

Instituts
thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

EFS
ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ

UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

CHU
BESANCON

Développement d'une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur une immunothérapie ciblant la télomérase

Godet Yann

UMR 645 Interactions hôte-greffon-tumeur

1

Les télomères

Noyau

Télomère

Chromosome

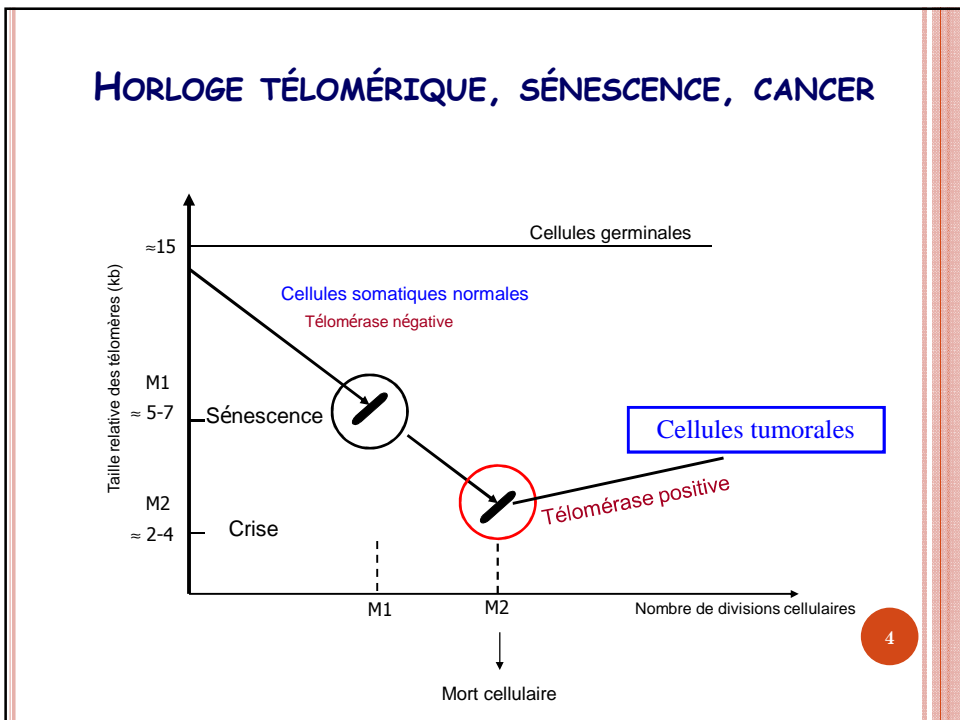
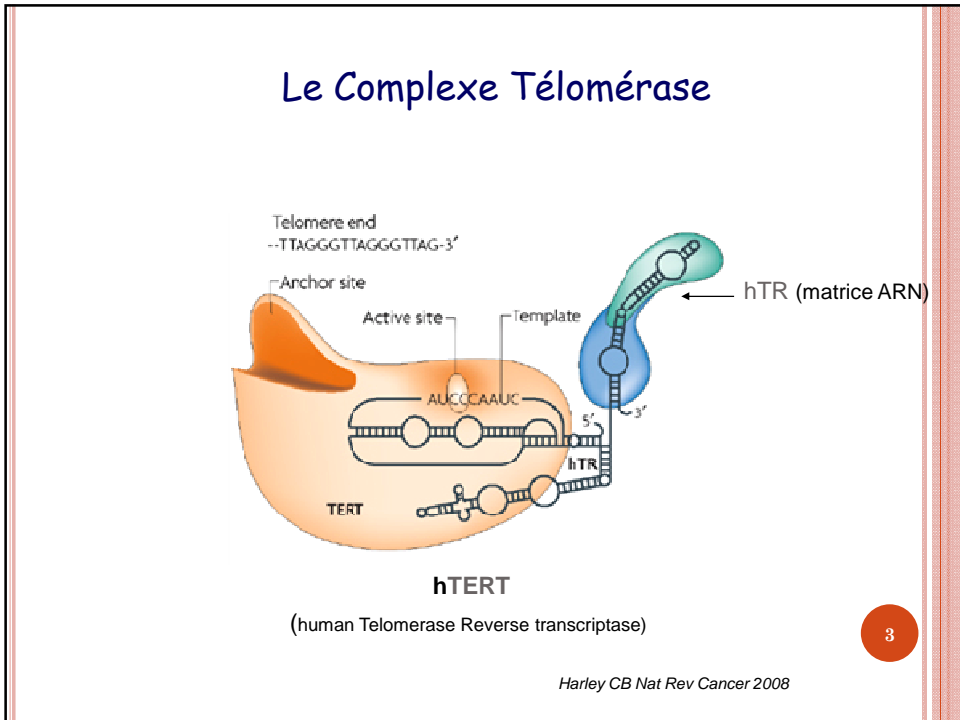
Télomère

