

PROJET 1

Optimiser l'immunothérapie via l'identité cellulaire épigénétique



Établir un pipeline clinique pour identifier les épigénotypes de cellules T et de tumeurs associés au cancer et leur réponse à l'immunothérapie

PORTEUR DU PROJET

Hector Hernandez-Vargas

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Centre Léon Bérard

CONTEXTE

Les immunothérapies anticancéreuses (inhibition des points de contrôle immunitaire, thérapie par cellules CAR-T...) sont des approches innovantes qui reposent sur une compréhension toujours plus fine des processus mis en place par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire. Si elles présentent déjà des résultats dans certains types de cancer tels que le mélanome et les lymphomes, deux grands défis globaux demeurent : identifier les patients susceptibles de répondre à ce type de traitements et optimiser la réponse.

ENJEU

Les anti-PD1, anti-PD-L1 et anti-CTLA4 sont les premières classes d'immunothérapies commercialisées, mais d'autres molécules prometteuses sont en cours d'étude. Parmi elles : le *Transforming Growth Factor* bêta (TGF- β), une cytokine immunorégulatrice dont l'efficacité laisse entrevoir de nouvelles options thérapeutiques. Un des enjeux majeurs de la poursuite du développement du TGF- β consiste à déterminer au plus vite le profil des patients répondeurs et anticiper les toxicités potentielles pour préciser son utilisation. Un impératif qui nécessite de décrypter les mécanismes d'action en jeu.

VOIE DE RECHERCHE

L'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain a dans ce contexte identifié un sous-ensemble de cellules T « pro-cancer colorectal » (les cellules ex-Th17-Th1), dont la multiplication est d'autant plus importante que les concentrations de TGF- β sont faibles.

Les chercheurs ont établi en parallèle une méthodologie pour repérer les cellules ex-Th17-Th1 grâce à des signatures spécifiques de leur ADN, de façon à réaliser un profilage épigénétique¹ des cellules immunitaires et tumorales des patients.

LE PROJET

Cœur du projet, la mise en pratique du profilage épigénétique va être réalisée grâce aux nouvelles technologies de séquençage et d'analyse. Ses principaux objectifs sont :

- optimiser l'identification des principaux types de cellules T dans un échantillon de sang standard ;
- identifier spécifiquement le sous-type cellulaire pathogène ex-Th17-Th1 ;
- standardiser l'utilisation d'échantillons d'ADN extra-cellulaire pour le profilage des cellules tumorales ;
- étudier l'association entre les proportions des différents types de cellules T et la réponse aux traitements.

À la clé : la possibilité de réaliser un « épi-portrait immunitaire », basé sur les informations épigénétiques contenues dans un échantillon de sang de routine d'un patient atteint de cancer, de façon à préciser la réponse et les effets secondaires attendus de la nouvelle génération d'immunothérapies qui ciblera le TGF- β .

PERSPECTIVES

Le projet posera les bases d'un pipeline de médicaments pouvant être intégrés à la pratique clinique de routine. En profilant les compartiments tumoraux et immunitaires, les praticiens obtiendront de surcroît une meilleure vue de l'immunogénicité spécifique de chaque patient, pour mieux orienter les décisions cliniques et, en particulier, le choix de l'immunothérapie.

1. L'épigénétique s'intéresse aux mécanismes modifiant l'expression des gènes sans en changer la séquence nucléotidique.