

Rapport de diffusion de la communauté de 2018

Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants

Recherche sur l'immunothérapie du cancer - Aperçu des travaux en cours, tel que discuté au Sommet sur l'immunothérapie du cancer 2018 de BioCanRx et rédigé par les patients et les soignants présents au Sommet, ainsi que les jeunes chercheurs œuvrant dans le domaine.



Décembre 2018

La présent document est le Rapport de diffusion de 2018 de la communauté de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer. Il s'agit d'un document public rédigé par les participants de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer de 2018 qui s'est tenu au Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2018 (le Sommet), du 27 au 30 octobre, à Banff, en Alberta. Ce rapport met en évidence et partage les messages clés à retenir sur la recherche présentée au Sommet, ainsi que les réflexions de groupe de l'Institut d'apprentissage avec la communauté des patients et des chercheurs en oncologie, BioCanRx, l'Alliance des intervenants contre le cancer et le grand public.

Messages de bienvenue

Message de BioCanRx

Nous sommes très fiers de partager ce rapport de diffusion de la communauté qui est issu du deuxième Institut d'apprentissage présenté lors du Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2018.

L'Institut d'apprentissage a fait l'objet d'un projet pilote au Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2017 et est 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 que ce partenariat ait été créé et que les participants aient consacré du temps et des efforts inestimables à l'élaboration de cette importante initiative d'engagement des patients.

Nous nous réjouissons à l'idée de tenir un autre événement couronné de succès au prochain Sommet en octobre 2019. Vous pouvez en apprendre davantage sur le Sommet à l'adresse cancersummit.ca.

Ce rapport a été produit par l'Institut d'apprentissage et s'adresse à la communauté des patients atteints de cancer et des chercheurs canadiens; il comprend des messages clés à retenir de chaque présentation en séance plénière et les réflexions de l'Institut sur ces messages.

Nous espérons que vous trouverez ce rapport d'information aussi instructif que nous.

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

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



John C. Bell, Ph.D.
Scientific Director
BioCanRx



Stéphanie Michaud, Ph.D.
President and CEO
BioCanRx

Message de l'Alliance des intervenants contre le cancer

En 2017, sur les conseils de l'Alliance des intervenants contre le cancer, BioCanRx a créé l'Institut d'apprentissage, qui a été établi d'après les propositions suivantes :

1. Les patients ont une voix importante et puissante qui est d'une importance cruciale pour l'avancement des immunothérapies contre le cancer.
2. Les patients ont beaucoup à apprendre.
3. Les patients ont beaucoup à enseigner.

Dans le cadre de l'Institut d'apprentissage, les jeunes chercheurs s'associent aux défenseurs des droits des patients, et les défenseurs des droits des patients s'associent aux jeunes chercheurs. Ils assistent ensemble à la conférence en tant que partenaires et apprennent les uns des autres tout au long de la conférence.

Les jeunes chercheurs peuvent aider les patients à comprendre la science et le processus scientifique et les patients peuvent aider les jeunes chercheurs à comprendre l'importance de leur travail dans le monde réel. Les patients peuvent transmettre à la fois leur expérience vécue et leur expérience de vie au-delà du cancer.

Je crois que nous sommes à l'origine de quelque chose de très important. Nous devrions poursuivre nos efforts parce grâce à ces efforts, nous pourrions changer la culture de la recherche sur le cancer tout en améliorant l'entreprise scientifique.

Je tiens à remercier et à féliciter BioCanRx d'avoir su reconnaître une bonne suggestion et de lui avoir donné vie.



Patrick Sullivan

Groupe de travail de l'Alliance des intervenants contre le cancer
Président, Team Finn Foundation
Fondateur et président, Ac2orn

Table des matières

Vue d'ensemble.....	5
Mise en place.....	5
Remerciements.....	6
Institut d'apprentissage de 2018.....	7
Messages clés à retenir et réflexions de groupe.....	10
Discours d'ouverture.....	11
Séance plénière 1 : Relever les défis des lymphocytes T et des lymphocytes T génétiquement modifiés	12
Séance plénière 2 : Comprendre et surmonter les mécanismes de résistance en immunothérapie.....	15
Séance plénière 3 : Les sous-évalués : les autres acteurs de l'immunothérapie anticancéreuse	18
Séance plénière 4 : Le microenvironnement/métabolisme des tumeurs et le profilage immunitaire	20
Séance plénière 5 : Nouvelles approches pour améliorer la recherche translationnelle : conception novatrice et participation des patients.....	23
Séance plénière 6 : Découverte d'antigènes et néoépitopes.....	26
Séance plénière 7: Stratégies d'immunothérapie combinées.....	28
Sites Web utiles.....	31

Vue d'ensemble

L'[Institut d'apprentissage BioCanRx-Alliance des intervenants contre le cancer](#) (l'Institut d'apprentissage) est une initiative de mobilisation des patients qui réunit des patients, des soignants et des chercheurs au [Sommet sur l'immunothérapie du cancer](#) (le Sommet) pour transmettre les connaissances scientifiques des chercheurs aux patients et intégrer la perspective et la voix des patients à la conférence.

Les objectifs sont les suivants :

- faciliter un modèle d'apprentissage qui encourage, soutient et permet l'intégration des chefs de file (patients et public) à la conférence scientifique;
- veiller à ce que la recherche scientifique présentée à la conférence soit accessible à la communauté des patients atteints de cancer;
- mettre l'accent sur le point de vue des patients et des soignants afin que la recherche sur le cancer soit bien informée par la voix des patients et leur expérience de vie;
- familiariser le personnel hautement qualifié avec le concept de la participation des patients à la recherche;
- mettre en évidence le modèle bidirectionnel d'apprentissage dans le cadre duquel les deux groupes de participants apprennent activement l'un de l'autre.

L'Institut d'apprentissage comprend les activités suivantes :

- une série de séances dynamiques de communication et d'échange de connaissances;
- un « modèle de jumelage », où les chefs de file des patients et des soignants sont jumelés à du personnel hautement qualifié de BioCanRx;
- la rédaction d'un rapport comprenant les messages clés à retenir et les réflexions de groupe sur la recherche présentée au Sommet.

L'Institut d'apprentissage sert à intégrer la voix et la perspective des patients atteints de cancer au milieu de la recherche du Sommet. En retour, les chercheurs sont exposés aux réalités de l'expérience de vie des patients atteints de cancer et comprennent le point de vue des patients sur le processus de recherche. Les patients et les chercheurs développent également leurs compétences en matière d'échange et de communication des connaissances, de réseautage, ainsi que d'établissement de nouveaux liens et de renforcement des liens existants. L'Institut d'apprentissage vise à favoriser l'émergence d'une culture axée sur la participation des patients à la recherche.

Mise en place

L'Institut d'apprentissage a été inspiré par l'Institut d'apprentissage du Réseau communautaire d'info-traitements sida (CATIE) - Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV). En 2016, l'[Alliance des intervenants contre le cancer](#) (AIC) et BioCanRx ont fait de l'Institut d'apprentissage une priorité commune et l'ont intégré à leur [plan d'action commun](#). Les membres du Groupe de travail de l'AIC de 2017 se sont associés au personnel de BioCanRx et au personnel hautement qualifié pour mettre sur pied le premier Institut d'apprentissage qui a été mis à l'essai lors du Sommet sur l'immunothérapie du cancer de 2017. L'Institut d'apprentissage de cette année a été conçu par le Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC et le personnel de BioCanRx à partir des commentaires obtenus lors de l'initiative de l'an dernier.

