

De la médecine de précision
à l'optimisation du parcours de soins
pour une expérience patient améliorée

Thématique 1 Onco-hématologie

PROJET

Rôle des rétrovirus endogènes et du microbiome intratumoral dans la réponse aux combinaisons de chimio-immunothérapie sur 2 cohortes prospectives



PORTEUR DU PROJET :

Pr François Ghiringhelli

Directeur de l'UMR INSERM 1231,
directeur de l'unité de recherche et innovation en
immunothérapie et étude de phase précoce (RI2P)



CONTEXTE

Seule la moitié des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sans mutations géniques répond à la chimio-immunothérapie – traitement standard de première ligne associant une chimiothérapie à des médicaments ciblant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI).

Or, des travaux ont montré que l'efficacité de ce traitement était augmentée par l'expression de certains rétrovirus endogènes (ERV) normalement inactifs, ainsi que par un certain type de microbiote présent à l'intérieur des cellules cancéreuses et immunitaires.

ENJEU

L'enjeu de cette étude est de confirmer que l'expression de l'ARN de certains rétrovirus endogènes ainsi que celle du microbiome intratumoral (correspondant aux gènes des microorganismes composant le microbiote) sont associées à la réponse à la chimio-immunothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules.

VOIE DE RECHERCHE

L'équipe du Pr François Ghiringhelli travaillera à partir des données de 349 patients atteints d'un CBNPC traité par chimio-immunothérapie et inclus dans 3 cohortes ; deux d'entre elles seront regroupées pour servir de cohorte d'entraînement, et la dernière sera utilisée pour validation afin de prédire la réponse à la chimio-immunothérapie.

Les chercheurs procéderont au séquençage ARN des tumeurs et à l'analyse des infiltrats immunitaires de chacune d'entre elles afin de :

- Caractériser l'expression des séquences ERV (expression continue ou discontinue, niveau d'expression bas ou élevé) ;
- Déterminer la quantité et la nature des microorganismes composant le microbiote intratumoral ;
- Déterminer la quantité et la nature des cellules immunitaires ayant infiltré les tumeurs ;
- Calculer la survie sans progression (SSP) à 12 mois et la survie global (SG) à 24 mois, puis de comparer la valeur pronostique des nouveaux biomarqueurs à celle des biomarqueurs classiques et des signatures transcriptomiques.

LE PROJET

Le projet vise à confirmer que l'expression de rétrovirus endogènes et de bactéries intratumorales constitue des biomarqueurs d'efficacité de la chimio-immunothérapie chez les personnes atteintes d'un CBNPC, en les comparant à des biomarqueurs existants.

PERSPECTIVES

En identifiant les patients susceptibles de tirer profit de la chimio-immunothérapie, le projet permettra d'orienter le choix du traitement et de proposer des alternatives thérapeutiques aux patients résistants, tels que des médicaments contrôlant l'expression des ERV, des antibiotiques ou des bactéries qui feraient défaut.