points saillants du Sommet. Ce rapport est mis à la disposition du grand public et est rédigé dans un langage non spécialisé et accessible.

## Développement de l'Institut d'apprentissage

L'Institut d'apprentissage de cette année a été conçu par le groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC 2023 et le personnel de BioCanRx à partir des commentaires obtenus dans le cadre de l'initiative de l'an dernier.

Tableau 1 : Membres du groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2023

Membres :
<p><b>Paul O'Connell, coprésident</b> Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)</p>
<p><b>Patrick Sullivan, coprésident</b> Équipe Finn</p>
<p><b>Catherine Wilhelmy</b> Université de Sherbrooke, CIUSSSE-CHUS, conseillère des patients-experts</p>
<p><b>Chantale Thurston</b> AYA Can, conseillère des patients-experts</p>
<p><b>Lorenzo Lindo</b> Centre de recherche de BC Cancer, conseiller en recherche universitaire</p>
<p><b>Sarah Hunt</b> Hunt4cure, conseillère des patients-experts</p>
<p><b>Shannon Snelling</b> Université de Calgary, conseillère en recherche universitaire</p>
Personnel de BioCanRx :
<p><b>Laurie Cameron</b> Gestionnaire, Mobilisation des connaissances et programmes d'apprentissage, BioCanRx</p>
<p><b>Megan Mahoney</b> Directrice, Affaires scientifiques et programmes d'apprentissage, BioCanRx</p>
<p><b>Sasha Patacairk</b> Stagiaire en mobilisation des connaissances, BioCanRx</p>

**Vous souhaitez participer?**

Pour obtenir plus de renseignements, veuillez visiter le site Web de BioCanRx à [biocanrx.com](http://biocanrx.com) ou nous envoyer un message à [info@biocanrx.com](mailto:info@biocanrx.com).

## L'Institut d'apprentissage 2023

L'initiative de cette année a réuni sept membres de la communauté des patients et aidants touchés par le cancer à titre de patients experts et huit membres de la communauté des stagiaires de BioCanRx à titre de chercheurs universitaires. Les participants à l'Institut d'apprentissage venaient d'un océan à l'autre du Canada et représentaient un large éventail de domaines de recherche et d'expériences de vie.

*Figure 1 : Participants à l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2023*



Ensemble, les participants de l'Institut d'apprentissage ont assisté à une série de « séances d'échange de connaissances » interactives et collaboratives qui portaient sur l'étude et le partage des connaissances basées sur la recherche présentée au congrès. Ces séances très énergiques comprenaient des discussions en petits groupes suivies de présentations de groupe soulignant l'accessibilité, la science et les principaux points à retenir des discussions.



Figure 2 : Collage de photos des séances d'échange de connaissances de l'Institut d'apprentissage

Tableau 2 : Liste complète des participants à l'Institut d'apprentissage 2023

<b>Patients et aidants qui ont participé à titre de « patients-experts » :</b>	
<b>Dan Albas</b>	<b>Lucie Lacombe</b>
<b>Melinda Bachini</b>	<b>Camille Leahy</b>
<b>Amy Clark</b>	<b>Peggy Pickett</b>
<b>Thomas Flannery</b>	<b>Randy Thompson</b>
<b>Nadine Frisk</b>	
<b>Stagiaires de BioCanRx qui ont participé à titre de « chercheurs universitaires » :</b>	
<b>Nawal Amhis</b>	<b>Lauralie Short</b>
<b>Farah Alam</b>	<b>Kesia Titosky</b>
<b>Victoria Gilchrist</b>	<b>Sydney Vallati</b>
<b>Bryan Marr</b>	<b>Tian Zhao</b>
<b>Allyson Moore</b>	
<b>Membres du groupe de travail de l'Institut d'apprentissage de l'AIC qui ont participé à titre de « mentors » :</b>	
<b>Paul O'Connell, coprésident</b> Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)	<b>Shannon Snelling</b> Conseillère des parents-experts
<b>Sarah Hunt</b> Conseillère des parents-experts	<b>Chantale Thurston</b> Conseillère des parents-experts
<b>Lorenzo Lindo</b> Conseiller en recherche universitaire	<b>Catherine Wilhelmy</b> Conseillère des parents-experts
<b>Membre du personnel de BioCanRx qui a participé à titre de « facilitatrice » :</b>	
<b>Sasha Patacairk</b> Stagiaire en mobilisation des connaissances	

## Renseignements détaillés sur le rapport de diffusion

Les principaux messages à retenir de l'Institut d'apprentissage et des groupes de réflexion de certaines séances plénières du Sommet de 2023 sont présentés ci-dessous.

Ce rapport comprend également des points à retenir du Forum public qui se tient chaque année avant le Sommet.

Ce congrès a eu lieu du 1<sup>er</sup> au 4 octobre 2023 à Ottawa, en Ontario. Vous trouverez ci-après un aperçu des séances plénières qui seront abordées dans le présent rapport.

Pour en savoir plus sur le Sommet et pour consulter le programme complet, veuillez visiter <http://www.cancersummit.ca/>. Vous pouvez également en apprendre davantage sur l'expérience de l'Institut d'apprentissage de 2023 auprès d'un patient et d'un chercheur universitaire dans le bulletin de décembre de BioCanRx.

## Remerciements

BioCanRx et les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC souhaitent remercier l'Institut d'apprentissage CATIE-CAHR d'avoir été une source d'inspiration et d'avoir établi la barre de l'excellence.

BioCanRx tient à remercier tout particulièrement le Groupe de travail et les mentors de l'Institut d'apprentissage pour leur dévouement, le temps, l'énergie et les efforts qu'ils ont consacrés, ainsi que pour la nature ciblée de leurs travaux qui ont permis à l'Institut d'apprentissage de connaître un grand succès.



Nous tenons également à remercier chaleureusement les Instituts de recherche en santé du Canada d'appuyer fièrement l'Institut d'apprentissage.

## Séance plénière 1 – Vésicules extracellulaires – une nanoplateforme émergente pour le diagnostic et la thérapeutique du cancer

*Notes fournies par Amy Clark et Tian Zhao*

### **Résumé non scientifique de la séance plénière 1 :**

Imaginez des millions de minuscules bulles circulant dans votre circulation sanguine, transportant des messages cruciaux d'une cellule à l'autre. Ces mini-messagers, connus sous le nom de vésicules extracellulaires, sont de petites structures en forme de bulles libérées par les cellules. Ils fonctionnent comme un système postal dans notre corps, transportant des protéines et des informations génétiques qui aident les cellules à fonctionner et à communiquer. Ces vésicules extracellulaires se trouvent dans tout le corps, jouant un rôle crucial dans le maintien de la santé, mais elles peuvent également contribuer à la propagation de maladies, y compris le cancer. Les scientifiques ont réalisé que si ces vésicules peuvent transporter des matières nocives, elles peuvent peut-être aussi être exploitées pour transporter des matières bénéfiques, comme des outils pour détecter et traiter des maladies comme le cancer.

Aujourd'hui, les chercheurs étudient non seulement ces vésicules naturelles, mais ils en créent également des artificielles - imaginez de petites bulles synthétiques qui peuvent être programmées avec des missions spécifiques, telles que la destruction de cellules cancéreuses ou l'alerte du système immunitaire pour combattre une maladie. Au cours de cette séance plénière, nous explorerons comment ces vésicules extracellulaires peuvent être chargées de médicaments thérapeutiques et expédiées sous forme de mini-camionnettes de livraison médicale. Cette nouvelle approche pourrait révolutionner la façon dont nous traitons le cancer et d'autres maladies. Joignez-vous à nous pour en savoir plus sur ce domaine passionnant.

### **Thème central de la séance plénière :**

La séance plénière d'ouverture était une introduction à l'utilisation des vésicules extracellulaires (VE), des « bulles lipidiques » naturellement dérivées des cellules, pour renforcer le système immunitaire et limiter la croissance tumorale et les métastases.

Les thérapies anticancéreuses traditionnelles de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l'intervention chirurgicale sont les principales approches du traitement du cancer depuis des années. Ce n'est que récemment, avec de nombreuses recherches ciblées, que différentes avenues, telles que les thérapies basées sur les VE, se sont révélées prometteuses.

Les thérapies à base de VE relèvent les défis liés à l'administration de composés anticancéreux aux cellules cancéreuses et ont le potentiel d'offrir un jour des options de traitement peu toxiques aux patients atteints de cancer, qui sont profondément préoccupés par les problèmes de qualité de vie après les traitements conventionnels.

## **1. Conférence de Raghu Kalluri : Nouvelles approches de traitement du cancer du pancréas**

### **Principaux points à retenir :**

Le corps humain dispose d'un système d'acheminement de protéines, de lipides et de matériel génétique vers diverses zones de ce même corps à l'aide de microtransporteurs appelés des VE, qui sont des vésicules liées à la membrane lipidique qui sont sécrétées par les cellules. Les exosomes sont une forme de VE : ils voyagent dans le sang et peuvent être absorbés par les cellules d'autres organes.

Le traitement des cancers du pancréas présente des défis importants. Du diagnostic tardif aux défis réels dans le traitement de la tumeur, ces problèmes ont entraîné un taux de mortalité très élevé pour ce cancer. Heureusement, des études récentes chez l'animal ont montré que les exosomes peuvent être utilisés pour traiter le cancer du pancréas. Il existe des preuves que les exosomes peuvent passer dans les cellules cancéreuses et délivrer une « charge utile » anti-tumorale dans les tumeurs du pancréas. Dans une série d'études, les exosomes ont été manipulés pour transporter des agents anticancéreux vers les cellules cancéreuses du pancréas.