Membres de la Table 1 du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC de 2018.

Membres:
Louise Binder Conseillère en politique de santé, Fondation sauve ta peau
Kathy Brodeur-Robb Directrice administrative, C17 – Children’s Cancer and Blood Disorders
Manoj Lalu Scientifique associé, Groupe de recherche translationnelle Blueprint, Institut de recherche de l’Hôpital d’Ottawa
Patrick Sullivan Président, Team Finn; fondateur et président d’Ac2orn
PHQ de BioCanRx:
Brittany Umer Candidate au Ph. D., Laboratoire David Evans, Université de l’Alberta
Kathy Matuszewska Candidate du Ph. D., Laboratoire Jim Petrik, Université de Guelph
Personnel de BioCanRx:
Stéphanie Michaud Présidente-directrice générale, BioCanRx
Fozia Mohamed Nur Interne en mobilisation des connaissances, BioCanRx

Remerciements

BioCanRx et les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC souhaitent remercier l'[Institut d'apprentissage CATIE-ACRV](#) qui a servi de source d'inspiration et qui a placé la barre très haut.

BioCanRx tient à remercier tout particulièrement les mentors de l'Institut d'apprentissage pour le temps, l'énergie, la concentration et le travail qu'ils ont consacré à faire de l'Institut un grand succès.

Nous aimerions également remercier chaleureusement l'Institut du cancer des Instituts de recherche en santé du Canada d'être un fier partisan de cette initiative.



Institut d'apprentissage de 2018

L'initiative de cette année a réuni neuf membres de la communauté des patients atteints de cancer et soignants, à titre de patients érudits, onze membres de la communauté du personnel hautement qualifié (PHQ) de BioCanRx, à titre d'universitaires, trois membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage et deux employés de BioCanRx, à titre de facilitateurs (figure 1). Les membres du PHQ sont tous des personnes responsables de l'application de produits biothérapeutiques prometteurs pour le traitement du cancer. Ils sont entre autres des étudiants de premier cycle et de cycles supérieurs, des boursiers postdoctoraux et du personnel de recherche et clinique.



*Figure 1 : Participants de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC 2018. De gauche à droite et de haut en bas : * Kathy Brodeur-Robb, Richard Stephens, Josh Del Papa, Heather Douglas, Jianyin Liu, *Fozia Mohamed Nur, Israel Matos, *Patrick Sullivan, Roberta Casabon, Nathalie Budaïs, James Han, Judy Needham, Gabrielle Siegers, *Brittany Umer, Terry Hawrysh, Kathy Brooks, Alyssa Vito, Lauren St-Germain, Samuel Rouleau, Gretta Hutton, Stefany Dupont, Courtney Victoria Mowat *Louise Binder. Absentes de la photo : *Kathy Matuszewska, et *Stéphanie Michaud.*

Les membres du Groupe de travail de l'Institut d'apprentissage BioCanRx-AIC sont indiqués par un astérisque ().*

Ensemble, ils ont participé à une série de « séances d'échange des connaissances » interactives et collaboratives qui ont servi à orienter le processus de synthèse, de diffusion et d'échange des connaissances (figure 2).



Une séance matinale d'échange de connaissances en action. Chaque matin au petit déjeuner, les participants discutaient des séances plénières de la veille. Ces séances très dynamiques comprenaient un aperçu de la journée à venir présenté par les universitaires, des discussions en petits groupes suivies d'un rapport au groupe sur les points saillants, le contenu scientifique, les réflexions personnelles et l'accessibilité générale de chaque présentation.

La liste complète des participants figure au tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Liste des participants à l'Institut d'apprentissage 2018

Patients et soignants qui ont participé en tant que « patients érudits » :	
<p>Nathalie Baudais</p> <p>Kathy Brooks Partenariat canadien contre le cancer</p> <p>Roberta Casabon Cancer de la prostate Canada</p> <p>Stefany Dupont</p> <p>Heather Douglas</p>	<p>Gretta Hutton Canadian Cancer Clinical Trials Network</p> <p>Terry Hawrysh Société de leucémie et lymphome du Canada</p> <p>Judy Needham Groupe canadien des essais sur le cancer</p> <p>Richard Stephens Groupe de travail indépendant sur le cancer d'Angleterre</p>

Membres du PHQ de BioCanRx qui ont participé en tant « qu’universitaires » :**Josh Del Papa**

Candidat au Ph. D., Lab. Robin Park,
Institut de recherche de l’Hôpital d’Ottawa

James Han

Candidat au Ph. D., Lab. Pamela Ohashi,
Université de Toronto

Jianyin Liu

Candidat au diplôme de premier cycle,
4^e année, Lab. David Evan, Université de
l’Alberta

Israel Matos

Candidat au Ph. D., 1^{re} année, Lab.
Kenneth Harder, Université de la Colombie-
Britannique

Kathy Matuszewska

Candidate au Ph. D., Lab. Jim Petrik,
Université de Guelph

Courtney Victoria Mowat

Candidate à la M. Sc., 2^e année, Lab. Kristi
Baker, Université de l’Alberta

Samuel Rouleau

Boursier postdoctoral, Lab. Lee-Hwa Tai,
Université de Sherbrooke

Gabrielle Siegers

Associée de recherche, Lab. Lynne Postovit,
Université de l’Alberta

Lauren St-Germain

Candidate à la M. Sc., Lab. Alex Beristain,
Université de la Colombie-Britannique

Brittany Umer

Candidate au Ph. D., Lab. David Evan,
Université de l’Alberta

Brett (Chung-Hsi) Wang

Candidat au Ph. D., Lab. Naoto Hirano,
Université de Toronto

Membres du Groupe de travail de l’AIC qui ont participé en tant que « mentors » :**Louise Binder**

Conseillère en politique de santé, Fondation
sauve ta peau

Kathy Brodeur-Robb

Directrice administrative, C17 – Children’s
Cancer and Blood Disorders

Patrick Sullivan (président)

Président, Team Finn; fondateur et président
d’Ac2orn

Membres du personnel de BioCanRx qui ont participé en tant que « facilitateurs » :***Stéphanie Michaud**

Présidente-directrice générale

***Fozia Mohamed Nur**

Interne en mobilisation des connaissances

Messages clés à retenir et réflexions de groupe

Les messages clés à retenir et les réflexions de groupe de l'Institut d'apprentissage issus de chaque séance plénière du Sommet de 2018 sont indiqués ci-dessous.

Cette conférence a eu lieu du 27 au 30 octobre 2018 à Banff, en Alberta. Un aperçu général de l'ordre du jour du programme est présenté ci-dessous.

Samedi 27 octobre (Jour 1)	<ul style="list-style-type: none">• Deux (2) discours d'ouverture
Dimanche 28 octobre (Jour 2)	<ul style="list-style-type: none">• Séance plénière 1 : Relever les défis des lymphocytes T et des lymphocytes T génétiquement modifiés• Séance plénière 2 : Comprendre et surmonter les mécanismes de résistance en immunothérapie• Séance plénière 3 : Les sous-évalués : les autres acteurs de l'immunothérapie anticancéreuse
Lundi 29 octobre (Jour 3)	<ul style="list-style-type: none">• Séance plénière 4 : Le microenvironnement/métabolisme des tumeurs et le profilage immunitaire• Séance plénière 5 : Nouvelles approches pour améliorer la recherche translationnelle : conception novatrice et participation des patients• Séance plénière 6 : Découverte d'antigènes et néoépitopes
Mardi 30 octobre (Jour 4)	<ul style="list-style-type: none">• Séance plénière 7 : Stratégies d'immunothérapie combinées• Un (1) discours de clôture

Pour en savoir plus sur le Sommet et pour consulter le programme complet, veuillez consulter la page cancersummit.ca.