telos : extrémité; meros : partie

5-15 kb

Télomère = « répétition en tandem de TTAGGG/AATCCC »

2

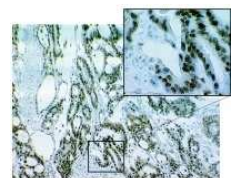


Expression télomérase dans les cancers

Localisation	Type de cancer	Expression hTERT (%)
Poumon	carcinome non à petite cellules	78
	carcinome à petite cellules	100
Sein	carcinome in situ	75
	carcinome intralobulaire	88
Peau	mélanome	86
	carcinome basocellulaire	95
Estomac	carcinome	85
Foie	hépatocarcinome	86
Pancréas	adénocarcinome	95
Colon	carcinome	90
Rein	tumeur de Wilm's	100
Vessie	carcinome	92
Prostate	adénocarcinome	90
Utérus	carcinome cervical	100
Ovaire	carcinome	91
	neuroblastome	94
Tissus nerveux	méningiome malin	100
	glioblastome	75
	myélome	100
Hématologique	lymphome	85-100
	LMC	70-100



Normal colon



Colon cancer

5

> 90% des cancers humains

L'importance de la télomérase est reconnu



Photo: U. Montan

Elizabeth H. Blackburn



Photo: U. Montan

Carol W. Greider



Photo: U. Montan

Jack W. Szostak

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 was awarded jointly to Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak "for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase".

6

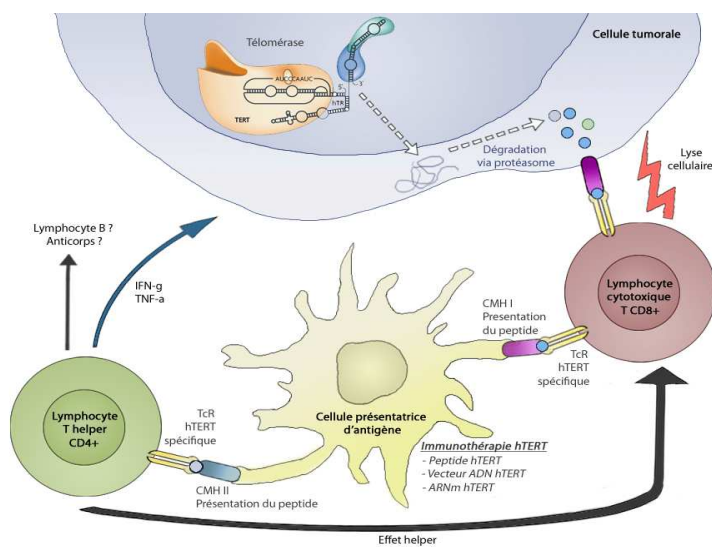
LA TÉLOMÉRASE = CIBLE POTENTIELLE POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS

- Pharmacologique
 - Inhibiteurs de la composante ARN (les anti-sens)
 - Inhibiteurs de hTERT
- Immunologique
 - Vaccins thérapeutiques (génération de lymphocytes T pour éliminer les cellules tumorales en reconnaissant la télomérase)