Les exosomes peuvent transporter des molécules d'ARN modifiées, qui réduisent au silence les gènes (par exemple KRAS et G12D) essentiels à la réplication et à la survie des cellules cancéreuses, faisant des exosomes une nouvelle voie de traitement ciblé du cancer. Des études sur des animaux ont montré que les exosomes transportant des molécules d'ARN ciblant KRAS et G12D s'accumulent dans les tumeurs du pancréas et réduisent leur croissance.

D'autre part, les exosomes peuvent délivrer des agents de renforcement immunitaire, tels que les agonistes STING ou l'IL-12, pour stimuler la réponse immunitaire antitumorale dans la tumeur.

Une approche similaire consiste à créer des vésicules lipidiques artificielles qui ressemblent à des exosomes pour délivrer des agents bioactifs, ces vésicules artificielles sont chimiquement modifiées pour libérer du contenu uniquement dans les tumeurs afin d'améliorer la spécificité et de réduire la toxicité.

Cette stratégie thérapeutique émergente fera l'objet d'une étude pour son efficacité et son innocuité chez l'homme.

## **2. Conférence d'Enzo Baracuhy : Élucider le rôle des particules non répliquatives dans l'immunothérapie du virus-herpès bovin-1**

### **Principaux points à retenir :**

Les virus oncolytiques (VO) sont des virus qui infectent sélectivement la tumeur, puis tuent ensuite les cellules cancéreuses. En raison de cette capacité, ils sont apparus comme une option thérapeutique viable contre le cancer.

Le virus-herpès bovin-1 (VHB-1) est l'un de ces VO : l'introduction de ce virus thérapeutique dans l'organisme provoque une infection tumorale et permet ainsi au système immunitaire de localiser et de tuer les cellules cancéreuses.

L'étude a révélé que le VHB-1, même lorsqu'il est inactivé, peut supprimer la croissance des cellules cancéreuses autant que le VHB-1 vivant. Cette découverte suggère qu'il pourrait être possible d'utiliser un virus oncolytique inactivé pour traiter le cancer, ce qui améliore la sécurité.

Bien que cette recherche soit maintenant in vivo (en cours d'étude au niveau cellulaire), les résultats semblent prometteurs. L'injection de VHB-1 inactivé a entraîné la rémission de la tumeur chez l'une des souris expérimentales. Un résultat prometteur indique que le VHB-1 inactivé pourrait être une approche viable pour traiter le cancer.

Cependant, il s'agit d'un nouveau domaine de recherche et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité de la thérapie.

### **3. Conférence de Janusz Rak : Impact des oncogènes sur la nanosphère régulatrice des vaisseaux sanguins du cancer**

#### **Principaux points à retenir :**

Les gènes qui régulent et contrôlent la croissance et la réplication des cellules peuvent muter. Ces gènes mutés sont appelés oncogènes et jouent un rôle déterminant dans la création de cellules tumorales et, en fin de compte, de cancers.

Les oncogènes peuvent être transférés d'une cellule à l'autre par l'intermédiaire de VE et le transfert d'oncogènes dans les cellules rend les cellules cancéreuses. Ces oncogènes portés par les VE sont appelés oncogènes extracellulaires.

L'un des oncogènes extracellulaires est l'EGFR-VIII. Non seulement le transfert de l'EGFR-VIII induit le cancer, mais il stimule également la croissance des vaisseaux sanguins dans la tumeur, qui nourrissent les cellules tumorales et suppriment la réponse immunitaire antitumorale. Cependant, le mécanisme moléculaire derrière cela n'est toujours pas compris.

Il est intéressant de noter que la croissance des vaisseaux sanguins induite par l'EGFR-VIII peut être inhibée par le dacomitinib (DAC). Par conséquent, ce médicament peut être utilisé pour supprimer le réseau vasculaire nécessaire à la croissance tumorale.

Il s'agit d'un domaine de découverte émergent, mais la compréhension des oncogènes extracellulaires peut aider à développer des thérapies ciblées pour le traitement du cancer.

#### **Réflexions finales sur la séance plénière 1 :**

C'était très excitant d'entendre parler des domaines de recherche émergents. Les traitements traditionnels contre le cancer, comme les chimiothérapies, sont très toxiques pour les patients, laissant avec eux une myriade de problèmes post-traitement qui peuvent gravement nuire à la qualité de vie. De nouvelles options de traitement à faible toxicité et offrant une meilleure qualité de vie sont nécessaires.

La recherche montre qu'il existe de nombreuses formes d'intervention possibles. L'administration réelle d'agents de lutte contre les tumeurs et d'amélioration du système immunitaire peut être conçue et optimisée pour offrir des traitements pour de nombreux cancers.

Les traitements traditionnels comme la chimiothérapie, bien qu'initialement efficaces, sont limités par leur toxicité élevée et leur résistance aux tumeurs. Ces thérapies basées sur les VE offrent l'espoir d'une meilleure administration des composés requis (et nouvellement découverts) avec un faible impact sur la qualité de vie des patients.

L'espoir d'une réduction de la toxicité des traitements contre le cancer est ce dont les patients ont désespérément besoin. Toute amélioration qui apporte une meilleure qualité de vie aux patients survivants est un espoir pour d'autres personnes qui suivent un parcours patient similaire.

L'espoir se profile à l'horizon!

## Séance plénière 2 – Nouvelles cibles et approches d'immunothérapie

*Notes fournies par Thomas Flannery et Farah Alam, Dan Albas et Victoria Gilchrist*

### **Résumé non scientifique de la séance plénière 2 :**

Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de se répliquer, de se propager et de résister à la mort. De nombreux changements moléculaires dans les cellules cancéreuses peuvent cependant être détectés par les cellules immunitaires et ciblés par des immunothérapies. Cette séance plénière explorera certaines des façons dont les lymphocytes T (cellules immunitaires) peuvent reconnaître les cellules cancéreuses et comment les immunothérapies peuvent améliorer la visibilité du cancer pour le système immunitaire. Au cours de la séance, les intervenants parleront d'un type de traitement appelé virus oncolytique (VO). Ces bons virus thérapeutiques peuvent utiliser les faiblesses des cellules cancéreuses pour les cibler et les détruire, ce qui est un type d'immunothérapie. L'infection par VO expose à la fois les composants du virus et de la tumeur au système immunitaire, et les lymphocytes T spécifiques du virus et du cancer sont stimulés par le traitement. En comprenant comment cela se produit, nous pourrions plus facilement concevoir de nouvelles stratégies qui dirigent préférentiellement la réponse immunitaire vers la tumeur plutôt que vers le virus.

En plus de présenter de nouvelles recherches sur les VO, cette séance plénière explorera comment les lymphocytes T peuvent reconnaître différents types d'altérations spécifiques aux cellules cancéreuses, notamment 1) les néoantigènes, qui sont des protéines altérées provenant

de gènes mutés (alias néoantigènes), et 2) les glycanes, qui sont des molécules de glucides (sucre) de surface cellulaire qui peuvent changer de forme et augmenter considérablement en abondance sur les cellules cancéreuses. Les glycanes interagissent d'une manière très spécifique (serrure et clé) avec d'autres protéines appelées lectines. L'identification des lectines sur les cellules immunitaires qui peuvent interagir spécifiquement avec les glycanes des cellules cancéreuses peut nous aider à concevoir de meilleures immunothérapies contre le cancer. Enfin, nous découvrirons de nouvelles façons d'utiliser des récepteurs synthétiques appelés récepteurs antigéniques chimériques (RAC) et des vaccins pour créer des cellules immunitaires plus fortes.

### **Objet de la séance plénière :**

Le NIH a défini le cancer comme « une maladie dans laquelle certaines cellules du corps se développent de manière incontrôlable et se propagent à d'autres parties du corps ». Les cellules cancéreuses ont des capacités uniques à se développer et à échapper au système immunitaire de l'organisme, qu'il s'agisse de développer leur propre approvisionnement en sang (angiogenèse), d'échapper aux cellules immunitaires ou d'échapper aux inhibiteurs de points de contrôle. Dans l'ensemble, elles se développent de manière incontrôlable et sont immunisées contre les mécanismes de défense naturels de l'organisme, à moins que nous ne puissions développer des traitements pour surmonter ces défenses tumorales.

Séance plénière 2 : Nouvelles cibles et approches d'immunothérapie : comment utiliser des virus oncolytiques comme vaccin pour le traitement des cancers du pancréas, étudier les virus oncolytiques et la thérapie cellulaire T-CAR pour examiner l'hétérogénéité et améliorer l'efficacité de la thérapie cellulaire T-CAR. Examiner le rôle que la communication cellulaire confère à l'efficacité du système immunitaire. Comment l'utilisation des lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL) peut améliorer la réponse immunitaire et comment la thérapie T-CAR peut augmenter l'efficacité et le spectre du traitement contre le mélanome.

### **1. Conférence de Dmitriy Zamarin : Surmonter l'hétérogénéité de la réponse immunitaire adaptative avec les virus oncolytiques**

#### **Principaux points à retenir :**

La séance a commencé par une conférence de Dmitriy Zamarin de l'Institut du cancer Tisch, de Mount Sinai, qui a discuté de l'hétérogénéité du cancer de l'ovaire et de l'utilisation des virus oncolytiques et de la thérapie T-CAR. L'hétérogénéité peut être comparée à un sac de M&M dans lequel les chocolats se déclinent en différentes couleurs, chacune subtilement distincte mais demeurant un bonbon M&M. Maintenant, imaginez des cellules cancéreuses du même type, mais éloignées de la masse d'origine, semblables aux diverses couleurs des M&M, ces cellules sont légèrement différentes (mutées) mais sont du même type de cellule sous-jacente. Grâce à l'utilisation de virus oncolytiques et à l'utilisation de cellules T-CAR, les chercheurs ont démontré qu'ils pouvaient affecter une réponse immunitaire accrue non seulement contre le site d'origine du cancer, mais aussi contre le site de la métastase. Un traitement pour reconnaître l'hétérogénéité de ces cellules cancéreuses de l'ovaire et être efficace contre chacune d'entre elles.