SAMEDI 27 OCTOBRE 2018 (JOUR 1)

Discours d'ouverture

Stefany Dupont, représentante des patients

Messages clés à retenir

- Première cohorte traitée avec des récepteurs d'antigènes chimériques
- Les patients ont également besoin d'aide ou de soutien psychosocial
- Impact de l'engagement des patients sur le processus de recherche?
- Sentiment d'urgence pour la mise en pratique de la recherche
- La recherche devrait se concentrer sur l'innovation, la compassion, la prévention.

Réflexions de groupe

- Stefany a fait un excellent travail d'humanisation de l'expérience du cancer en partageant son expérience personnelle du cancer (leucémie lymphoblastique aiguë) et le succès qu'elle a obtenu avec le traitement d'essai clinique sur les lymphocytes T à CAR qu'elle a reçu aux États-Unis.
- Au cours de sa présentation, elle a réussi à créer un sentiment d'urgence pour faire avancer la mise en pratique de la recherche sur le cancer. Les patients atteints de cancer ne peuvent pas se permettre d'attendre.

Crystal Mackall, Université Stanford

Messages clés à retenir

- Les gens adorent financer les moments « Eureka ».
- La recherche translationnelle est progressive et elle nécessite beaucoup de temps.
- Diminution de l'argent consacré au « travail de longue haleine »; il est difficile d'obtenir de la reconnaissance pour les grandes réussites; le « travail de longue haleine » doit être financé.
- Espoir ou faux espoirs : comment établir un équilibre?
- Savoir quand s'arrêter et quand persévérer

Réflexions de groupe

- Crystal a expliqué qu'il est souvent facile de financer la découverte, mais qu'il est difficile de financer l'invention, le « travail de longue haleine ».
- Elle a souligné la participation des patients à l'avancement de la recherche sur le cancer.

DIMANCHE 28 OCTOBRE 2018 (JOUR 2)

Séance plénière 1 : Relever les défis des lymphocytes T et des lymphocytes T génétiquement modifiés

Améliorer les thérapies à base de cellules adoptives par la réglementation exogène (*Enhancing Adoptive Cell Therapies through Exogenous Regulation*), Steve Shamah, Obsidian Therapeutics

Messages clés à retenir

- Il pourrait être possible de contrôler l'activité des lymphocytes T modifiés chez le patient à l'aide de médicaments (petites molécules « ligands »).
- L'ajout du médicament entraîne un repliement adéquat des protéines pour stabiliser le ligand qui dirige l'activité des lymphocytes T.
- Cette méthode est conçue pour être réversible.
- La régulation des lymphocytes T par l'utilisation de ces médicaments est très prometteuse pour des traitements d'immunothérapie plus sûrs et plus efficaces.

Réflexions de groupe

- Steve aurait dû utiliser le terme « médicament » au lieu de « ligand » pour rendre sa présentation plus accessible.
- Applicable à l'ensemble des cellules, il s'agit donc d'un exposé très prometteur.
- Préoccupations concernant la disponibilité, la biodistribution et la persistance des médicaments.
- Steve aurait dû définir la terminologie suivante : ligand, xénogreffe, syngénique, constitutif et pharmacocinétique.

Ingénierie des lymphocytes T à l'aide d'un récepteur chimérique qui coopère avec le récepteur de lymphocytes T natifs (*Engineering T cells with a chimeric receptor that coopts the native TCR*), Jonathan Bramson, Université McMaster

Messages clés à retenir

- Les lymphocytes T des récepteurs d'antigène de couplage (RAC) sont plus spécifiques que les lymphocytes T à CAR.
- Les lymphocytes T à CAR peuvent être toxiques pour le cœur et les poumons des modèles murins parce qu'ils signalent toujours à un faible niveau si leurs cibles sont présentes ou non.
- Les souris à forte charge tumorale ont en fait obtenu de meilleurs résultats lorsque le taux de prolifération des lymphocytes T à RAC était faible.
- Un essai clinique devrait débuter au 2^e trimestre de 2019 pour le lymphome diffus.

Réflexions de groupe

- Quelques mots clés qui ont été utilisés dans cette présentation devraient se trouver dans le glossaire.
 - Autologue ou allogénique
 - RAC → Récepteur d'antigène de couplage
 - RLT endogène (récepteur de lymphocytes T)

- ITAM (dans la queue cytoplasmique du récepteur) : motif d'activation à base de tyrosine des immuno-récepteurs

- La présentation ne s'est pas limitée aux lymphocytes T à CAR et a donc été considérée comme innovante.
- Jonathan a bien expliqué les marqueurs auxquels il a fait référence dans sa présentation.
- Il a présenté une histoire intéressante et logique à travers son exposé.
- Cette présentation a été considérée comme la présentation la plus accessible.

Lymphocytes T conçues par RLT pour le traitement des tumeurs solides : ciblage de l'antigène MAGE-A3 et plus (*TCR-engineered T cells to treat solid tumors: targeting MAGE-A3 and beyond*), Yong-Chen Lu, NIH/NCI

Messages clés à retenir

- La recherche de Yong-Chen explore l'utilisation de l'antigène MAGE-A3, un antigène germinal anticancéreux, comme cible pour l'immunothérapie.
- Il s'agit peut-être une cible idéale, car elle n'est normalement pas exprimée chez l'adulte, sauf dans les testicules.
- Yong-Chen a expliqué pourquoi les tentatives précédentes de ciblage de l'antigène MAGE-A3 ont échoué dans les essais cliniques.

Réflexions de groupe

- La présentation comprenait beaucoup de jargon; elle était donc parfois difficile à déchiffrer.
- Il y a eu beaucoup de discussions sur les échecs et les victoires.
- Pour les présentations futures, les conférenciers devraient fournir un résumé non scientifique de leur exposé.

Développement d'un procédé de fabrication de lentivirus pour la thérapie à base de lymphocytes T à CAR (*Development of a Lentivirus Manufacturing Process for CAR T-cell therapy*), Piriya Yoganathan, Centre de fabrication de produits biothérapeutiques, IRSO

Messages clés à retenir

- Piriya a parlé de la fabrication de lentivirus au Canada et du renforcement des capacités pour les thérapies cellulaires à base de lymphocytes T à CAR.
- Fabrication de lentivirus : Ottawa (John Bell/ Natasha Kekre)
- Production de lymphocytes T à CAR : Vancouver/Victoria → Agence du cancer de la C.-B.
 - Retour à Ottawa pour une injection au patient!
- Les lymphocytes T à CAR seront maintenant produits au Canada!
- Défis :
 - Purifier le virus pour éviter la contamination.
 - Concentrer le matériel tout en minimisant les pertes.
 - Intensifier la production.
 - Établir la durée de conservation.

Réflexions de groupe

- Piriya avait une bonne structure de présentation et a donné une introduction, des définitions et des explications utiles tout au long de son exposé.
- Certaines diapositives contenaient trop de contenu ou d'information.
- Elle aurait dû définir des termes clés tels que « BPF » (bonnes pratiques de fabrication) et « stabilité » puisqu'ils revenaient souvent dans l'exposé!
- Une diapositive de conclusion aurait dû être incluse après les remerciements pour résumer les points saillants de cette discussion.

