

Compréhension des mécanismes des résistances aux thérapies ciblées
ou à l'immunothérapie pour le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques

PROJET

Cancer ovarien séreux de haut grade : Compréhension des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie pour le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques

PORTEUR DU PROJET :

Giulia Vanoni, chercheuse post-doctorante
Institut Curie, Paris



● CONTEXTE

3 sur 4 femmes atteintes d'un cancer ovarien séreux de haut grade (HGSOC), le plus fréquent des cancers ovariens et le plus agressif des cancers féminins, rechutent après les traitements de 1^{ère} ligne (cytoréduction chirurgicale suivie d'une chimiothérapie à base de platine/taxane en combinaison ou non avec Bevacizumab, un antiangiogénique et à des inhibiteurs PARP). De plus, seulement 10% des patientes répondent aux approches immunothérapeutiques, basées sur les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire anti-PD-1 ou anti-PDL-1. Résultat : le taux de survie à 5 ans atteint à peine 50%.

● ENJEU

Les HGSOC sont souvent associés à une infiltration lymphocytaire abondante (TILs), une surexpression tumorale du ligand PD-L1 et une charge mutationnelle élevée, autant d'éléments suggérant une sensibilité aux traitements d'immunothérapie. Bien que prometteuse, cette approche s'avère étonnamment peu efficace. Il est urgent d'en comprendre les facteurs de résistance, y compris ceux qui découlent de l'adaptation du microenvironnement tumoral (TME), afin d'élaborer des modalités plus efficaces et d'améliorer le pronostic des patientes.

● VOIE DE RECHERCHE

Des données préliminaires de travaux réalisés par l'équipe de Giulia Vanoni* ont mis en évidence la coexistence de plusieurs sous-populations de cellules myéloïdes (macrophages, monocytes, cellules dendritiques), ainsi que la présence de monocytes de macrophages « activés », caractérisés par l'expression des gènes de l'interféron gamma (IFN γ), dans le microenvironnement tumoral. Les chercheurs veulent à présent comprendre les mécanismes impliquant les cellules endothéliales et les cellules myéloïdes dans l'infiltration des lymphocytes T dans le lit tumoral, pour prédire la résistance au traitement, stratifier correctement les patients et identifier des approches thérapeutiques complémentaires.

● LE PROJET

La collecte d'échantillons (tumeurs non traitées et tissus ovariens sains), à des fins de séquençage de l'ARN de cellule unique, servira à mesurer le niveau d'expression des gènes des cellules myéloïdes et endothéliales (profilage transcriptomique), et à identifier les interactions-clés entre ces cellules, ainsi que les voies de modulation de la réponse immunitaire mises en place. Une analyse approfondie par cytométrie en flux ultraparamétrique réalisée sur des biopsies précisera le phénotype des cellules myéloïdes et endothéliales infiltrant la tumeur. Enfin, l'équipe confirmera leur localisation et leur co-expression grâce à la cytométrie de masse par imagerie, puis validera leur intérêt comme biomarqueurs prédictifs de réponse et résistance dans une cohorte de patientes atteintes d'un HGSOC.

● PERSPECTIVES

En décryptant les mécanismes impliqués dans la résistance des tumeurs ovariennes séreuses de haut grade à l'immunothérapie, ce projet va permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer la prise en charge des patientes. La méthode originale utilisée dans ce contexte pourra, en outre, être facilement appliquée à d'autres traitements et à d'autres types de tumeurs.

* Dr. Emanuela Romano, MD PhD Directrice Médicale, Centre d'Immunothérapie des Cancers
Dr. Eleonora Timperi, PhD Chercheuse post-doctorante