## **2. Conférence de Matthew Macauley : molécules Siglec immunomodulatrices : rôles fondamentaux dans l'immunité et opportunités thérapeutiques**

### **Principaux points à retenir :**

La conférence de Matthew Macauley, de l'Université de l'Alberta, portait sur les molécules Siglec et sur la façon dont elles fonctionnent comme récepteurs sur les cellules immunitaires et contribuent à la nature sélective des cellules pour faciliter ou supprimer la réponse de ces cellules immunitaires aux tumeurs. Les Siglec peuvent faciliter les récepteurs des agents pathogènes et des cellules immunitaires. Notre compréhension de la façon dont un petit changement par rapport aux Siglec et à leurs récepteurs pourrait avoir un impact énorme sur l'efficacité de la façon dont le système immunitaire reconnaît les cellules cancéreuses et sa capacité à attaquer ces cellules.

## **3. Conférence de Rebecca Burchett : Évaluation d'un système vaccinal universel à récepteur synthétique et à rhabdovirus pour stimuler les thérapies adoptives à base de lymphocytes T contre le cancer**

### **Principaux points à retenir :**

Rebecca Burchett, étudiante au doctorat à l'Université McMaster, a discuté des défis auxquels sont confrontées les thérapies cellulaires adoptives, comme la thérapie par lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL), pour pouvoir persister dans une tumeur en raison d'un manque de signaux de survie et d'un environnement immunoinhibiteur.

En utilisant un rhabdovirus, qui ont de petits génomes facilement manipulables qui peuvent exprimer de manière stable des protéines modifiées (antigènes), les chercheurs ont créé un vaccin de rappel codant pour un antigène qui peut être reconnu par un récepteur antigénique chimérique (CAR) correspondant. Les lymphocytes T spécifiques à la tumeur d'un patient pourraient être génétiquement modifiés avec ce CAR stimulant, ce qui leur permettrait d'être activés par le vaccin après son administration.

Ce vaccin stimulant pourrait être utilisé pour surmonter le manque de persistance en disant aux lymphocytes T de « partir » après leur transfert au patient et, à son tour, favoriser une réponse immunitaire qui renforce la capacité des lymphocytes T à se développer et à persister dans les tumeurs.

Du point de vue du patient, cela démontre la complexité de l'application de la thérapie T-CAR, la réponse immunitaire et qu'une enquête plus approfondie est nécessaire.

## **4. Conférence de Cristina Puig-Saus : Concevoir une puissante réponse des lymphocytes T contre les tumeurs solides**

### **Principaux points à retenir :**

Les travaux de la chercheuse Puig-Saus sur le mélanome visent à élargir l'efficacité du traitement à un large éventail de patients. Les premiers travaux ont démontré l'efficacité de la thérapie cellulaire T-CAR, mais seulement pour un petit sous-ensemble de patients. Grâce à l'application de cellules T-CAR optimisées pour des antigènes communs spécifiques, le taux de réponse a été considérablement amélioré, rendant ainsi cette thérapie plus largement efficace

auprès d'une population de patients plus large. La conférencière a discuté de la question des coûts et elle a déclaré que, bien que cette enquête/demande soit très prometteuse, il restait encore des défis techniques et financiers à surmonter avant que cela ne devienne une norme de soins.

### **Réflexions finales sur la séance plénière 2 :**

Lors de la deuxième séance plénière intitulée « Nouvelles cibles et approches d'immunothérapie », nous avons appris pourquoi certaines formes de cancer présentent une hétérogénéité immunitaire substantielle, même chez un même patient, comme la raison pour laquelle la plupart des traitements d'immunothérapie actuels ne s'appliquent pas aux cancers de l'ovaire, du sein et de la prostate, entre autres. Ce n'est pas faute d'avoir essayé. Il existe des technologies prometteuses, telles que les virus oncolytiques (VO), qui ciblent et détruisent les cellules cancéreuses en exploitant leurs faiblesses, l'utilisation de Siglec pour mieux cibler et reconnaître les cellules cancéreuses grâce à des altérations spécifiques aux cellules, ou l'utilisation de récepteurs synthétiques appelés récepteurs antigéniques chimériques (T-CAR) et de vaccins. Toutes ces méthodes présentent un potentiel important, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Le dernier point qui devrait être retenu est que cette conférence a été très instructive, stimulante et passionnante. Mes collègues patients chercheurs et moi-même avons vraiment pu pousser l'examen des questions dans ce domaine. Pour ceux d'entre vous qui étaient présents à la conférence, j'ai souligné l'importance de l'immunothérapie pour les patients atteints de tumeurs solides en particulier, mais aussi pour les cancers du sang, car c'est le Saint Graal pour le traitement du cancer et l'espoir pour nous. Ne soyons pas les 99 % des 550 000 comme l'a déclaré Rosenberg.

J'ai quitté la conférence avec de l'espoir. J'espère que pour ceux d'entre nous qui ont le cancer, nous pourrons voir le Saint Graal. J'ai indiqué à une réunion de défense des intérêts des patients qui s'est tenue peu de temps après que je pensais que l'immunothérapie serait une option viable pour nous (le groupe de défense des intérêts des patients) au cours des cinq prochaines années. J'espère que cet espoir se concrétisera et que ces scientifiques, chercheurs et gouvernements pourront intégrer l'immunothérapie dans le traitement du cancer.

## **Séance plénière 3 – Stratégies d'ARN et nanoparticules lipidiques pour les immunothérapies contre le cancer**

*Notes fournies par Melinda Bachini et Allyson Moore*

### **Résumé non scientifique de la séance plénière 3 :**

La technologie de l'ARNm et des nanoparticules lipidiques (NPL) est à l'étude pour le traitement du cancer. L'ARNm transporte des instructions de l'ADN pour produire des protéines dans les cellules. Les NPL, constituées de graisses, protègent et délivrent l'ARNm à des cellules

spécifiques. Dans le cancer, l'ARNm peut être utilisé pour ordonner aux cellules de produire des protéines qui aident le système immunitaire à reconnaître et à attaquer les cellules cancéreuses. Cette approche vise à utiliser le système immunitaire de l'organisme pour lutter contre le cancer. La technologie de l'ARNm est flexible, ce qui permet une personnalisation pour cibler différents cancers ou les besoins individuels des patients. Au cours de cette séance plénière, les conférenciers discuteront des données expérimentales et cliniques concernant les différentes façons dont ils utilisent la technologie de l'ARNm pour développer des thérapies pour le traitement du cancer. Darrell Irvine est un chercheur qui parlera des stratégies d'ingénierie de l'ARN autorépliatif génétiquement modifié et de son rôle dans le développement immunothérapeutique du cancer. L'ARN autorépliatif contient des instructions spéciales pour faire des copies de lui-même. Darrell Irvine travaille à créer un type spécial d'ARN autorépliatif qui porte des instructions pour produire des protéines capables de cibler et de tuer les cellules cancéreuses. Vinod Balachandran est un chirurgien oncologue qui parlera des vaccins à ARN contre le cancer du pancréas et mettra en évidence les résultats des essais cliniques du vaccin thérapeutique personnalisé contre le cancer à ARNm de son équipe. Lauralie Short est une étudiante au doctorat qui présentera sa recherche doctorale sur une stratégie de fabrication de lymphocytes T du récepteur de l'antigène chimérique ciblant CD19 in vivo (dans le corps de la personne) en utilisant l'administration de NPL-ARNm dans le lymphome non hodgkinien.

## **1. Conférence de Darrel Irvine : ARN autorépliatif émergent pour l'immunothérapie du cancer**

### **Objet de la conférence :**

- Utilisation de l'ARN autorépliatif comme virus oncolytique synthétique pour l'immunothérapie du cancer.
  - L'ARN autorépliatif contient des instructions spéciales pour faire des copies de lui-même.
- Utilisation de stratégies d'ingénierie pour créer de l'ARN autorépliatif capable de transporter des charges utiles thérapeutiques et des circuits régulables pour générer des réponses antitumorales plus puissantes.

### **Principaux points à retenir :**

- Ces réplicons de NPL peuvent être conçus pour transporter des charges utiles thérapeutiques.
  - Le microenvironnement tumoral inhibiteur peut être remodelé en faisant coder par ces réplicons de NPL la cytokine pro-inflammatoire, l'IL-12.
- Les réplicons de NPL peuvent induire un effet abscopal en faisant régresser les tumeurs distales non traitées.
  - Effets abscopaux - lorsque le traitement local permet non seulement de réduire la taille de la tumeur ciblée, mais aussi de régresser de la tumeur non traitée au niveau du site secondaire.
- Les réplicons LNP ont une expression de haut niveau et sont durables.
  - Ils peuvent être rendus toxiques pour les cellules cancéreuses.

### Réflexions finales :

- Les NPL peuvent être conçues pour offrir plus de fonctionnalités que la simple administration d'ARN afin d'atteindre des objectifs thérapeutiques complexes.