Les lymphocytes T à CAR ciblant l'antigène PSMA dans le cancer de la prostate : un meilleur récepteur d'antigène chimérique (CAR) (PSMA directed CAR T cells in Prostate Cancer-making a better CAR), Susan Slovin, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Messages clés à retenir

- Susan a parlé de la recherche sur l'amélioration des traitements à base de lymphocytes T à CAR pour le cancer de la prostate à l'aide de l'antigène PSMA.
- Ils ont combiné le cyclophosphamide avec les lymphocytes T modifiés.
- Amélioration progressive du récepteur d'antigène chimérique pour le cancer de la prostate, la dose était sans danger, mais il reste encore beaucoup à faire.
- Les patients ont expérimenté la libération prévisible de cytokines dans les 48 heures.

Réflexions de groupe

- Susan a exposé certains défis et certaines réussites et a souligné qu'il y a encore beaucoup de chemin à parcourir.
- Au cours de la présentation, elle a utilisé l'expression « améliorer le patient », ce qui est offensant.
- Susan a parlé de la façon dont le personnel demandait aux patients de s'asseoir pour l'examen d'imagerie.
 - Les patients tremblaient de fièvre.
- Susan utilisait souvent du jargon qui n'était pas bien compris par la majorité de l'auditoire.

Séance plénière 2 : Comprendre et surmonter les mécanismes de résistance en immunothérapie

Avancement de la thérapie à base de lymphocytes T à CAR pour le traitement des tumeurs cérébrales (*Advancing CAR T Cell Therapy for Treatment of Brain Tumors*), Christine Brown, City of Hope

Messages clés à retenir

- Si le traitement est pire que la maladie, alors le traitement n'a aucun sens.
- Christine a parlé de l'avancement de la thérapie à base de lymphocytes T à CAR pour le traitement des tumeurs cérébrales.
- Elle a expliqué certains des défis du traitement des tumeurs solides (hétérogénéité des tumeurs) et qu'elle et ses collègues tentaient de rendre les tumeurs « chaudes » pour obtenir une meilleure réponse immunothérapeutique.
- Le traitement du glioblastome à l'aide de lymphocytes T à CAR CD19 s'est révélé efficace dans les essais de phase 1.
- La qualité de vie des patients semble être très positive et prometteuse avec ce traitement; cependant, la réponse n'a pas été à long terme.

Réflexions de groupe

- Le concept du facteur de stimulation de colonies (GSF) aurait dû être expliqué beaucoup plus tôt dans l'exposé.
- Elle utilisait parfois un terme avant d'en expliquer la pertinence.
- Christine a mentionné des patients et fait référence à des participants à des essais cliniques lors de sa présentation.
- Elle a aussi remercié les patients; elle doit donc être félicitée pour cela.

Réponse immunitaire dans les métastases hépatiques du cancer colorectal (*Immune response in colorectal cancer liver metastasis*), Simon Turcotte, Université de Montréal

Messages clés à retenir

- La première génération de médicaments immunothérapeutiques n'est pas efficace contre le cancer colorectal, car ces médicaments ne sont pas dirigés vers les bonnes cibles. Les raisons sont les suivantes :
 - Manque d'antigène (identifiés, testés en culture, capables d'induire des réponses immunitaires);
 - Manque de cellules correctes (chaudes ou froides).
- Transcriptions identifiées de six caractéristiques immunitaires qui prédisent l'efficacité (cellules immunitaires, présentation de l'antigène, interféron gamma, points de contrôle, cytokines et leurs récepteurs, chimiokines et leurs récepteurs).
- Des réactions immunitaires existent dans certaines métastases.
- Meilleure corrélation entre les points de contrôle dans les métastases chaudes par rapport aux froides.
- Réponse immunitaire spontanée aux néo-antigènes PAM.
- Les néoantigènes peuvent ne pas être un bon indicateur de la réponse immunitaire.

Réflexions de groupe

- Simon a fait une présentation très technique qui n'était pas accessible à la majorité de l'auditoire.
- Le langage et le jargon utilisés étaient très techniques et la présentation elle-même était très longue, ce qui laissait très peu de temps pour les conclusions.

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes induit une immunosuppression et constitue une barrière à l'immunothérapie (*Granulocyte colony-stimulating factor induces immunosuppression and poses a barrier to immunotherapy*), Israel Matos, Université de la Colombie-Britannique

Messages clés à retenir

- Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (FSC-G) (cytokine) est sécrété par les tumeurs et a un impact sur les cellules dendritiques et myéloïdes en altérant leur fonction et en les rendant immunosuppressives.
- La neutralisation du FSC-G induit une immunité tumorale protectrice qui pourrait améliorer la réponse tumorale à l'immunothérapie.
- Plus de FSC-G conduit à un pire pronostic dans une variété de types de cancer.

Réflexions de groupe

- Si le conférencier avait discuté de la pertinence de ce sujet à un niveau plus élevé et avait replacé la recherche dans son contexte, cela aurait pu améliorer l'accessibilité de l'exposé.
- Il aurait été très utile que le conférencier explique le contexte clinique des cytokines dans le cancer.
- Trop de données ont été présentées pour un court laps de temps.
 - La présentation aurait été plus efficace s'il avait expliqué plus clairement les concepts.

Séquençage de l'ARN monocellulaire pour l'analyse simultanée de clones cancéreux et de microenvironnements immunitaires (*Single cell RNA sequencing for Simultaneous Analysis of Cancer Clones and Immune Microenvironments*), Trevor Pugh, Université de Toronto

Messages clés à retenir

- Trevor a présenté un aperçu du myélome multiple et a expliqué leurs essais cliniques.
- Les cellules mutagènes FGFR3 peuvent être sensibles au traitement; cependant, des données partagées sont requises pour valider les résultats.
- Perte du chromosome 5 chez chaque souris, même les souris sans maladie.
- ~ 50 gènes sur le chromosome 5 de la souris correspondent au chromosome 13 humain.
- Par cytométrie de flux, on a trouvé de plus en plus de signes d'appauvrissement des lymphocytes T avec développement du myélome (dans le modèle murin).
- 14 échantillons de moelle osseuse de 8 patients pour séquençage, analyse de la mutation FGFR.

Réflexions de groupe

- Cette présentation comprenait de beaux graphiques, mais leur contexte n'a pas été expliqué en détail.
- Le conférencier avait un assez bon sens des références cliniques, p. ex. où, comment et pourquoi nous allons ici/là.
- Pour améliorer l'accessibilité, les conférenciers devraient inclure une diapositive avec un bref résumé non scientifique pour compléter leur présentation.

Séance plénière 3 : Les sous-évalués : les autres acteurs de l'immunothérapie anticancéreuse ***Katharine Hsu, Memorial Sloan Kettering Cancer Centre***

Messages clés à retenir

- La recherche sur les thérapies à base de cellules NK est prometteuse.
- Les cellules NK sont sûres et peuvent être stimulées par une variété de cytokines (molécules de signalisation) pour être plus efficaces et surmonter l'appauvrissement.
- Elles offrent une thérapie prometteuse parce qu'elles sont sûres et peuvent être stimulées par une variété de cytokines.

Réflexions de groupe

- Bien que le sujet soit assez complexe, la présentatrice a fait un excellent travail d'explication sur les immunothérapies à base de cellules NK.
- Katherine a fourni des diagrammes clairs pour les apprenants visuels et a présenté des conclusions sur une base périodique.