7



Approches immunologiques



8

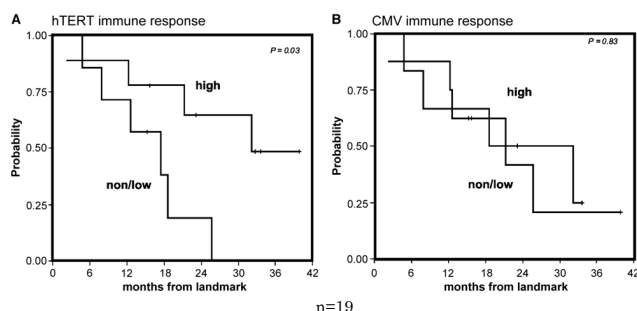
Harley CB Nat Rev Cancer 2008

Vaccins thérapeutiques ciblant la télomérase

GRNVAC1	Autologous dendritic cells transduced with TERT or TERT-LAMP fusion mRNA Autologous dendritic cells transduced with TERT-LAMP fusion mRNA	Phase I Renal cancer (Duke University) Prostate cancer (Duke University) Phase II AML (Geron Corporation)	Completed Completed ⁹⁷ Recruiting, NCT00510133
GV1001	TERT peptide p611-626	Phase I and I/II (Gemvax or Pharmexa) Multiple indications: NSCLC, melanoma, pancreatic cancer) Phase II (Pharmexa) NSCLC Phase III (Pharmexa) Pancreatic cancer Phase III (Royal Liverpool & Broadgreen Hospital) Pancreatic cancer	Completed ¹⁴¹ Recruiting, NCT00509457 Recruiting, NCT00358566 Recruiting, NCT00425360
p540-548	TERT peptide p540-548	Phase I (University of Pennsylvania) Breast and prostate cancer Breast cancer Phase I (National Cancer Institute) Metastatic cancer (renal, melanoma, colon) Phase I/II (Gemvax) NSCLC (p540-548 plus p611-626)	Completed ^{96,100} Recruiting, NCT00079157 Completed ⁹⁵ , NCT00021164 Completed ⁹²
Vx01	TERT cryptic peptide p572Y-580 and native TERT p572(R)-580	Phase I (Vaxon Biotech) Advanced cancers NSCLC	Completed ⁹⁵ Completed ¹⁴⁷

Harley CB Nat Reviews Cancer 2008

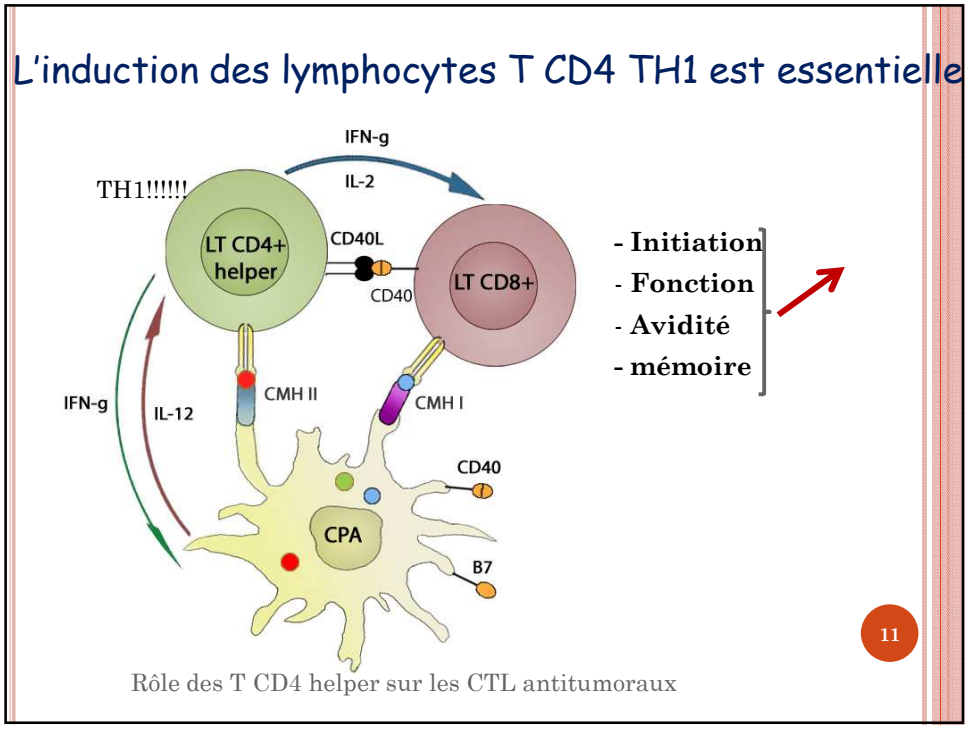
Observations après une immunothérapie ciblant la télomérase dans le cancer du sein