## 2. Conférence de Vinod Balachandran : Cancer du pancréas - Survivants exceptionnels aux vaccins à ARN

### Objet de la conférence et contexte :

- L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est une tumeur froide avec peu de mutations et résistante à l'immunothérapie.
- 9 % des tumeurs PDAC sont chaudes, ce qui contribue à la survie à long terme.
  - Ces tumeurs « chaudes » ont des néoantigènes immunogènes.
- Les néoantigènes de haute qualité, et non de quantité, prédisent la survie dans la PDAC.
  - Les lymphocytes T spécifiques des néoantigènes de haute qualité persistent à long terme dans le cancer du pancréas.
- Utilisation de vaccins à ARNm codant pour des néoantigènes spécifiques au patient pour générer des lymphocytes T spécifiques de la tumeur.
- Essai clinique - vaccins néoantigéniques à ARNm individualisés dans le cancer du pancréas.

### Principaux points à retenir :

- Des tumeurs ont été réséquées chez des patients et envoyées pour séquençage afin de prédire informatiquement les néoantigènes pour le développement d'un vaccin à ARNm personnalisé.
- Expansion polyclonale de clones de lymphocytes T expansés par le vaccin.
- Des réponses des lymphocytes T ont été observées chez 50 % des patients.
- Les lymphocytes T expansés par le vaccin ont atteint jusqu'à 10 % de tous les lymphocytes T sanguins.
- Les réponses des lymphocytes T ont été durables – les lymphocytes T spécifiques des néoantigènes ont été trouvés 2 ans plus tard.
- Les intervenants avaient retardé la récurrence de la tumeur.
- Les non-répondeurs au vaccin avaient un taux plus élevé de splénectomie.
  - Fréquent dans la prise en charge chirurgicale de la PDAC.

### Message à retenir :

- Les vaccins néoantigéniques à ARNm individualisés créent des réponses durables des lymphocytes T chez 50 % des patients atteints de PDAC et retardent la récurrence tumorale.

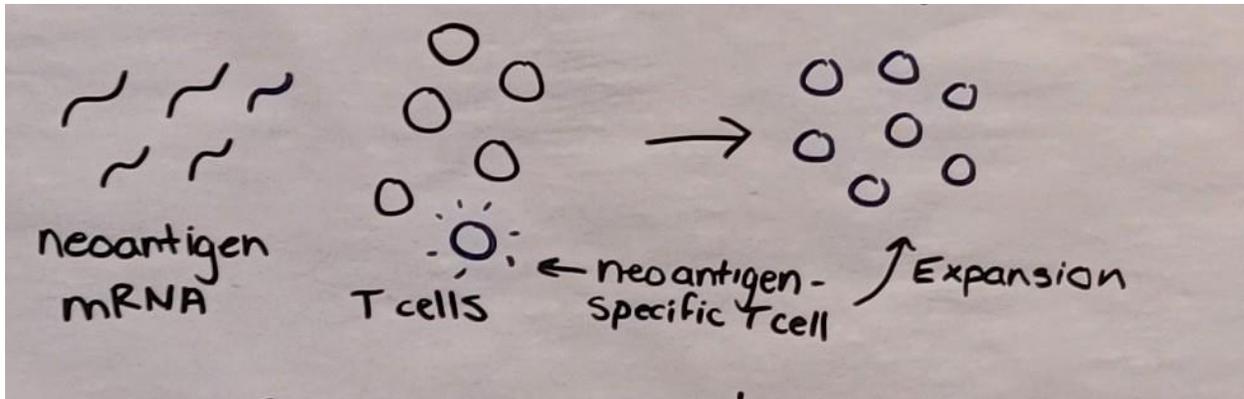


Figure 1

### 3. Lauralie Short : Génération *in vivo* de cellules CD19-CAR par administration d'ARNm médiée par des nanoparticules lipidiques pour le lymphome non hodgkinien

#### Objet de la conférence et contexte :

- Le traitement par T-CAR CD19 est très efficace dans le traitement des tumeurs malignes à cellules B, mais la fabrication des T-CAR est coûteuse, longue et ardue.
- La génération *in vivo* de cellules génétiquement modifiées par CAR pourrait réduire les coûts, réduire le temps et améliorer l'accès.
- Les cellules génétiquement modifiées par CAR peuvent être fabriquées *in vivo* à l'aide de nanoparticules lipidiques (NPL) transportant l'ARNm codant pour un CD19-CAR.

#### Principaux points à retenir :

- Une NPL modifiée, appelé NPL à circulation longue (NPLcl), peut transfecter une variété de cellules immunitaires *in vivo*.
- Les lymphocytes T CD8 et les macrophages dans le sang absorbent et expriment l'ARNm CAR CD19.
- La NPLcl est préférentiellement absorbée par les macrophages.
- Les lymphocytes T mémoire ont une absorption plus élevée de la NPLcl que les autres populations de lymphocytes T.
- Absorption de la NPLcl dans les ganglions lymphatiques et le sang.

#### Message à retenir :

- Les NPL peuvent être utilisées pour délivrer de l'ARNm pour la production *in vivo* de cellules immunitaires modifiées par CAR afin de générer une réponse antitumorale.

### 4. Christine Allen : Nanomédecine du cancer, au-delà du traitement des maladies locorégionales

#### Objet de la conférence :

- Défis liés aux nanoparticules

- Mauvaise pénétration tumorale, libération limitée du médicament, variabilité de l'absorption dans les tumeurs.
- Utilisation de l'hyperthermie légère comme moyen de contrôler la libération de médicaments par les nanoparticules.

#### **Principaux points à retenir :**

- Les liposomes thermosensibles peuvent être utilisés pour délivrer des charges utiles thérapeutiques sur le site d'intérêt en utilisant une légère hyperthermie.
- Augmentation de la concentration de drogue sur le site d'intérêt.
- ThermoDox (liposome thermosensible) a été évalué dans le cadre d'essais cliniques, mais ne s'est pas avéré efficace dans l'ensemble.
- Efforts continus pour améliorer les paramètres de l'hyperthermie légère.
- L'hyperthermie légère a amélioré l'efficacité de la thérapie par points de contrôle anti-PD1 dans un modèle murin.

#### **Réflexions finales :**

- Les liposomes thermosensibles peuvent être utilisés pour l'administration ciblée de produits thérapeutiques en combinaison avec une légère hyperthermie.
- L'hyperthermie légère peut renforcer l'effet des immunothérapies existantes.

## **Séance plénière 4 : Application clinique des thérapies à base de cellules immunitaires**

*Notes fournies par Randy Thompson et Nawal Amhis, Camille Leahy et Bryan Marr*

#### **Résumé non scientifique de la séance plénière 4 :**

Au cours de cette séance plénière, quatre conférenciers présenteront des aperçus des applications cliniques des thérapies à base de cellules immunitaires pour le traitement du cancer, en présentant les progrès récents, les résultats de la recherche et les méthodes d'évaluation pratiques de ces thérapies. Tout d'abord, Marco Ruella de l'Université de Pennsylvanie discutera du rôle du microbiome dans la rechute des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (T-CAR). Özcan Met, du Centre national d'immunothérapie du cancer du Danemark, fera une présentation sur l'utilisation de l'information et des méthodologies partagées par la plateforme canadienne d'immunothérapies dirigées par le cancer (CLIC), dirigée par Natasha Kekre, pour lancer son essai clinique T-CAR. Le projet CLIC est le terme générique désignant un programme de mise au point de thérapies cellulaires T-CAR fabriquées au Canada (p. ex., ciblant les protéines CD19 et CD22). Le conférencier du PHQ, Tyler Dyer, associé de recherche de l'Agence du cancer de la Colombie-Britannique, parlera des tests de puissance des produits cliniques à base de cellules T-CAR CD19. Les tests de puissance sont des tests biologiques spécifiques qui mesurent la force et l'efficacité d'une thérapie cellulaire (p. ex., la thérapie cellulaire T-CAR). Enfin, John Haanen et Valesca Retèl du groupe d'immunothérapie de l'Institut néerlandais du cancer

discuteront des analyses corrélatives et des données d'évaluation économique de leur essai clinique de phase III, financé par des fonds publics, portant sur les cellules TIL dans le mélanome avancé. Dans le cadre d'un essai clinique, les analyses corrélatives consistent à examiner de près différents types d'informations, comme les détails concernant les patients, les résultats des tests et le fonctionnement des traitements. Cela aide les cliniciens-chercheurs à déterminer s'il existe des liens entre ces facteurs et l'efficacité du traitement ou s'il y a des effets secondaires, par exemple, l'utilisation de biomarqueurs pour prédire le succès d'un traitement spécifique.

## **1. Conférence de Marco Ruella : Le rôle du microbiome dans la thérapie T-CAR**

### **Objet de la conférence :**

Le microbiome est une vaste communauté de minuscules micro-organismes, y compris des bactéries, des virus et des champignons, vivant dans et sur notre corps. Il joue un rôle crucial dans le maintien de notre santé et, lorsqu'il est perturbé, il peut jouer un rôle dans la maladie. Les antibiotiques, fréquemment utilisés pour lutter contre les infections, sont connus pour avoir un impact sur l'équilibre du microbiome intestinal.

Les cellules T-CAR sont créées en extrayant les lymphocytes T d'un patient, un type de cellule immunitaire, de son sang. Ces cellules sont ensuite génétiquement modifiées et activées en laboratoire avant d'être réintroduites chez le même patient. Une fois à l'intérieur du corps du patient, les cellules T-CAR fonctionnent comme un médicament vivant, recherchant et détruisant les cellules cancéreuses, offrant une approche hautement ciblée et potentiellement curative du traitement du cancer.