Les lymphocytes B : l'arme secrète du système immunitaire pour combattre l'hétérogénéité intratumorale? (*B cells: the immune system's secret weapon to combat intratumoral heterogeneity?*), Brad Nelson, Agence du cancer de la C.-B.

Messages clés à retenir

- Brad a expliqué la différence entre les lymphocytes T et les lymphocytes B : les lymphocytes T sont assignés à des clones tumoraux tandis que les lymphocytes B peuvent reconnaître les cellules tumorales mères originales et toutes les cellules ayant des caractéristiques connexes.
- Les lymphocytes T et les lymphocytes B sont les « soldats » immunitaires qui jouent des rôles différents, mais complémentaires dans la lutte contre les cellules tumorales et leur destruction.
- Les patients se portent mieux lorsqu'il y a une réponse immunitaire à la fois des lymphocytes T et des lymphocytes B.
- Les cellules NK sont sûres et peuvent être stimulées par une variété de cytokines (molécules de signalisation) pour être plus efficaces et surmonter l'appauvrissement.
- Elles offrent une thérapie prometteuse parce qu'elles sont sûres et peuvent être stimulées par une variété de cytokines.

Réflexions de groupe

- Cette présentation comportait de beaux graphiques, mais leur contexte n'a pas été expliqué en détail.
- Le conférencier avait un assez bon sens des références cliniques, p. ex. où, comment et pourquoi nous allons ici/là.
- Pour améliorer l'accessibilité, les conférenciers devraient inclure une diapositive avec un bref résumé non scientifique pour compléter leur présentation.

Récepteur de l'aryl-hydrocarbène (AhR) et contrôle de l'immunité dans le cancer du pancréas (*AhR and control of immunity in pancreatic cancer*), Rahul Shinde, Centre du cancer Princess Margaret

Messages clés à retenir

- Le récepteur de l'aryl-hydrocarbène (AhR) contribue à la progression de l'adénocarcinome pancréatique canalaire (PDAC).
- Les ligands AhR comprennent des cellules apoptotiques.
- Les macrophages sont essentiels à la progression du PDAC.
- Les macrophages absorbent les cellules apoptotiques, ce qui entraîne l'activation des gènes sensibles à l'AhR et la polarisation M1, les transformant en un phénotype inflammatoire.
- Le microbiome intestinal peut stimuler la croissance tumorale et activer la voie AhR dans les macrophages.

Réflexions de groupe

- Le conférencier a présenté clairement un problème humain, mais il s'est ensuite égaré dans des dédales scientifiques.
- Il a été suggéré que le conférencier définisse des termes clés comme « régler vers le bas », « inhiber » et « supprimer ».

Limiter l'activation des cellules dendritiques par le PCGF6 et le PD-L1 (*Restraining DC activation by PCGF6 and PD-L1*), Connie Krawczyk, Université McGill

Messages clés à retenir

- Les facteurs dérivés des tumeurs peuvent modifier l'organisation des structures chromatiques (structures de l'ADN) pour modifier leur mode de maturation et activer les cellules dendritiques.
- Les cellules dendritiques ont besoin d'un message de menace ou de perturbation (p. ex.. pathogène, mort cellulaire, etc.) pour être activées.
- Il y a très peu de cellules dendritiques dans la tumeur.
 - Si elles fonctionnent correctement, elles devraient être dans le système lymphatique.

Réflexions de groupe

- Il y avait beaucoup de choses à retenir de cette présentation, mais elle suivait un déroulement chronologique, ce qui la rendait beaucoup plus facile à suivre.

Séance plénière 4 : Le microenvironnement/métabolisme des tumeurs et le profilage immunitaire

Régulation métabolique par la CD73-adénosine (*Metabolic regulation through CD73-adenosine*), John Stagg, Université de Montréal

Messages clés à retenir

- Le CD-73 est lié à l'immunosuppression et favorise la résistance aux anthracyclines.
- Le CD-73 est régulé par la signalisation des récepteurs d'œstrogènes.
- Le CD-73 est associé à un mauvais pronostic dans le cancer du sein triple négatif.
- Le CD-73 et le PD-1 montrent un effet synergique de combinaison.
- L'anticorps anti-CD-73 favorise l'immunité antitumorale.
- L'essai clinique de phase I/II sur l'oleclumab (anti-CD73) a débuté en août 2018.

Réflexions de groupe

- John n'aurait pas dû utiliser le terme « évidemment », car ce concept peut ne pas être familier à certaines personnes dans l'auditoire.
- Beaucoup de jargon non expliqué a été utilisé.
- Il aurait plutôt dû utiliser l'expression « comme certains d'entre vous le savent peut-être » pour être plus inclusif.
- John a permis à l'auditoire d'être optimiste en ce qui concerne les essais cliniques.

Comprendre le métabolisme des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) chez l'humain pour l'utilisation dans la thérapie par lymphocytes T adoptifs (*Understanding the Metabolism of Human TIL for Use in Adoptive T Cell Therapy*), Julian Lum, Centre de recherche sur le cancer de la C.-B.

Messages clés à retenir

- Julian a fait une présentation sur les stratégies d'ingénierie métabolique pour la thérapie à base de lymphocytes T.
- Son intervention s'est concentrée sur 3 questions principales :
 - 1) Quelles sont les preuves de la compétition métabolique entre les lymphocytes T et les cellules tumorales dans les cancers humains?
 - 2) Quel impact cela a-t-il sur la fabrication des lymphocytes T pour la thérapie cellulaire adoptive?
 - 3) Peut-on cibler le métabolisme pour améliorer la thérapie à base de lymphocytes T?
- Lorsque les TIL sont élevés → hypoxie faible
- Lorsque les TIL sont peu élevés → hypoxie élevée
- Les patients dont les TIL étaient élevés avaient un meilleur pronostic.
- Il existe des preuves de compétition métabolique dans les tumeurs humaines (lymphocytes T et cellules tumorales en compétition pour les ressources).
- L'autophagie peut être une bonne cible pour améliorer la thérapie à base de lymphocytes T.

Réflexions de groupe

- Julian a présenté des chiffres assez déroutants, mais il a fait un bon travail pour les expliquer.
- Son exposé a été présenté d'une manière logique puisqu'il a suivi trois points principaux tout au long de sa présentation.

Comprendre comment un microenvironnement tumoral « gras » peut avoir un impact sur la thérapie virale oncolytique (*Understanding how a 'fatty' tumour microenvironment can impact oncolytic virus therapy*), Abera Surendran, Université d'Ottawa

Messages clés à retenir

- Les adipocytes ou l'augmentation de la graisse dans les tumeurs diminuent l'efficacité du traitement par virus oncolytique (VO).
- Les cellules tumorales accumulent des lipides (graisses), ce qui entraîne un stress cellulaire et contribue à réduire l'infectiosité/efficacité du virus oncolytique.
- Elle a utilisé un agent d'élimination des lipides pour appauvrir les lipides des milieux et cela a inversé la résistance.
- La résistance était en grande partie un effet lipidique et non un effet adipocytaire.
- Les tissus graisseux locaux et l'alimentation grasse globale semblent contribuer à réduire l'efficacité du traitement.

