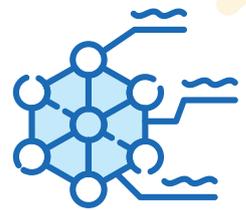


Compréhension des mécanismes des résistances aux thérapies ciblées
ou à l'immunothérapie pour le développement de nouvelles combinaisons thérapeutiques

PROJET

Comprendre la pathogenèse et la résistance thérapeutique des lymphomes anaplasiques à grandes cellules pédiatriques associés à la tyrosine kinase oncogénique ALK



PORTEUR DU PROJET :

Docteur Fabienne Meggetto, directrice de recherche CNRS
Centre de Recherches en Cancérologie, Toulouse

● CONTEXTE

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est un lymphome T agressif, essentiellement pédiatrique. Il représente 15 % des lymphomes non-Hodgkiniens chez l'enfant et le jeune adulte. La plupart expriment les protéines de fusion ALK (LAGC ALK+) et répondent à la chimiothérapie, mais 30% des cas rechutent, ce qui est de mauvais pronostic (28 % de survie en cas de rechute précoce, 68 % en cas de rechute tardive).

● ENJEU

Jusqu'à présent, les rechutes sont diagnostiquées relativement tard, principalement par l'imagerie et l'examen clinique. Découvrir des marqueurs facilement détectables dans le sang pourrait contribuer à combler cette lacune. En outre, comprendre les origines de la résistance aux thérapies permettrait d'améliorer le traitement et le pronostic des patients à risque de rechute, et plus particulièrement de rechute précoce pour lesquels il n'existe actuellement aucun traitement efficace, en ouvrant la voie à de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

● VOIE DE RECHERCHE

Plusieurs marqueurs de mauvais pronostic ont été identifiés chez les enfants LAGC ALK+ et sont utilisés en routine. C'est le cas des produits de transcription NPM1-ALK. Chez l'adulte, ils sont en cours d'évaluation. La découverte de nouveaux marqueurs de résistance et de rechute est, par conséquent, un enjeu capital. L'équipe de Fabienne Meggetto et d'autres ont lié les microARN (miRNA) et les ARN longs non codants à la résistance thérapeutique des LAGC ALK+. Mais d'autres types d'ARN non codants pourraient directement influencer la biologie de ces cancers et contribuer à la chimiorésistance. C'est notamment le cas de trois ARN circulaires (ARNcirc) dérivés d'un gène qui fait partie de la signature génétique des patients en rechute, et de deux ARN circulaires issus de la fusion NPM1-ALK (f-circ), potentiellement détectables dans le sang des patients LAGC ALK+.

● LE PROJET

Son principal objectif est de déterminer si les ARNcirc peuvent être utilisés comme biomarqueurs plasmatiques prédictifs et/ou pronostiques de la résistance et/ou de la rechute des patients LAGC ALK+ à la chimiothérapie, et s'ils peuvent servir de cibles thérapeutiques pour de nouvelles approches. Pour y parvenir, les chercheurs vont, dans un premier temps, identifier une dizaine d'ARNcirc candidats associés à la résistance dans des échantillons de tissus obtenus lors du diagnostic et au moment de la rechute, qu'ils compareront à des échantillons de tissu sain. Ils seront ensuite séquencés, évalués in vitro puis testés in vivo. Une étude approfondie sera menée sur les ARNcirc candidats ayant l'effet le plus marqué sur la chimiorésistance, afin de déterminer leur valeur comme cibles thérapeutiques, puis leur capacité prédictive et pronostique sera évaluée sur des biopsies liquides.

● PERSPECTIVES

L'identification de biomarqueurs prédictifs associés aux maladies à haut risque de rechutes précoces pourrait donner lieu à un dépistage de routine par simple prise de sang et apporter de nouvelles cibles médicamenteuses.