Les recherches de Marco Ruella établissent un lien entre le microbiome et les résultats de la thérapie cellulaire T-CAR. Dans une analyse rétrospective, les chercheurs ont découvert que les patients qui avaient déjà pris certains antibiotiques avant de subir une thérapie cellulaire T-CAR présentaient des taux de survie plus faibles et un risque accru de neurotoxicité. En examinant des échantillons de selles de patients, les chercheurs ont analysé la composition du microbiome intestinal. Leurs expériences ont révélé des différences dans les espèces de bactéries habitant le microbiome intestinal des receveurs de cellules T-CAR par rapport à celui des individus en bonne santé. Ils ont notamment identifié des types particuliers de bactéries dans les intestins des patients qui étaient corrélés à de meilleures réponses au traitement. Cette recherche souligne l'impact du microbiome intestinal sur la façon dont les patients réagissent à la thérapie cellulaire T-CAR.

### **Principaux points à retenir :**

Les micro-organismes vivant à l'intérieur de l'intestin des patients peuvent influencer les résultats de la thérapie cellulaire T-CAR. La prise de certains antibiotiques avant la thérapie cellulaire T-CAR peut limiter le succès du traitement et augmenter les effets secondaires.

## **2. Conférence de Tyler Dyer : Tests d'activité biologique sur les produits cliniques à base de cellules T-CAR CD19**

**Objet de la conférence :**

La confirmation de la conversion réussie des lymphocytes T d'un patient en cellules T-CAR fonctionnelles est une étape cruciale. Compte tenu du processus de fabrication complexe et de la variabilité naturelle des lymphocytes T isolés d'un patient à l'autre, il est impératif de tenir compte des incohérences potentielles dans les lots de cellules T-CAR.

Pour faire progresser l'essai clinique canadien CLIC-01, Tyler Dyer met au point des tests de laboratoire visant à garantir le succès de la fabrication des cellules T-CAR et à évaluer les capacités de destruction du cancer des cellules T-CAR avant le traitement. Au cours de la prochaine étape de l'essai CLIC-01, chaque lot de cellules T-CAR sera analysé à l'aide de ces tests. Finalement, en reliant les données des tests de laboratoire aux résultats cliniques, les chercheurs peuvent découvrir quels paramètres prédisent de manière fiable les résultats du traitement. Ce test d'activité biologique est essentiel pour faire progresser l'essai CLIC-01 et rendre la thérapie T-CAR accessible aux Canadiens.

**Principaux points à retenir :**

Pour faire progresser l'essai clinique canadien CLIC-01, des tests en cours de développement visent à garantir que les cellules T-CAR de chaque patient sont fabriquées avec succès et démontrent leur capacité à tuer le cancer. À l'avenir, le lien entre ces tests et les données des patients aidera les chercheurs à comprendre quelles propriétés des cellules T-CAR prédisent dans quelle mesure elles traiteront les patients.

**3. Conférence de John Haanen et Valesca Retèl : L'efficacité et le rapport coût-efficacité du traitement à base de cellules TIL par rapport à l'ipilimumab dans le traitement du mélanome avancé****Objet de la conférence :**

Malgré de nombreux progrès dans le domaine, le mélanome avancé reste une maladie mortelle. Cette présentation était centrée sur un essai utilisant des lymphocytes infiltrant la tumeur (cellules TIL) pour le traitement du mélanome. Les cellules TIL sont fabriquées en prélevant des cellules immunitaires à partir de tumeurs réséquées chirurgicalement, en les cultivant et en les activant en laboratoire, puis en les réadministrant au même patient où elles combattent le cancer.

Dans la première partie de la conférence, John Haanen a discuté de leur essai clinique comparant la thérapie à bases de cellules TIL à un médicament appelé ipilimumab qui stimule la réponse immunitaire contre le cancer. Leurs recherches ont révélé que les patients atteints de mélanome qui recevaient un traitement à base de cellules TIL avaient de meilleurs résultats de traitement avec une période plus longue au cours de laquelle la maladie ne s'aggravait pas et une survie prolongée.

Dans la deuxième partie de l'exposé, Valesca Retèl a comparé le rapport coût-efficacité du traitement à base de cellules TIL à celui de l'ipilimumab. Leurs résultats ont montré que l'on

s'attendait à ce que le traitement à base de cellules TIL donne aux patients une meilleure qualité et une meilleure espérance de vie à un coût inférieur à celui de l'ipilimumab. En d'autres termes, le traitement à base de cellules TIL est une option plus rentable. Ces informations aideront les médecins et les systèmes de santé à prendre des décisions éclairées sur le traitement à utiliser.

**Principaux points à retenir :**

Les lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL) sont des cellules immunitaires isolées de la tumeur d'un patient, cultivées en grand nombre en laboratoire, puis réinjectées dans le patient pour aider à détruire les cellules cancéreuses. Les recherches des présentateurs ont montré comment la thérapie à base de cellules TIL est à la fois plus efficace et plus économique pour traiter le mélanome avancé par rapport au traitement actuel.

**4. Conférence de Natasha Kekre (représentant Özcan Met) : T-CAR-DAN 1901, thérapie T-CAR d'un côté à l'autre de l'Atlantique**

**Objet de la conférence :**

Au cours de la présentation, Natasha Kekre a fait part de ses réflexions sur les efforts de collaboration des chercheurs canadiens de l'essai CLIC-01 et du Centre national d'immunothérapie du cancer du Danemark, qui travaillent conjointement à la réalisation de l'essai sur les cellules T-CAR-DAN 1901. L'équipe du projet CLIC-01 a joué un rôle déterminant dans ce partenariat, en apportant sa précieuse expertise, la construction du récepteur d'antigène chimérique (CAR) et le cadre de fabrication. Cet effort de coopération vise à utiliser les cellules T-CAR CLIC-01 pour le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë et du lymphome non hodgkinien dans le cadre de l'essai danois. Natasha Kekre a noté que l'essai danois n'en est qu'à ses débuts, avec seulement cinq patients ayant subi un traitement jusqu'à présent.

**Principaux points à retenir :**

Natasha Kekre a discuté de l'effort de collaboration entre les chercheurs canadiens et ceux du Centre national d'immunothérapie du cancer du Danemark dans le cadre de l'essai sur les cellules T-CAR-DAN. Encore à ses débuts, cet essai sur les cellules T-CAR vise à faire progresser le traitement à base de cellules T-CAR chez les patients atteints de leucémie et de lymphome au Danemark.

## Séance plénière 5 : Modèles d'accès internationaux et alternatifs d'accès aux immunothérapies et perspectives pour le système de santé canadien

*Notes fournies par Lucie Lacombe et Kesia Titosky (conférences 1 et 2), Peggy Pickett et Sydney Vallati (conférences 3 et 4)*

### **Résumé non scientifique de la séance plénière 5 :**

De nouveaux traitements potentiels contre le cancer qui exploitent la puissance du système immunitaire du patient constituent un développement scientifique passionnant. Cependant, pour que les patients puissent y avoir accès, nous devons faire passer ces traitements novateurs du laboratoire au milieu clinique. Pour ce faire, nous devons savoir quels patients bénéficieront des traitements, dans quel cadre ils devraient être administrés, comment ils devraient être réglementés et s'ils sont utiles. Au cours de cette séance plénière, nous nous tournerons vers d'autres pays pour voir comment ils ont évalué et mis en œuvre l'immunothérapie dans les soins contre le cancer afin que nous puissions commencer à concevoir une solution « fabriquée au Canada » pour les patients canadiens. Nous concentrerons la discussion sur les thérapies à base de récepteurs antigéniques chimériques (T-CAR) et de lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL), ainsi que sur la réponse réglementaire canadienne à certains exemples internationaux. Cependant, la voie d'accès des patients que nous définissons peut s'appliquer à d'autres nouveaux traitements contre le cancer, et nous reconnaissons que l'accès des patients va au-delà de l'approbation réglementaire pour inclure l'évaluation des technologies de la santé (ETS), les payeurs et les points de vue des patients (que nous espérons aborder dans la séance de questions-réponses).

### **1. Conférence de Manel Juan : Mener les produits T-CAR académiques à l'autorisation : le modèle de Barcelone**

#### **Principaux points à retenir :**

- Manuel Juan a présenté diverses méthodes pour collecter des fonds et établir des relations de collaboration afin de fournir des constructions de cellules T-CAR de deuxième génération aux patients du système de santé européen.
- La stratégie présentée a permis aux patients d'obtenir une thérapie cellulaire T-CAR par l'intermédiaire du réseau hospitalier plutôt que par les voies réglementaires et pharmaceutiques traditionnelles.
- Actuellement, pour obtenir l'approbation d'un nouveau médicament, les nouveaux traitements en Europe sont soumis à un processus d'approbation de trois ans par l'intermédiaire de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Ce processus prend beaucoup de temps et retarde l'accès des patients à de nouveaux traitements.
- Manuel propose d'utiliser les réseaux hospitaliers existants pour accélérer la disponibilité de la thérapie cellulaire T-CAR sans compromettre la qualité du traitement. L'approche est décrite dans les phases suivantes :

1. Recevoir la désignation PRIME. Cela permet aux chercheurs de faire passer les essais sur les cellules T-CAR des études précliniques directement à l'autorisation centralisée.
2. Par l'intermédiaire de l'agence de réglementation, l'Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS), le candidat médicament peut bénéficier d'une exemption hospitalière, ce qui lui permet d'être mis à la disposition d'un plus large éventail de cliniciens et de patients.
3. Travailler avec des laboratoires universitaires près de l'hôpital de Barcelone pour construire des produits T-CAR de qualité clinique, au lieu de les faire fabriquer par des sociétés pharmaceutiques. Ces laboratoires peuvent fournir aux patients/cliniciens un accès rapide aux thérapies cellulaires T-CAR tout en réduisant les coûts.