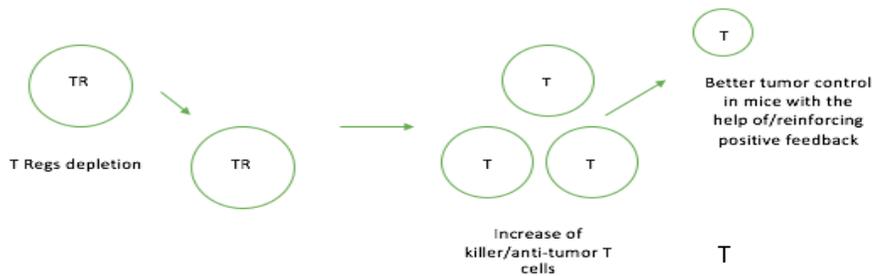
Réflexions de groupe

- Abera a été fantastique pour décrire son travail.
- Elle devrait ralentir son discours, car elle n'a utilisé que la moitié du créneau horaire alloué.

Éliminer les obstacles à une immunité tumorale efficace (*Breaking down barriers to effective tumour immunity*), Awen Gallimore, Université Cardiff

Messages clés à retenir/ réflexions de groupe

- Les lymphocytes T (lymphocytes T régulateurs) inhibent la réponse antitumorale. L'appauvrissement des lymphocytes T régulateurs peut limiter la progression.
- Ceci est démontré par le processus suivant :



RT

Appauvrissement des rég. T

RT

T

T

T

Augmentation des lymphocytes T tueurs de tumeur/anticancéreux

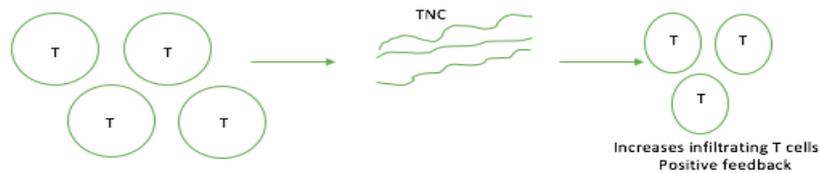
Meilleur contrôle tumoral chez la souris avec l'aide/le renforcement de la rétroaction positive

- La TNC (ténascine-C) est une protéine de matrice extracellulaire que l'on ne retrouve pas dans les tissus adultes sains.
 - Elle s'exprime dans l'inflammation, la cicatrisation et le cancer.

- Favorise la capacité invasive et les métastases.
- Un niveau élevé de TNC ne prédit pas la résistance.
- Un faible niveau de TNC est la conséquence de la réussite de l'immunothérapie; la réussite de l'immunothérapie est associée au remodelage à grande échelle du microenvironnement tumoral.

● Défis :

- Le nombre de lymphocytes T est en corrélation avec un niveau élevé de veinules endothéliales (HEV).
- Les tumeurs HEV-négatives ont un faible niveau de TIL.
- Les HEV sont associés à un bon pronostic.



Systeme de criblage modulaire et à haut débit pour le développement de récepteurs d'antigènes chimériques (*Modular and High-Throughput Screening System for Chimeric Antigen Receptor Development*), Darin Bloemberg, Conseil national de recherches du Canada

Messages clés à retenir

- 180 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année.
- La thérapie actuelle à base de lymphocytes T à CAR ne fonctionne que pour certains types de cancer.
- Le CNRC utilise les cellules J à CAR pour évaluer l'efficacité des récepteurs d'antigènes chimériques.
- La lettre J représente vraisemblablement les cellules Jurkat - une lignée de lymphocytes T dont on effectue l'électroporation pour y insérer des plasmides dont le codage permet la construction de récepteurs d'antigènes chimériques; on teste ensuite l'activité par cytométrie de flux pour trouver le marqueur d'activation CD69.
- Les cellules peuvent être fabriquées en environ trois jours!
- L'équipe de production d'anticorps du CNRC peut modifier la composition et la longueur des charnières pour améliorer les récepteurs d'antigènes chimériques (exemple donné : modification d'un anticorps existant contre l'herceptine).
- Prise en compte d'anticorps à domaine unique de lama dans les récepteurs d'antigènes chimériques.

Réflexions de groupe

- Ils peuvent utiliser le codage cellulaire/génétique pour créer un nouvel ensemble de thérapies.
- Multiples pistes de recherche préclinique.

Séance plénière 5 : Nouvelles approches pour améliorer la recherche translationnelle : conception novatrice et participation des patients

ROYAUME-UNI. Sur la bonne voie - Participation des consommateurs à la recherche sur le cancer au Royaume-Uni (UK. Walking The Walk – Consumer Involvement in UK Cancer Research), Richard Stephens, National Cancer Research Institute

Messages clés à retenir

- Les patients participent à TOUTES les phases de la recherche : priorisation, mise en service, conception et diffusion
 - Les patients sont des PARTENAIRES.
- 35 % des patients atteints de cancer au Royaume-Uni participent à la recherche et 25 % participent à des essais cliniques.
- Le travail des patients est soutenu par du personnel administratif (4 jours/semaine).
 - Les patients bénévoles reçoivent deux jours de formation sur la façon dont ils peuvent « prospérer et survivre » au sein des comités de recherche universitaire.
- Définition du consommateur → la recherche est un produit; nous sommes donc des investisseurs (la recherche est financée par des fonds publics). La recherche devrait être utile aux utilisateurs finaux → patients ou survivants.
- « Fosse aux lions » - En 2012, des membres de l'industrie et des avocats ont été invités pour la première fois - Astra Zeneca a invité des avocats – ils se sont rencontrés trois fois par an pour établir des propositions de recherche de deux pages.
- Il faut du temps pour accomplir ce travail, mais on s'efforce de raccourcir les processus de mise en œuvre d'études sur les changements de pratiques.
- Citation « Utiliser mes données » pour les affiches qui reconnaissent la contribution des patients à la recherche.
 - Les chercheurs devraient remercier les patients d'avoir fait des dons à des banques de tissus sur leurs affiches et dans leurs présentations.
- Le NCRI forme les « consommateurs de la recherche sur le cancer » qui posent leur candidature à ce poste et qui sont sélectionnés.

Réflexions de groupe

- Le conférencier a inclus un bon mélange d'humour, de dynamisme, de rectitude politique et de représentation dans son exposé.
- C'était l'une des meilleures présentations qui ont été faites pendant les quatre jours du Sommet!

Discussion sur les essais et la mort sur Twitter (*Discussing trying and dying on Twitter*), Rebecca Foley, Université de l'Alberta

Messages clés à retenir

- Rebecca a résumé son travail auprès de patients en phase terminale et a expliqué comment ils utilisent Twitter pour discuter des normes de soins.
- Son examen a porté sur les points suivants :
 - Droit d'essayer → médicaments
 - Droit de mourir → aide médicale à mourir
 - Soins palliatifs → pour améliorer la qualité de vie (c.-à-d. soulager la douleur mentale, physique et émotionnelle)

- Elle a utilisé une interface de programmation d'applications (API) pour recueillir les données sur une période de 6,5 ans.
- Rebecca a constaté que les soins palliatifs, en particulier, étaient sous-financés et sous-examinés.

Réflexions de groupe

- Twitter était-il le bon véhicule pour recueillir ce type de données?
- Le nuage de mots n'était pas clairement défini ou expliqué
 - C'est-à-dire qu'elle aurait dû expliquer que les mots qui paraissent en plus gros caractères apparaissent plus fréquemment, etc.
- Pendant que Rebecca définissait les termes clés, elle aurait dû souligner plus clairement les points clés.

