

Induire une réponse immunitaire contre la tumeur grâce à l'utilisation d'antigènes tumoraux dérivés de rétrovirus endogènes humains (HERVs) : une avancée dans la recherche de nouvelles cibles pour élargir le bénéfice des approches d'immunothérapie en cancérologie

Paris, le 27 janvier 2022 - ErVaccine Technologies, une société de biotechnologie de stade préclinique, annonce aujourd'hui la publication d'un nouvel article dans la revue *Science Advances* démontrant l'intérêt d'utiliser des antigènes dérivés de rétrovirus endogènes humains (HERV) spécifiquement surexprimés par des cellules tumorales comme cibles pour de nouvelles approches d'immunothérapie.

A partir d'une méthode originale allant de l'analyse bioinformatique à la validation protéomique, ErVaccine Technologies développe des vaccins thérapeutiques de nouvelle génération et des immunothérapies cellulaires ciblant des antigènes tumoraux dits «non conventionnels», comme ceux dérivés de rétrovirus endogènes (*human endogenous retroviruses* ou HERVs). Ces antigènes sont partagés par différents types de tumeurs. Leur utilisation permettrait d'apporter une solution thérapeutique pour un plus grand nombre de patients.

Cette publication scientifique intitulée '*Identification of shared tumor epitopes from endogenous retroviruses inducing high avidity cytotoxic T cells for cancer immunotherapy*' présente des résultats qui permettent d'envisager le cancer du sein de type triple négatif comme une première indication, puis de viser d'autres pathologies comme le cancer de l'ovaire, les sarcomes, le glioblastome et la leucémie aiguë myéloblastique comme indications suivantes. L'analyse protéomique a été menée en collaboration avec la société [Complete Omics](#).

*« Nous avons pu montrer que les cellules tumorales, non seulement expriment certains rétrovirus endogènes de manière anormale, mais en plus présentent à leur surface des fragments antigéniques ou « épitopes » de nature virale issus de ces séquences. Ces épitopes sont capables d'induire des lymphocytes T spécifiques qui vont reconnaître et tuer les cellules tumorales exprimant ces rétrovirus endogènes. Nous allons donc exploiter, sur un plan thérapeutique, le fait que les cellules tumorales se mettent à exprimer des fragments viraux, fossiles d'infections ancestrales, parce qu'elles ont perdu des mécanismes de régulation du génome. Les épitopes que nous avons identifiés pourront être utilisés dans le cadre d'une vaccination thérapeutique pour induire chez le patient une réponse immunitaire contre la tumeur. Nous allons également pouvoir modifier directement des cellules T pour les rediriger contre la tumeur en leur faisant exprimer un récepteur reconnaissant l'un de ces épitopes. **Ceci ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement de cancers répondant insuffisamment aux immunothérapies actuelles, comme les cancers du sein et de l'ovaire, les sarcomes ou certaines leucémies** », expose le Professeur Stéphane Depil.*

Environ 8% du génome humain est constitué de séquences d'origine rétrovirale, ou HERVs. Ces séquences résultent de l'intégration d'anciens rétrovirus dans les cellules germinales des primates et de leurs ancêtres au cours des 100 derniers millions d'années. Les rétrovirus endogènes humains (HERVs) sont maintenus silencieux dans les cellules normales, mais peuvent être exprimés de manière aberrante par les cellules tumorales. En raison de leur ressemblance avec des fragments protéiques

viraux reconnus comme étrangers par le système immunitaire, **les antigènes dérivés des HERVs sont des cibles de choix, partagés par différentes tumeurs, pour le développement de nouveaux vaccins contre le cancer ou de thérapies basées sur les cellules T**, en particulier dans les tumeurs répondant mal aux approches d'immunothérapie actuelle de type inhibiteurs de point de contrôle (anti-PD1/-PD-L1).

ErVaccine Technologies a développé une nouvelle approche bioinformatique pour identifier des épitopes (fragments d'antigènes présentés aux cellules T par les molécules du système HLA*) dérivés de HERVs associés au cancer dans les tumeurs solides et présents chez un grand nombre de patients.

Six candidats parmi les épitopes HLA-A2* présents chez un grand nombre de patients ont été sélectionnés pour une évaluation immunologique approfondie.

Des tests *in vitro* ont confirmé l'immunogénicité de ces épitopes, qui ont induit des clones T CD8+ de forte avidité. Ces cellules T reconnaissent et tuent spécifiquement les cellules tumorales HLA-A2+ présentant des épitopes HERV sur les molécules HLA. De plus, des cellules T CD8+ spécifiques de ces épitopes ont été identifiées parmi les lymphocytes infiltrant les tumeurs de patientes atteintes d'un cancer du sein HLA-A2+. Enfin, il a été montré que les cellules T spécifiques des HERVs détruisent des cellules tumorales primaires en culture 3D (organoïdes), générées à partir de tumeurs de patientes présentant un cancer du sein de type triple négatif.

- **Ces épitopes de type viral présentent un intérêt majeur pour le développement de vaccins contre le cancer ou de thérapies cellulaires basées sur les cellules T**, en particulier dans le cas des nombreuses tumeurs présentant une charge mutationnelle faible et répondant mal aux anti-PD-1/-L1.
- **Ces résultats montrent que les cibles dérivées des HERVs constituent une classe d'antigènes tumoraux "de type viral" partagés par des sous-types de tumeurs spécifiques.**
- En outre, la caractérisation des récepteurs T (TCR) spécifiques de ces épitopes dérivés de HERV pourrait également conduire au développement d'une immunothérapie cellulaire basée sur des cellules T « ingénierées » pour exprimer le TCR d'intérêt. Ces cellules T modifiées seraient ainsi redirigées spécifiquement vers la tumeur.

*les antigènes des leucocytes humains (en abrégé, HLA, de l'anglais *human leukocyte antigen*) sont le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ce sont des molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire

A propos de ErVaccine Technologies

ErVaccine Technologies est une société de biotechnologie de stade préclinique, fondée en octobre 2019 par le Professeur Stéphane Depil, onco-hématologue et chercheur au CLB, possédant plus de 15 ans d'expérience dans le développement pharmaceutique en oncologie. ErVaccine est un spin off du Centre Léon Bérard (CLB)/Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), spécialisée dans le développement de vaccins thérapeutiques de nouvelle génération, et d'immunothérapies cellulaires à base de lymphocytes T modifiés, ciblant de nouvelles familles d'antigènes tumoraux dits « non conventionnels » comme ceux dérivés de rétrovirus endogènes. ErVaccine Technologies détermine les épitopes tumoraux communément partagés entre les patients en se basant sur de nouveaux algorithmes bioinformatiques permettant d'identifier des épitopes candidats qui sont ensuite validés par des approches de protéomique et des tests immunologiques. La première indication visée est le cancer du sein de type triple négatif, avec des résultats générés dans le cancer de l'ovaire, les sarcomes et la leucémie aiguë myéloblastique. La société est intégrée au sein d'un centre de cancérologie de pointe @Cancer Research Center of Lyon (CRCL)/Centre Léon Bérard, avec une équipe d'experts de haut niveau.

<https://www.ervaccinetechnologies.com/>

Contact Presse

Rose Piquante Consulting

Sophie Baumont

+ 33 (0)6 27 74 74 49