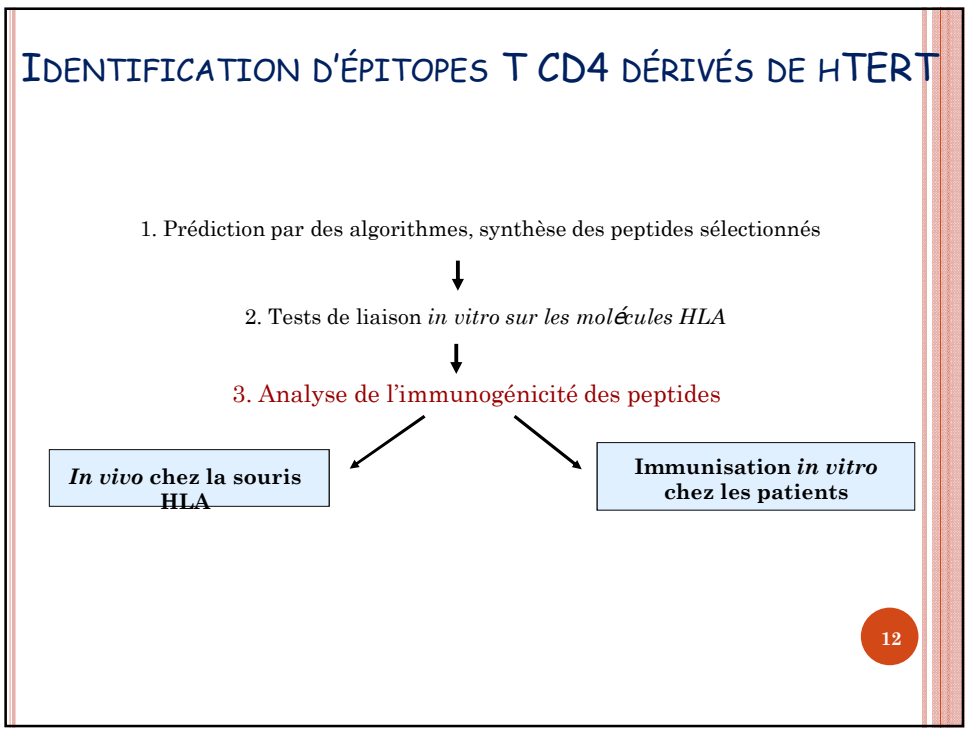
Association between T cell immune responses and overall survival as determined by landmark statistical analyses for hTERT I540 peptide (A) or CMV N495 peptide (B)

Domchek, S. M. et al. Cancer Res 2007

10



11



12

Liaison de peptides TERT à plusieurs allèles HLA-DR

hTERT Peptides	DR1									
	DR1	DR3	DR4	DR7	1	DR13	DR15	DRB3	DRB4	DRB5
TERT ₁	3	0,4	50	3	25	1	4	30	4	1
TERT ₂	0,2	14	112	1	4	31	8	154	229	1
TERT ₃	0,1	173	2	2	0,2	134	0,2	53	500	0,3
TERT ₄	0,3	745	34	8	0,3	1 336	3	154	500	0,5

Fréquence génétique de différents allèles HLA-DR dans la population Caucasienne :