Essais omnibus, essais parapluies et plateformes d'essai : nouveaux essais cliniques en oncologie (Baskets, Umbrellas and Platforms: Novel Trial Designs in Oncology), Mithat Gönen, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Messages clés à retenir

- Mithat a donné un aperçu des nouveaux plans d'essai en oncologie et de leurs différences par rapport aux plans d'essai traditionnels.
- Phase I traditionnelle : augmentation de la dose pour détecter la dose maximale tolérée
 - Ils ont tendance à sous-estimer la dose maximale tolérée, ce qui entraîne le sous-traitement → ce qui n'est pas représentatif de l'efficacité et de la toxicité potentielles.
- Nouvelle phase I : méthode de réévaluation continue. Supposer à l'avance une courbe de toxicité de la dose. Utiliser un algorithme pour mettre à jour la courbe après le traitement de chaque patient. De meilleurs résultats avec la dose sont habituellement obtenus.
- Phase II : répond traditionnellement à une seule question (p. ex., un médicament, un cancer). Les approches novatrices permettent de répondre simultanément à plusieurs questions :
 - Approche fondée sur la nature du médicament
 - Essai omnibus - un médicament cible une anomalie moléculaire dans plusieurs cancers; la sélection des patients est basée sur l'expression d'un marqueur particulier.
 - Essai parapluie - spécifique à l'histologie, portant sur l'hétérogénéité de l'histologie en tenant compte de différentes cibles médicamenteuses, chaque traitement étant considéré comme un essai à part entière.
 - Plate-forme d'essai - peut être un essai parapluie - un seul protocole permet d'évaluer plusieurs traitements.
 - Protocole directeur - peut ne pas être très différent de la plateforme d'essai.
 - Essai adaptatif - des changements ponctuels peuvent être apportés, en ajoutant ou en changeant la cohorte. Manque de transparence dans la conception et préoccupations éthiques.

Réflexions de groupe

- Les essais cliniques nécessitent une planification préalable considérable pour que les résultats obtenus soient optimaux.

Accélération de l'application des thérapies du laboratoire au chevet du patient (Accelerating bench to bedside translation of therapies), Manoj Lal et Dean Fergusson, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Messages clés à retenir

- 80 % des essais cliniques ne parviennent pas à recruter des patients dans les délais prévus.
- Le programme d'excellence de l'IRHO a été mis sur pied pour accroître l'efficacité des essais cliniques.
- Ce programme fournit le cadre conceptuel pour aborder les obstacles et améliorer l'application des thérapies potentielles.
- Une conception d'essai rigoureuse et éclairée favorise la réussite du démarrage et de l'exécution de l'essai.
- On a discuté de la participation des partenaires patients, de leur rôle et des différents avantages associés à cette participation.
- Il s'agissait notamment du point de vue des patients, de l'interprétation des résultats des entrevues, de la rédaction de résumés accessibles des travaux, de la rédaction de lettres à l'appui des demandes des comités d'éthique de la recherche (CER) et de l'examen des documents de consentement éclairé.

Réflexions de groupe

- Potentiel d'amélioration de la mise en œuvre
 - Engagement précoce de l'ETS
 - Engagement plus large des patients et des parties prenantes

- On a lancé la discussion en affirmant que 210 milliards de dollars sont gaspillés chaque année dans la recherche biomédicale.
 - Que signifie le mot « gaspillés »?
 - Se réfère-t-on simplement à la recherche préclinique qui ne devient jamais clinique?
 - Le mot « gaspillés » n'est probablement pas le bon mot ici!

Séance plénière 6 : Découverte d'antigènes et néoépitopes

Prioriser les néoantigènes anticancéreux (*Prioritizing Tumor Neoantigens*), Robert Holt, Agence du cancer de la C.-B.

Messages clés à retenir

- Un néoantigène est un antigène qui résulte d'une mutation.
- Les néoantigènes ne sont exprimés que par les cellules tumorales, et non par les cellules normales, ce qui en fait de bonnes cibles.
- Les néoantigènes peuvent provoquer des réponses efficaces aux lymphocytes T anticancéreux.
- Les lymphocytes T réactifs aux néoantigènes sont le principal ingrédient actif du traitement par TIL.
- De nombreuses méthodes peuvent être utilisées pour identifier les néoantigènes.
 - C'est-à-dire les modèles informatiques, la spectrométrie de masse, etc.
- Cette recherche vise à encourager le système immunitaire à reconnaître les mutations tumorales comme étant d'origine étrangère.

Réflexions de groupe

- Le présentateur a admis au début de l'exposé que sa façon d'aborder cette question scientifique n'est pas la seule; il existe d'autres méthodes d'interprétation qui peuvent être utilisées pour aborder ce type de problème.
- La présentation elle-même était trop technique et l'auditoire a eu de la difficulté à comprendre.
 - Il a inclus de jolies définitions et une excellente diapositive expliquant la présentation des peptides (caricature avec des cuisses de poulet!).

Projet immuno-peptidome humain (*The Human Immuno-Peptidome Project*), Etienne Caron, ETH Zurich

Messages clés à retenir

- Etienne a traité des différentes méthodes utilisées pour détecter les antigènes.
- Il s'est concentré sur la spectrométrie de masse et a discuté de ses avantages et de ses défis.
 - **Avantages** : reproductible, précis, sensible et capable de prédire les peptides.
 - **Défis** : ne détecte pas tous les peptides.
- TOUS les scientifiques peuvent utiliser la banque → nouveaux biomarqueurs et cibles d'immunothérapie

Réflexions de groupe

- Rappel du long et compliqué processus de traitement du cancer, du début jusqu'à l'administration du traitement.

Thérapie par lymphocytes T adoptifs ciblant le peptide WT1 à restriction HLA-DP (*Adoptive T cell therapy targeting HLA-DP-restricted WT1 peptide*), Chung-Hsi (Brett) Wang, Centre du cancer Princess Margaret

Messages clés à retenir

- Brett a donné un aperçu de la thérapie à base de lymphocytes T adoptifs.
- Il a expliqué qu'il existe de nombreuses cibles antigéniques et de nombreux essais cliniques en cours.
- Les récepteurs de lymphocytes T modifiés génétiquement sont habituellement ciblés par le CMH I (car les lymphocytes T tueurs de CD8+ reconnaissent les peptides présentés par le CMH I à la surface des cellules cibles).
- Les récepteurs de lymphocytes T dirigés vers la classe II de la molécule HLA peuvent être plus sûrs que ceux de la classe I parce que les cellules auxiliaires CD4+ reconnaissent la molécule CMH/HLA II et ne tuent généralement pas la cellule présentatrice; cela signifie que les cellules saines exprimant l'antigène ne seront pas attaquées, évitant ainsi une toxicité tumorale hors cible.
- Ses découvertes se sont concentrées sur le peptide WT1 à restriction HLA-DP4.
- Le DP4 est l'allèle HLA II le plus fréquent, donc l'utilisation d'une cible peptidique à restriction DP4 permettra d'appliquer cette stratégie à de nombreux patients.
- Le WT1 est un antigène tumoral prometteur et bien établi.
- Les lymphocytes T récepteurs de clone 9 peuvent jouer un rôle de médiateur dans les réponses antitumorales contre les cellules DP4/WT1 *in vitro* et *in vivo*.

Réflexions de groupe

- Ce conférencier a utilisé la narration d'histoires comme moyen de communiquer des concepts au cours de sa présentation.

