

PROJET

IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER DU SEIN

Évaluer l'efficacité anti-tumorale de l'Anticorps anti-ICOSLG dans le cancer du sein triple-négatif chez la souris humanisée



PORTEUR DU PROJET :

Docteur Gilles Marodon, chargé de recherche hors classe INSERM
CIMI-PARIS, Faculté de Médecine, Sorbonne Université/INSERM/CNRS, PARIS, France

● CONTEXTE

L'immunothérapie du cancer du sein par inhibition de points de contrôles de la réponse immunitaire contre la tumeur n'est efficace que dans un nombre limité de patientes, et particulièrement pour ceux classés comme triple-négatifs (TN), les plus agressifs. Trouver de nouveaux points de contrôle de la réponse immunitaire constitue, par conséquent, un enjeu majeur. Des résultats de l'équipe et de la littérature scientifique ont récemment permis d'identifier le ligand d'ICOS (ICOSLG - protéine qui se lie au récepteur) comme point de contrôle de la réponse immunitaire dans le cancer du sein TN.

● ENJEU

Le but du projet est d'évaluer la capacité de l'Anticorps anti-ICOSLG, un anticorps spécifique d'ICOSLG, à infléchir la croissance d'une tumeur TN chez des souris humanisées – autrement dit des souris reconstituées avec un système immunitaire humain et portant une tumeur mammaire humaine. Pour cela, il importe de déterminer avec précision le rôle d'ICOSLG exprimé à la surface des tumeurs sur l'expansion des lymphocytes T régulateurs et sur la croissance tumorale.

● VOIE DE RECHERCHE

Des études ont montré que la molécule ICOS était fortement exprimée par les lymphocytes Treg dans les tumeurs des femmes atteintes d'un cancer du sein et que le niveau d'expression d'ICOSLG à la surface des tumeurs mammaires était prédictif du pronostic clinique des patientes. De plus, les résultats de l'équipe montrent qu'abolir l'expression d'ICOSLG dans la tumeur TN permet au système immunitaire de souris humanisées de mieux contrôler sa croissance. L'hypothèse est donc que l'expression d'ICOSLG par la tumeur pourrait promouvoir préférentiellement les lymphocytes Treg et constituer un frein à la réponse immunitaire. L'équipe du Dr Gilles Marodon propose de la vérifier sur des souris humanisées en utilisant l'Anticorps anti-ICOSLG pour bloquer l'interaction entre ICOS et son ligand.

● LE PROJET

Les chercheurs vont, dans un premier temps, s'assurer de l'absence d'effet de l'Anticorps anti-ICOSLG sur des tumeurs TN dans des souris dénuées de système immunitaire. Ils utiliseront ensuite des souris humanisées qu'ils traiteront par chimiothérapie, avant de les séparer en deux groupes : l'un recevra de l'Anticorps anti-ICOSLG 2 fois par semaine pendant 3 semaines, l'autre un anticorps isotypique servant de contrôle. Le suivi portera sur le poids, l'état général et l'évolution de la taille de la tumeur. Les résultats seront comparés à ceux d'une précédente expérience menée sur des souris humanisées mais dont l'absence d'ICOSLG avait été obtenue par suppression de son gène. Le but : comparer les mécanismes impliqués dans les deux modèles de blocage d'ICOSLG.

● PERSPECTIVES

Combinés aux résultats obtenus précédemment et révélant le rôle d'ICOSLG comme nouveau point de contrôle de la réponse immunitaire, les résultats permettront de proposer ce ligand comme nouvelle cible pour l'immunothérapie du cancer du sein métastatique triple négatif, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les patientes ne répondant pas aux traitements actuels. Les travaux devront être poursuivis pour déterminer si l'Anticorps anti-ICOSLG pourrait agir sur d'autres types cellulaires exprimant ICOSLG, et lier ainsi l'expression du ligand à l'effet thérapeutique de ce médicament.