### **Réflexions finales :**

La fabrication de cellules T-CAR autologues est laborieuse, longue et coûteuse. Il était prometteur d'entendre que les patients peuvent recevoir une thérapie T-CAR abordable et accessible à Barcelone, et cela pourrait être un excellent modèle à imiter pour le système de santé canadien. Le chercheur a terminé sa présentation en confirmant que l'oncologie est effectivement une activité coûteuse!

## **2. Conférence de Rimas Orentas : Thérapie T-CAR : des objectifs ambitieux et une mise en œuvre concrète**

Le cofondateur de Caring Cross, Rimas Orentas, a présenté un large éventail de défis liés à l'accès aux technologies de santé innovantes, en particulier les défis liés à la thérapie cellulaire T-CAR. Il a présenté des solutions novatrices telles que la fabrication au point de service et les processus d'exemption des hôpitaux.

### **Principaux points à retenir :**

- L'un des principaux défis de la thérapie à base de cellules T-CAR est son coût élevé, et Rimas Orentas a souligné l'importance d'accroître l'abordabilité et l'accès à ce traitement.
- Certains des coûts élevés associés à la thérapie cellulaire T-CAR comprennent les voyages aériens et terrestres des échantillons des patients vers et depuis les hôpitaux et les laboratoires de qualité BPF.
- Caring Cross soutient un modèle de fabrication durable et décentralisé au point de service pour surmonter cet obstacle financier.
- Les produits à base de cellules T-CAR pourraient être fabriqués sur place dans les hôpitaux à l'aide d'un laboratoire mobile certifié de qualité BPF, comme ceux conçus par la société Germ Free. Cela réduirait le temps de transmission « veine-à-veine » (le temps écoulé entre la collecte des lymphocytes T et l'administration des cellules T-CAR au patient).
- Rimas Orentas a noté que la sécurité, la qualité et la cohérence des produits sont importantes lors de l'élaboration de protocoles pour cette solution alternative.

- La collaboration est un aspect essentiel de ce nouveau modèle, car les laboratoires de tout le pays pourraient disposer de ressources et de connaissances qui peuvent améliorer la thérapie T-CAR et son administration aux patients.
- Les voies d'exemption hospitalières peuvent également simplifier le processus d'approbation pour que les patients aient un accès plus rapide aux soins. Ici, l'organisme de réglementation fournit l'accès lors de l'approbation.



Figures 2 et 3 : Laboratoires mobiles de GermFree qui sont de calibre BPF pour la production de thérapies cellulaires T-CAR. Source : <https://www.germfree.com/facilities/mobile-cgmp-cleanrooms/>

### Réflexions finales :

Concevoir maintenant pour la fabrication future. Une fois que vous avez commencé les essais cliniques, cette stratégie peut accélérer l'accès des patients à la thérapie et l'administration de cette thérapie aux patients tout en réduisant les coûts. Le processus de planification pourrait comprendre la mise sur pied d'une équipe de scientifiques, dont des scientifiques de la réglementation, et de patients partenaires. Les patients partenaires sont particulièrement importants parce qu'ils peuvent vous donner une perspective importante des obstacles réglementaires à l'accès aux options de traitement.

### 3. Conférence d'Inge Jedema : Traitement à base de cellules TIL : passer du milieu universitaire à l'autorisation de mise en marché

#### Principaux points à retenir :

Le groupe néerlandais a mis au point un traitement clinique utilisant la thérapie par lymphocytes infiltrant les tumeurs (cellules TIL) pour les patients atteints de mélanome métastatique pour lesquels le traitement de première ligne a échoué. Leur groupe a montré une augmentation de la survie sans progression avec le traitement à base de cellules TIL par rapport au traitement standard qui, au moment du début de l'étude, était un traitement par point de contrôle immunitaire, l'ipilimumab. Il est important de noter que le groupe de recherche a montré qu'il y avait également un avantage en termes de coûts du traitement à base de cellules TIL par rapport à l'ipilimumab.

Inge Jedema a rejoint le groupe en tant qu'experte de la réglementation et, après examen du projet, elle a établi que leur principal défi pour la mise en marché de cette thérapie à base de cellules TIL est le suivant : **on n'avait pas été envisagé de demander une autorisation de mise en marché lorsque l'essai a débuté en 2014. Le groupe doit aujourd'hui travailler à rebours pour rassembler tout ce qui est nécessaire pour soumettre la demande d'autorisation de mise en marché.**

L'exemption hospitalière est un système en Europe qui permet d'accéder à des traitements dont l'innocuité et l'efficacité ont été prouvés, mais qui sont encore en cours d'autorisation de mise en marché. Après une analyse des risques et des bénéfices, elle est limitée à un nombre déterminé de patients dans des centres spécifiques et agréés. Aux Pays-Bas, ces traitements sont pris en charge par le système national d'assurance maladie. Aux Pays-Bas, à partir du 15 janvier 2023, jusqu'à 50 patients par an pourront accéder à la thérapie à base de cellules TIL selon le protocole établi dans le cadre de l'essai clinique en cours de production universitaire sous réserve d'une exemption hospitalière.

Bien que l'exemption hospitalière garantisse l'accès des patients à ce traitement aux Pays-Bas, elle est censée être une mesure provisoire en attendant l'approbation. Par conséquent, il est important d'obtenir l'autorisation de mise en marché, car il y a une limite quant au nombre de patients par an qui peuvent être traités en vertu de l'exemption hospitalière, et l'exemption hospitalière pourrait être révoquée si une partie commerciale recevait l'approbation de mise en marché d'un produit TIL pour la même indication. L'objectif de ce groupe était de s'assurer que les patients aient toujours accès au traitement à base de cellules TIL à un prix équitable, d'où l'importance pour eux d'obtenir d'abord l'autorisation de mise en marché. Inge Jedema a déclaré que pour l'efficacité et la rationalisation du processus, il est important qu'au tout début de la planification de l'essai clinique, on doit planifier le point final – qui dans ce cas était la fabrication et la distribution du produit, pas seulement à la fin de l'essai, mais au-delà. Avec le recul, elle considère qu'il est essentiel de prévoir les éléments suivants dès le début :

- inviter des experts en réglementation à se joindre à l'équipe;
- faire en sorte que le processus de développement du produit prévoit qu'une structure suffisante est en place pour la transition vers l'autorisation de mise en marché;

- déterminer le coût du produit;
- établir les caractéristiques du produit.

### Réflexions finales :

Inge Fedema a déterminé que l'établissement de l'équipe et du processus de planification permet de rationaliser le mouvement du produit testé jusqu'à l'autorisation de mise en marché. L'objectif final doit être pris en considération dès le début.

## 4. Conférence de Michael Rosu-Myles : Point de vue de Santé Canada : voies réglementaires pour faciliter l'accès aux technologies de la santé novatrices

### Principaux points à retenir :

Michael Rosu-Myles de Santé Canada, a décrit les voies actuelles et futures que les produits thérapeutiques, y compris les immunothérapies, peuvent utiliser pour obtenir l'approbation de Santé Canada en vue de leur commercialisation et de leur utilisation au Canada. Quatre titres (1A, 2, 4 et 8) de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues (RAD)* portent sur les médicaments et les thérapies traditionnels qui sont accessibles sur le marché canadien.

Titre 1A : les exigences relatives à la *licence d'établissement* rendent obligatoire l'obtention d'une licence d'établissement pour tous les bâtiments effectuant toute partie de la fabrication, de l'emballage et de l'étiquetage du médicament, de l'importation et de la distribution du produit thérapeutique; et les exigences doivent être remplies pour que les bâtiments reçoivent une licence d'établissement.

Titre 2 : les exigences relatives aux *bonnes pratiques de fabrication (BPF)* portent sur les BPF, qui doivent ensuite être conformes aux normes internationales.

Titre 4 : les exigences relatives aux *drogues (produits biologiques) de l'annexe D* se rapportent aux exigences particulières relatives aux produits biologiques. De nombreuses immunothérapies, y compris les thérapies cellulaires et les virus oncolytiques, sont considérées des drogues de l'annexe D (produits biologiques) en vertu du RAD et sont donc assujetties aux exigences particulières énoncées au *titre 4*. Le *titre 4* est en cours de modification afin que soit éliminé le libellé spécifique au produit et que soit incluses des approches plus souples fondées sur le risque.

Titre 8 : les exigences relatives à l'autorisation des *drogues nouvelles* portent sur les renseignements et les documents dont Santé Canada a besoin pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des produits pharmaceutiques qui font l'objet d'une demande d'approbation. Le processus d'examen dure environ 300 jours, après quoi les promoteurs de la demande recevront un avis de conformité qui permet la vente et l'importation du nouveau produit pharmaceutique au Canada.

Dans le cas des essais cliniques au Canada, les demandeurs doivent satisfaire aux exigences de la *partie C du Règlement sur les aliments et drogues, titre 5*, et ils recevront une lettre de non-objection une fois que les critères de l'essai clinique seront remplis dans les 30 jours suivant la présentation de la demande.

