

PROJET 5

Conserver la tumeur primaire pour lutter contre les métastases



Évaluation d'une signature immunitaire pouvant prédire le devenir des métastases hépatiques dans le cancer colorectal

PORTEUR DU PROJET

Dr Christel Devaud

INSERM U1037 - Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, Institut Claudius Regaud

CONTEXTE

Le cancer colorectal (CCR) est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde. Environ 25 % des patients sont diagnostiqués à un stade avancé comprenant déjà des métastases à distance et 25 % supplémentaires finiront par en développer, avec pour principale localisation le foie dans tous les cas de figure¹.

Le traitement usuel implique la résection des tumeurs primaires du côlon et une chimiothérapie, toutefois l'efficacité thérapeutique contre les métastases, rarement résécables, reste faible avec seulement 13,5% des patients survivant à 5 ans².

ENJEU

Une amélioration de la gestion des métastases représente donc un défi essentiel pour l'amélioration de la prise en charge du CCR. Une approche innovante consiste à conserver la tumeur primitive du côlon pendant la chimiothérapie. L'intérêt ? Le microenvironnement de certaines tumeurs serait susceptible de produire des substances capables d'agir contre les métastases à distance, en particulier au niveau hépatique.

Le bénéfice du maintien de la tumeur primaire en vue d'améliorer l'action anti-métastatique du traitement n'a cependant pas encore été évalué et demande de plus amples travaux.

VOIE DE RECHERCHE

L'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain a démontré que les tumeurs situées au niveau du côlon génèrent spontanément deux types de polarisation : pro ou antitumorale. Elle a également observé que la polarisation « antitumorale » freine le développement des métastases hépatiques à distance.

Des analyses poussées ont de surcroît permis de distinguer une signature immunitaire dans les métastases hépatiques, corrélée à la polarisation de la tumeur primaire. Traduite en « score ME » (score du microenvironnement), cette signature pourrait prédire l'intérêt à conserver la tumeur primaire durant la chimiothérapie.

LE PROJET

Le projet en cours s'appuiera sur des analyses transcriptomiques pour préciser le score ME, ainsi que sa pertinence pour prédire la réponse ou la résistance à l'immunothérapie. Ses principaux objectifs sont :

1. Définir les composants immunitaires clés permettant de déterminer le score ME intra-tumoral.
2. Caractériser les composants cellulaires d'une signature périphérique reflétant le score ME et donc l'effet antimétastatique des tumeurs du côlon.
3. Évaluer l'efficacité théorique des immunothérapies dans la modulation de la polarisation immunitaire tumorale des tumeurs coliques.
4. Valider le score ME en clinique.

PERSPECTIVES

Les résultats pourraient conduire à l'identification de biomarqueurs de réponse à certaines molécules d'immunothérapies, ainsi qu'à la conception d'immunothérapies combinées capables d'augmenter le nombre de répondeurs. Un concept novateur basé sur un changement de paradigme consistant à générer un effet antimétastatique systémique grâce à la conservation de la tumeur primaire.

1. B.K. Edwards et al., Cancer. 116, 544–573 (2010).

2. J. Ferlay et al., Int. J. Cancer. 136, E359-386 (2015).