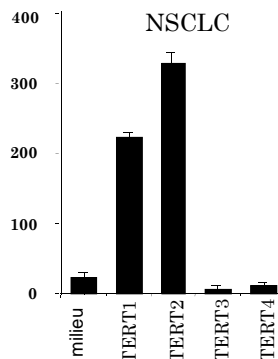
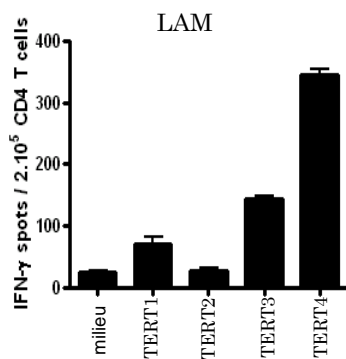
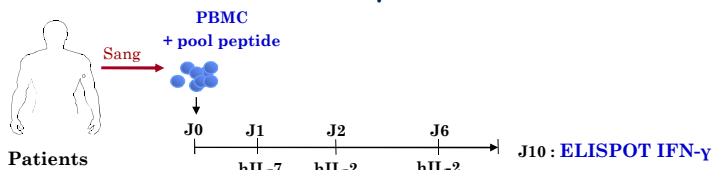
DR1 = 8-10 %
 DR3 = 10 %
 DR4 = 7 %
 DR7 = 13 %

DR11 = 6 %
 DR13 = 6 %
 DR15 = 9 %

Peptides TERT DR couvrent
 > 85% de la pop. caucasienne

13

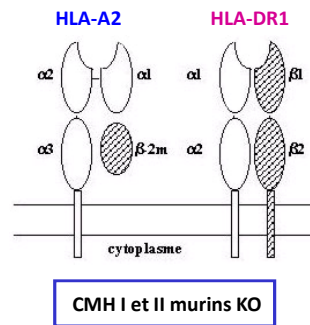
Les peptides TERT stimulent des CD4 Th1 chez les patients



14

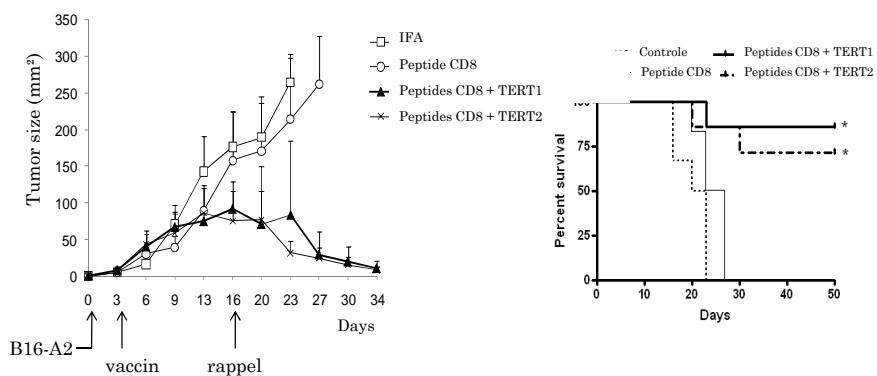
Intérêt thérapeutique des peptides

Souris humanisées A2/DR1



15

Les peptides CD4 TERT conditionnent l'efficacité des vaccins thérapeutiques dans le modèle B16



16

Conclusions/Perspective

- Nous avons identifiés des peptides issus de la télomérase pouvant activés des lymphocytes T CD4 TH1 chez les patients.
- Ces peptides ont un fort potentiel thérapeutique chez souris exprimant les HLA humain.

Le développement d'un essai clinique permettra de valider le potentiel de ces peptides dans une approche thérapeutique chez l'homme.

Ligue contre le cancer soutient ce projet depuis 2009

L'université de Franche-Comté soutient ce projet via un BQR (2011)

Développement d'un partenariat avec Invectys pour l'optimisation d'un vaccin ciblant télomérase dans des essais de phase I/II

17

Remerciements

UMR 645 Besançon

O Adotevi
M Dosset
C Borg
PS Rohrllich

INSERM U970 /Paris

E Tartour
E Fabre
E Levionnois

CHU Besançon

C Borg
X Pivot
O Adotevi
V Westeel
A Thierry Vuillemin
E Daguindau

CEA-Saclay

B Maillère



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - BOURGOGNE - FRANCHE-COMTÉ



18