Au-delà de la voie traditionnelle décrite au titre 8 du RAD, il existe deux autres voies d'accès anticipé à la vente et à l'importation au Canada :

1. Politique d'évaluation prioritaire :
  - a. a un échéancier de 180 jours;
  - b. ne peut être utilisé que pour les produits qui traitent une maladie ou une affection grave, potentiellement mortelle ou gravement débilitante;
  - c. et **il doit y avoir des preuves substantielles** que le médicament fournit un traitement ou une prévention efficace pour une maladie pour laquelle aucun traitement n'est actuellement disponible au Canada, ou que le médicament montre une efficacité significativement plus grande de sorte que son profil bénéfique/risque global est amélioré par rapport aux traitements existants disponibles au Canada.
2. Avis de conformité aux conditions :
  - a. ne peut être utilisé que pour les produits qui traitent, préviennent ou diagnostiquent des maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes;
  - b. il suffit que le produit **montre des preuves prometteuses d'efficacité clinique** avec la maladie pour fournir des preuves substantielles d'efficacité clinique à une date ultérieure;
  - c. destiné aux produits qui constitueraient un traitement de première ligne ou qui auraient le potentiel d'améliorer considérablement le profil bénéfique/risque par rapport aux produits existants.

L'accès à des drogues et à des produits dont l'utilisation sur le marché n'est pas autorisée en dehors des essais cliniques pour les patients individuels peut se faire de deux façons :

1. Programme d'accès spécial (PAS) :
  - a. permet aux professionnels de la santé de demander l'accès à des médicaments qui ne sont actuellement pas en vente au Canada pour un patient qu'ils traitent et pour lequel les traitements conventionnels ont échoué, ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles au Canada.
2. Études ouvertes précoces sur des patients individuels :
  - a. donne accès à des médicaments non commercialisés lorsqu'il n'y a pas d'essai clinique disponible et que le médicament est considéré trop expérimental pour le PAS en raison d'une connaissance peu claire des risques ou de l'efficacité;
  - b. utilisées à des fins de compassion pour les patients n'ayant plus d'options cliniques.

De nombreuses immunothérapies contre le cancer et d'autres thérapies émergentes sont trop complexes, ce qui pose des défis au système de réglementation traditionnel et ce qui fait en sorte que des obstacles empêchent l'accès des Canadiens à ces thérapies. Certaines de ces classes de produits comprennent les thérapies géniques et cellulaires fabriquées au point de service, la thérapie du microbiote fécal, la phagothérapie, la thérapie par îlots pancréatiques et la bio-impression 3D. Parmi les exemples de défis posés par ces thérapies, citons les réglementations

qui facilitent la fabrication à grande échelle et qui ne sont pas appropriées pour la fabrication au point de service et qui doivent traiter chaque phage comme un seul médicament, ce qui rend l'homologation traditionnelle impraticable. Ces produits sont maintenant regroupés dans le Cadre de réglementation en matière de produits thérapeutiques de pointe (PTP) en raison des modifications apportées à la *Loi sur les aliments et drogues (LAD)*, ce qui permet à Santé Canada de créer des voies législatives pour autoriser ces produits.

### Annexe G

Cette **nouvelle** annexe permet à Santé Canada d'ajuster les exigences pour tenir compte des défis posés par les PTP individuels tout en maintenant les normes élevées d'approbation du marché. Ce processus exige une collaboration et une communication continues entre de nombreuses parties prenantes. Il est prévu d'introduire de nouvelles réglementations une fois que l'expérience de réglementation des différents PTP est acquise pour faire passer cette classe de produits hors d'une voie adaptée à un cadre plus traditionnel pour l'autorisation de mise en marché.

### **Réflexions finales sur la séance plénière 5 :**

Des mécanismes de conseils précoces pour ceux qui cherchent à mener des essais cliniques au Canada afin de les aider à élaborer leurs programmes et à créer des stratégies de développement clinique à l'appui de l'autorisation de mise en marché peuvent être mis en place par le biais de réunions préalables à la présentation et d'occasions de planifier des réunions avec les équipes scientifiques de Santé Canada. La création d'un « service de conciergerie » aidera les parties prenantes à naviguer dans l'environnement réglementaire des PTP, des produits complexes qui remettent en question les voies traditionnelles.

### **Rétroaction de l'auditoire :**

- L'idée de la conciergerie a reçu un accueil favorable.
  - Un processus de conciergerie pour les patients a également été demandé.
- Il a été demandé à Santé Canada d'inclure les patients partenaires.
- Il a été demandé à Santé Canada d'inclure non seulement les intervenants à la table d'examen, mais aussi les groupes qui n'ont pas d'autre objectif que d'améliorer l'expérience des soins de santé.
- Une voix forte en faveur de l'exemption hospitalière au Canada s'est fait entendre :
  - Santé Canada a répondu que nous n'en avons pas besoin, que notre système disparate fonctionnait bien. Combinaison des éléments suivants :
    - examen prioritaire (ne permet pas de mesure provisoire);
    - avis de conformité aux conditions (délai d'exécution de moins d'un an).
  - **L'auditoire n'était pas du tout d'accord avec cette évaluation.**

### **Discussion finale :**

- L'avenir du traitement du cancer est la médecine personnalisée, c'est-à-dire que chaque patient est traité avec un traitement adapté spécifiquement à sa maladie.

- Cependant, il faut beaucoup de temps pour que les patients reçoivent les traitements personnalisés dont ils ont besoin (p. ex., de 15 à 18 mois pour un traitement d'oligonucléotide antisens (ASO), et cela doit être amélioré.
- Alors que nous nous dirigeons vers la médecine personnalisée, le Canada doit assouplir ses politiques de remboursement des médicaments qui sont étayés par un plus petit nombre de données qu'auparavant, ce qui devrait faciliter l'approbation des traitements personnalisés.
- Le Canada doit simplifier les demandes d'utilisation à des fins de compassion de médicaments et de traitements.

## Séance plénière 7 : Thérapies cellulaires non traditionnelles et émergentes

*Notes fournies par Nadine Frisk et Lauralie Short*

### **Résumé non scientifique de la séance plénière 7 :**

Cette séance plénière sur les thérapies cellulaires non traditionnelles et émergentes se concentrera sur les méthodes cellulaires de pointe utilisées pour créer de meilleures immunothérapies. Nicholas Arpaia du Centre médical de l'Université Columbia discutera de son travail sur les vecteurs microbiens de néoantigènes pour l'immunothérapie du cancer. Les néoantigènes microbiens sont des molécules produites par des micro-organismes (p. ex., des bactéries et des virus) qui ne se trouvent normalement pas dans notre corps. M. Arpaia a mis au point des vecteurs microbiens de néoantigènes qui portent des codes spéciaux pour attaquer les tumeurs. Elie Haddad, de l'Université de Montréal, discutera des travaux de ses groupes sur les cellules tueuses naturelles CAR (NK-CAR) et les cellules souches pluripotentes hémopoïétiques (CSPH-CAR). Les cellules NK-CAR sont des cellules génétiquement modifiées avec des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) pour les rendre plus efficaces pour cibler et détruire les cellules cancéreuses. De même, les cellules souches pluripotentes hémopoïétiques CSPH-CAR sont des CSPH génétiquement modifiées avec des CAR. Bien que ces deux approches thérapeutiques semblent similaires, elles offrent chacune des avantages et des inconvénients différents que Elie Haddad abordera dans son exposé. Saif Sikdar, boursier postdoctoral de l'Université de Calgary, parlera du rôle potentiellement bénéfique des petites molécules produites par les micro-organismes qui vivent dans notre corps pour nous aider à avoir une immunité contre les tumeurs. Enfin, Emily Titus de Notch Therapeutics parlera de l'approche de Notch qui consiste à utiliser des cellules spéciales appelées cellules souches pluripotentes induites (CSPi) pour créer des cellules T pour traiter les cancers.

## 1. Conférence de Nicholas Arpaia : Vecteurs microbiens néoantigènes pour l'immunothérapie du cancer

### Objet de la conférence :

Les antigènes sont des marqueurs à la surface des cellules et des agents pathogènes qui peuvent déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme s'ils sont étrangers au système. Les micro-organismes tels que les bactéries et les virus entraîneront une réponse immunitaire dans la plupart des cas, car ils sont reconnus comme étant exogènes. Les néoantigènes sont de nouveaux antigènes qui peuvent être fabriqués par les cellules tumorales et peuvent donc être reconnus par le système immunitaire comme étrangers parce qu'ils sont nouveaux. Cependant, les cellules cancéreuses échappent souvent au système immunitaire en n'exprimant aucun néoantigène. Pour amener les cellules cancéreuses à exprimer des néoantigènes, Nicholas Arpaia et son groupe ont utilisé des vecteurs microbiens. Ces vecteurs microbiens peuvent délivrer des molécules, qui sont produites par les bactéries pour permettre aux cellules cancéreuses d'être reconnues par le système immunitaire. Ces antigènes spécifiques à la tumeur sont complètement uniques aux cellules cancéreuses, donc le ciblage des néoantigènes pour l'immunothérapie présente également un risque plus faible de nuire accidentellement aux cellules saines. Étant donné que les néoantigènes déclenchent de fortes réponses immunitaires et ne sont présents que dans les cellules cancéreuses, les néoantigènes sont devenus une thérapie ciblée privilégiée de l'immunothérapie.

### Principaux points à retenir :

- Il est très difficile de trouver des néoantigènes dans les tumeurs solides car les cellules cancéreuses :
  - sont immunosuppressives;
  - sont évasives;
  - font tout ce qu'elles peuvent pour ne pas être reconnues.
- Les vaccinations à l'aide d'un vecteur bactérien modifié comme E. coli Nissle peuvent délivrer des néoantigènes sur le site des tumeurs :
  - étant donné que les bactéries s'accumulent naturellement sur le site de la tumeur, cela améliorera la réponse antitumorale.

