

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

PROJET

# Comprendre les mécanismes de résistance au traitement chimiothérapique dans les ostéosarcomes de haut grade pédiatriques impliquant l'environnement immunitaire macrophagique et sa modulation hypoxique



PORTEUR DU PROJET :

**Professeur Anne Gomez, pathologiste**  
Institut universitaire du cancer de Toulouse

## ● CONTEXTE

Le traitement des ostéosarcomes reste inchangé depuis des décennies : chirurgie + chimiothérapie. Il permet une survie globale à 5 ans d'à peine 70%, qui chute à 25% en cas de métastases ou chez les mauvais répondeurs. Parmi les mécanismes potentiellement en cause dans cette résistance, le microenvironnement tumoral responsable d'une hypoxie à l'intérieur de la tumeur et d'une immunosuppression.

## ● ENJEU

Décrypter les mécanismes de chimiorésistance impliquant les interactions entre les cellules tumorales et les cellules du microenvironnement immunitaire permettra de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées de l'ostéosarcome, et, in fine, d'améliorer la prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de ce cancer des os.

## ● VOIE DE RECHERCHE

Des travaux réalisés sur des biopsies d'ostéosarcomes ont permis de démontrer que :

- L'existence d'un déséquilibre entre les macrophages et les ostéoclastes (les cellules immunitaires du microenvironnement osseux), participe au caractère agressif de l'ostéosarcome ;
- La distribution spatiale de ces cellules au sein de la tumeur peut bloquer l'accessibilité de la chimiothérapie ;
- Une hypoxie (manque d'oxygène) tumorale est associée à une résistance aux traitements.

Des résultats confirmés dans des cohortes de patients, lesquelles ont permis d'identifier des marqueurs de pronostic des traitements et de créer des modèles d'ostéosarcomes qui serviront à l'équipe d'Anne Gomez pour mieux comprendre l'interaction des cellules immunitaires du microenvironnement osseux avec le métabolisme des cellules cancéreuses dans la résistance au traitement de l'ostéosarcome.

## ● LE PROJET

- Identification de nouveaux biomarqueurs à partir d'échantillons d'ostéosarcome de patients mauvais répondeurs et chimiorésistants ;
- Séquençage de l'ARN tumoral sur 45 échantillons et analyse du taux de métabolites à l'intérieur de la tumeur, au niveau des zones de résistance, afin d'identifier les voies de signalisation impliquées dans la chimiorésistance (voies immuno-hypoxiques) ;
- Analyse cellulaire visant à cartographier l'hétérogénéité des zones de chimiorésistance intratumorale ;
- Validation des résultats dans des modèles précliniques et sur des patients mauvais répondeurs.

## ● PERSPECTIVES

Le projet visant à améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'ostéosarcome, la perspective clinique sera de créer des outils permettant de prédire la réponse individuelle aux traitements afin de les adapter à chacun, et d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Les résultats devraient faire l'objet d'une importante communication.