Identification fonctionnelle et ciblage thérapeutique des néoantigènes tumoraux (*Functional Identification and Therapeutic Targeting of Tumor Neoantigens*), Stephen Schoenberger, Institut LaJolla

Messages clés à retenir

- Stephen a présenté ses recherches pour tenter d'identifier des néoantigènes vérifiables prédits par leurs algorithmes.
- Il a utilisé le sang des patients pour vérifier la capacité des néoantigènes prédits à stimuler les cellules immunitaires (hypothèse : le sang des patients est un substitut des cellules immunitaires dans les tumeurs).
- La validation de principe de la prédiction a été testée chez la souris (vaccin personnalisé) et s'est révélée prometteuse (en partie en combinaison avec une inhibition aux points de contrôle).
- Ce travail pourrait mener à une médecine personnalisée.
- Essai clinique de phase 1B en cours → médecine personnalisée → guérison des tumeurs

Réflexions de groupe

- Bonus → n'est pas restreint aux molécules HLA
 - Et alors?
 - Étape nécessaire pour le traitement personnalisé du cancer.

Séance plénière 7 : Stratégies d'immunothérapie combinées

Stratégies à base d'adénovirus oncolytiques pour « chauffer » les tumeurs en immunothérapie (*Oncolytic adenovirus-based strategies to 'warm-up' tumors for immunotherapy*), Florian Kühnel, Hannover Medical School

Messages clés à retenir

- Florian a présenté un exposé sur l'adénothérapie oncolytique.
- La virothérapie est un traitement utilisant la réplication virale sélective dans les tissus tumoraux.
- Le ciblage des anticorps (anticorps antiviraux qui induiront une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps après virothérapie) peut immuno-activer une tumeur pour l'immunothérapie PD-1.
- La virothérapie entraîne une forte oncolyse et une inflammation tumorale.
- L'inflammation du virus oncolytique module le micro-environnement tumoral.
- Les patients qui recevaient pour la première fois une virothérapie en ont tiré un plus grand bénéfice.

Réflexions de groupe

- Excellente introduction du sujet et bonnes informations générales.

Potentialisateurs moléculaires de l'immunothérapie oncolytique (*Molecular potentiators of oncolytic immunotherapy*), Jean-Simon Diallo, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Messages clés à retenir

- Jean-Simon a parlé de petites molécules que son laboratoire a trouvées à base de vanadium, qui aident les virus oncolytiques à se répliquer et à infecter les cellules cancéreuses.
- Les pan-inhibiteurs de PT à base de vanadium améliorent l'activité du virus oncolytique.
- Agir « en synergie » avec le virus pour un meilleur traitement.
- Certaines de ces molécules ciblent la réponse de l'interféron (gamma) pour aider les virus à se répliquer (c.-à-d. aider les virus à utiliser à leur avantage les capacités de camouflage du cancer).

Réflexions de groupe

- Jean-Simon a bien expliqué les virus oncolytiques en général.
 - Mieux que les autres et certains ont omis cette explication.
- C'était peut-être un sujet difficile à expliquer à l'auditoire, mais il a fait un excellent travail.
- Parfois un peu technique (plusieurs abréviations et noms de médicaments qui peuvent prêter à confusion).

L'activation des cellules NKT en combinaison avec le VSV oncolytique exprimant l'IL-15 induit une régression des tumeurs pancréatiques (*NKT cell activation in combination with oncolytic VSV expressing IL-15 induces pancreatic tumor regression*), Adam Nelson, Université Dalhousie

Messages clés à retenir

- Adam a expliqué que la lyse virale entraîne la libération d'antigènes tumoraux qui contribuent à l'activation des cellules NKT, ce qui entraîne un taux de survie plus élevé.
- Il a également expliqué que l'activation des lymphocytes T tueuses naturelles (NKT) réduit l'immunosuppression MDSC.
- L'étude a utilisé un modèle murin expérimental chez lequel une combinaison de NKT et de virus de la stomatite vésiculaire (VSV) exprimant l'IL-15 (cytokine Interleukine 15) a favorisé la régression des tumeurs pancréatiques et a augmenté le temps de survie des souris.
- La combinaison de l'activation de la NKT et de l'IL15 produisant le VSV augmente la cytotoxicité et la production de cytokines des cellules NK, NKT et CD8.
- Chez l'homme, la réduction de la charge tumorale peut permettre des interventions chirurgicales plus efficaces.

Réflexions de groupe

- Quelles sont les prochaines étapes?
 - Essai clinique à l'horizon ou expérimentation complémentaire nécessaire.
- Peut avoir de la difficulté à se traduire chez les humains puisque les humains et les souris ont des rapports opposés pour les deux populations de cellules NK.
- Souligne l'importance d'évaluer les thérapies combinées par rapport aux approches thérapeutiques uniques.
- Conférence très accessible et très intéressante.
- Le rythme de la présentation était adéquat, il a parlé clairement, et ses diagrammes étaient simples mais utiles.

Vésicules extracellulaires à commande virale : un moyen viable de reprogrammer le microenvironnement tumoral (*Virally driven extracellular vesicles: A viable way to reprogram the tumour microenvironment*), Carolina Ilkow, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

Messages clés à retenir

- L'infection des cellules tumorales peut être difficile selon la densité stromale.
 - Les cellules tumorales en périphérie peuvent être infectées, mais pas la masse tumorale entière, ce qui pose un défi à la thérapie virale oncolytique.
 - Cibler les fibroblastes associés aux tumeurs en association avec les cellules tumorales peut avoir une valeur thérapeutique.
- Les virus oncolytiques peuvent agir de deux façons :
 - (1) ils peuvent infecter et tuer les cellules tumorales directement ou
 - (2) il peuvent induire l'immunogénicité, en déclenchant une réponse immunitaire antitumorale.
- Carolina a expliqué que ses travaux de recherche ont permis de découvrir un ensemble de micro-ARN artificiels pour améliorer les thérapies utilisant des virus.

- L'un d'eux était amiR6 qui semblait cibler les régulateurs épigénétiques et la stabilité du cytosquelette.
- La Dre Ilkow a montré que la combinaison de l'amiR6 avec un composé (GSK126, un inhibiteur de l'enzyme Ezh2, qui intervient dans les modifications épigénétiques de l'ADN) entraîne la mort des cellules tumorales et contrôle leur croissance.
- La combinaison s'est avérée plus efficace que l'un ou l'autre des traitements utilisé seul.

Réflexions de groupe

- Carolina a pris le temps de parcourir les diapositives de sa présentation avec l'auditoire.
 - Cela a maintenu l'auditoire très attentif!

Liens connexes

BioCanRx Cancer Stakeholder Alliance: <https://biocanrx.com/about/governance/cancer-stakeholder-alliance>

BioCanRx-Cancer Stakeholder Alliance Learning Institute
<https://biocanrx.com/about/governance/cancer-stakeholder-alliance/biocanrx-cancer-stakeholder-alliance-learning-institute>

Canadian Cancer Society <http://www.cancer.ca/en/research-horizons/e/c/9/immunotherapy-promising-new-field-treatment/>

Clinical Trials <http://www.canadiancancertrials.ca/> and <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/advanced-search>

Leukemia and Lymphoma Society of Canada <http://www.llscanada.org/treatment/types-of-treatment/immunotherapy>

NCRI Consumer Forum <https://www.ncri.org.uk/>

Society for Immunotherapy of Cancer patient glossary: <http://www.sitcancer.org/patient/glossary>

Society for Immunotherapy of Cancer patient resource:
<http://www.sitcancer.org/patient/resources>

US American Cancer Society <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>

US Cancer Research Institute <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/what-is-immunotherapy>

US Cancer Support Community <https://www.cancersupportcommunity.org/immunotherapy-cancer-it-right-you>