### Réflexions finales :

- Les bactéries codant pour les néoantigènes peuvent agir comme un vaccin contre le cancer.
  - Ce vaccin bactérien aide à activer le système immunitaire et dirige la réponse immunitaire contre les néoantigènes.

## 2. Conférence de Saif Sikdar : Les propanoates d'hydroxyphényle dérivés du microbiome renforcent l'immunité antitumorale.

### Objet de la conférence :

Le rôle potentiellement bénéfique des petites molécules produites par les micro-organismes qui vivent dans notre corps et nous aident à avoir une immunité contre les tumeurs.

### Principaux points à retenir :

- Le microbiome (santé intestinale) régule la surveillance immunitaire tumorale en influençant l'activité des cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral par la production de métabolites immunomodulateurs spécifiques, le propanoate d'hydroxyphényle (HPP).
- Les métabolites immunomodulateurs sont des molécules produites dans les micro-organismes de l'intestin qui peuvent aider à réguler le système immunitaire en façonnant l'activité des cellules immunitaires.
- Le HPP et la thérapie de blocage des points de contrôle immunitaires (PCI) agissent mieux ensemble.
  - Le HPP est une nouvelle classe de métabolites dérivés du microbiome qui peuvent renforcer l'immunité antitumorale et améliorer l'efficacité de la thérapie de BPCI.
    - Trois molécules naturelles HPP sont produites dans le microbiome animal et humain.
      - Peut avoir un impact sur l'expression des gènes.
    - Le blocage des points de contrôle immunitaires (PCI) est un type d'immunothérapie du cancer qui utilise des anticorps pour bloquer les signaux des cellules tumorales que ces cellules tumorales utilisent pour supprimer l'activité des cellules immunitaires
    - En combinant les HPP et le blocage des PCI, les chercheurs ont obtenu une régression complète des tumeurs chez 40 % des souris.
    - Les patients atteints d'un mélanome avancé ont reçu un traitement de blocage des PCI et ont constaté que les patients qui répondaient au traitement de blocage des PCI présentaient des niveaux plus élevés de HPP et une plus grande abondance de bactéries productrices de HPP que les patients qui ne répondaient pas au traitement de blocage des PCI.

### Réflexions finales :

- Le microbiome a un impact significatif sur la santé immunitaire et la réponse à l'immunothérapie du cancer.
  - Les HPP produits par certaines bactéries intestinales améliorent l'immunité antitumorale chez la souris et l'homme.
    - Avoir plus de métabolites HPP peut améliorer l'efficacité du traitement de blocage des PCI.
    - Les molécules HPP créent les voies de signalisation immunitaire clés potentielles du cancer.

- Cela a le potentiel d'améliorer le traitement anti-PD1 et anti-PDL1.

### 3. Conférence d'Elie Haddad : Cellules tueuses naturelles CAR et CAR dans les cellules souches hématopoïétiques

#### Objet de la conférence :

Les cellules tueuses naturelles CAR (NK-CAR) sont plus efficaces pour cibler et détruire les cellules cancéreuses que les cellules NK endogènes. Les cellules NK endogènes sont des globules blancs produits naturellement par l'organisme et font partie du système immunitaire inné pour agir comme première ligne de défense contre la destruction des cellules cancéreuses. La recherche sur les cellules NK-CAR a démontré que les cellules NK sont un candidat potentiel pour atténuer certains des défis actuels auxquels sont confrontées les cellules T-CAR. Les CAR sont des protéines synthétiques qui modifient les cellules pour leur permettre de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses, alors que les CSPH-CAR sont des CSPH génétiquement modifiées avec des CAR. Les CSPH-CAR sont également des cellules immunitaires conçues pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Chacune de ces deux approches thérapeutiques offre des avantages différents.

#### Principaux points à retenir :

- Comment les cellules NK-CAR atténuent les défis des cellules T-CAR.
  - Sécurité
    - Pas de syndrome de relargage de cytokines (SRC) dans lequel le système immunitaire réagit de manière trop agressive après l'immunothérapie.
    - Pas de maladie du greffon contre l'hôte, dans laquelle les nouvelles cellules attaquent le corps du receveur.
    - Pas de neurotoxicité; dommages au système nerveux par l'immunothérapie.
  - Efficace pour les tumeurs solides
    - Capacité intrinsèque à tuer les cellules tumorales
  - Les cellules NK ont des propriétés qui les rendent potentiellement « prêtes à l'emploi ».
    - Production plus importante
    - Prix plus bas
    - Peut permettre une modification génétique plus sophistiquée
- Avantages de l'utilisation des CSH pour générer les CAR
  - Ces nouvelles méthodes visent à améliorer les obstacles auxquels sont actuellement confrontées les cellules T-CAR.
    - Il a été démontré que l'amélioration de la persistance des cellules dans le système et des CSPH améliore ce phénomène.
    - Avantages de fabrication : réduction des coûts et amélioration de l'accessibilité grâce à l'utilisation de cellules allogéniques, c'est-à-dire que les cellules sont prélevées sur un donneur et qu'elles ne sont pas fabriquées individuellement pour chaque patient.

### Réflexions finales :

- Les cellules NK-CAR génétiquement modifiées constituent un nouveau traitement plus efficace pour cibler et détruire les cellules cancéreuses tout en atténuant certains des défis posés par les cellules T-CAR.
- Les CSPH-CAR ont le potentiel d'améliorer l'accessibilité aux thérapies basées sur les CAR grâce à l'utilisation de cellules allogéniques et ont le potentiel de construire une réponse CAR plus complexe et durable en utilisant non seulement les cellules T-CAR, mais aussi les cellules NK-CAR.
- Ces deux nouvelles solutions atténuent certains des défis actuels auxquels sont confrontées les cellules T-CAR et il reste encore du travail à faire, mais elles ont le potentiel d'aider plus de patients et d'élargir la portée des maladies qui pourraient être traitées avec cette thérapie de précision.

## 4. Conférence d'Emily Titus : Réaliser le potentiel de la thérapie à base de lymphocytes T dérivés de CSPi

### Objet de la conférence :

Notch Therapeutics est une société de biotechnologie qui fabrique des cellules spéciales appelées cellules souches pluripotentes induites (CSPi) pour créer éventuellement des cellules T-CAR à partir d'une banque de cellules allogéniques pour traiter les cancers. Les CSPi sont un type de cellules souches qui peuvent être générées à partir de cellules matures adultes, comme une cellule de peau, et reprogrammées en cellules souches. Ce processus comprend l'introduction de gènes spécifiques dans les cellules adultes, ce qui les fait revenir à un état indifférencié. Un état indifférencié se compose de cellules qui ne sont pas encore devenues un type cellulaire spécifique (c'est-à-dire des cellules T, etc.) avant d'être générées en cellules T, puis manipulées pour devenir des cellules T-CAR.

### Principaux points à retenir :

- Étapes de fabrication
  - Sélection des donneurs
  - Collecte de cellules
  - Banque de cellules
  - Modification et clone
  - Analyse
  - Éduquer les cellules à créer des cellules T-CAR
- Les lymphocytes T dérivés de CSPi résolvent de nombreux goulots d'étranglement clés pour la thérapie cellulaire adoptive.
  - Approvisionnement illimité en produit de départ uniforme à partir de la banque de cellules maîtresses avec les modifications sélectionnées
  - Ces cellules sont davantage prêtes à l'emploi
    - Productivité plus rapide (jours au lieu de mois)
    - Production plus importante
    - Accessibilité accrue

- Avantages des CSPi en tant que produit de départ
  - Prévient la maladie du greffon contre l'hôte, dans laquelle les nouvelles cellules attaquent le corps du receveur parce que les CSPi ne sont pas considérées par le système immunitaire comme étant étrangères ou comme un envahisseur.
  - Prise en charge des cytokines; l'utilisation d'interventions pour aider à équilibrer les niveaux de protéines dans le corps; ce qui conduit à une amélioration de la forme physique, de la prolifération et de la persistance des cellules.
  - Interrupteur d'arrêt d'urgence; la cellule se tuera si elle est problématique pour le système.
  - Rentabilité
  - Moins de toxicité

#### **Réflexions finales :**

- Les cellules T fabriquées par Notch fonctionnent.
  - Elles tuent encore les cellules cancéreuses après de multiples menaces.
  - Essais in vivo en cours; procédure testée sur des modèles animaux.
  - Mise à l'échelle pour fournir des essais cliniques de plus grande envergure en lots de 50 L.
  - Nous nous rapprochons, mais il reste encore du travail à faire.

#### **Discussion finale :**

Au cours de la séance plénière 7, les présentateurs ont parlé de nouvelles méthodes améliorant les immunothérapies contre le cancer pour lesquelles ils ont obtenu du succès, mais il reste encore du travail à faire pour surmonter les obstacles auxquels nous sommes actuellement confrontés. Nicholas Arpaia a démontré le potentiel de l'utilisation de vecteurs bactériens pour apprendre aux cellules immunitaires à reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses. Saif Sikdar a partagé le rôle potentiellement bénéfique des petites molécules produites par les micro-organismes qui vivent dans notre corps et nous aident à développer une réponse immunitaire contre les tumeurs. Les chercheurs Haddad et Titus ont souligné la nécessité de modifier la fabrication des cellules T-CAR afin d'en améliorer l'accessibilité en s'éloignant des produits autologues, des cellules provenant d'un patient et en s'approvisionnant en cellules provenant de donneurs sains. Nous sommes enthousiastes à l'idée de voir les développements futurs de ces projets qui visent à améliorer la santé et la qualité de vie d'un plus grand nombre de patients canadiens atteints de cancer, en surmontant les obstacles auxquels sont confrontées les immunothérapies actuelles contre le cancer.