

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

PROJET

Cibler un nouveau réseau oncogénique impliqué dans la résistance thérapeutique des lymphomes B



PORTEUR DU PROJET :

Anouk Emadali, PhD, HDR*, Chef de projet Recherche CHUGA,

Pôle Recherche et Innovation, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

Equipe Epigénétique Translationnelle, Institut pour l'Avancée des Biosciences,

UMR INSERM U1038 / CNRS 5309 / Université Grenoble Alpes

● CONTEXTE

Le lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL), un cancer sanguin agressif et multiforme, est actuellement traité par une immunothérapie basée sur un anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab) combiné avec une polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prédnisone). Bien que cette immunochimiothérapie R-CHOP soit efficace dans près de 2/3 des cas, 30 à 40 % des patients y sont réfractaires ou rechutent, sans que l'on sache identifier les cas les plus à risque. Les secondes lignes de traitement actuellement disponibles restent peu efficaces ou associées à de fortes toxicités et des coûts importants, rendant le pronostic des patients non répondeurs très défavorable.

● ENJEU

Les DLBCL représente la forme la plus commune des lymphomes non-Hodgkiniens avec plus de 5000 nouveaux cas par an en France et une incidence en progression. Découvrir des marqueurs prédictifs de la réponse à l'immunochimiothérapie R-CHOP et de nouvelles cibles thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des patients non-répondeurs est donc un enjeu clinique important.

● VOIE DE RECHERCHE

L'équipe d'Anouk Emadali** a précédemment montré que la protéine CYCLON est associée à la progression du DLBCL et à la résistance à l'immunothérapie anti-CD20. La protéine, absente des cellules lymphoïdes normales, peut être activée et présenter différentes localisations dans les cellules de lymphomes. Cependant, seule sa forme extra-nucléolaire est spécifiquement associée à un pronostic défavorable et représente un puissant facteur prédictif des cas de DLBCL réfractaires au R-CHOP. La localisation de CYCLON serait un biomarqueur permettant d'identifier les patients à haut risque.

● LE PROJET

Il poursuit 3 objectifs :

- Explorer les partenaires moléculaires qui pourraient contrôler la localisation de CYCLON dans les cellules tumorales pour mieux comprendre son rôle dans le cancer et la résistance thérapeutique ;
- Évaluer l'impact de CYCLON sur la structure, la dynamique et la fonction nucléolaires en lien avec la prolifération cellulaire et la réponse au traitement dans l'objectif d'identifier des cibles thérapeutiques actionnables en aval ;
- Confirmer le potentiel de CYCLON comme facteur prédictif dans les DLBCL et effectuer une validation préclinique et clinique d'autres facteurs prédictifs ou cibles thérapeutiques associées sur des lignées cellulaires et des modèles animaux.

● PERSPECTIVES

Ce projet devrait donc avoir à la fois un impact sur la recherche fondamentale en permettant de caractériser un nouveau mécanisme impliqué dans la progression et la résistance thérapeutique des lymphomes, mais également clinique en contribuant à l'identification de nouveaux marqueurs permettant d'identifier les patients non-répondeurs au R-CHOP et de proposer de nouvelles combinaisons thérapeutiques basées sur le repositionnement des médicaments pour les patients à haut risque.

* Habilitation à Diriger des Recherches

** Dr Sylvain Carras, MD/PhD, PHU hématologie, CHU Grenoble Alpes

Dr Rémy Gressin, MD, PH hématologie, CHU Grenoble Alpes

Andrea Garcia Sandoval, étudiante en thèse, Université Grenoble Alpes

Sieme Hamaidia, technicienne de recherche, CHU Grenoble Alpes

FONDS AMGEN FRANCE POUR LA SCIENCE ET L'HUMAIN

Fonds de dotation, SIRET 901 991 992 00024, 25 quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie