

PROJET 7

Gérer le stress cellulaire pour mieux traiter le cancer du poumon



Rôle de la voie MAPK et de la fission mitochondriale dans la résistance à la chimio-immunothérapie du cancer du poumon

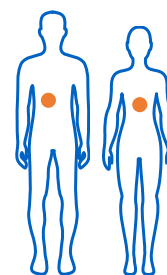
PORTEUR DU PROJET

Pr François Ghiringhelli, Professeur d'oncologie médicale

Centre Georges-François Leclerc, Dijon (Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif - ESPIC)

CONTEXTE

En France, le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer chez l'homme et la deuxième chez la femme (respectivement 22 800 et 10 400 décès annuels¹). Les formes avancées, de mauvais pronostic, ont toutefois connu une révolution avec l'arrivée des immunothérapies (anticorps anti-PD1 et anti-PDL1, notamment), capables d'améliorer l'activité des cellules du système immunitaire du patient.



ENJEU

Les immunothérapies sont classiquement combinées à une chimiothérapie, pour maximiser les chances de rémission. Mais, si l'efficacité de l'association chimio-immunothérapeutique s'observe chez 50 % des patients, elle se révèle inefficace pour les autres. Ces derniers présentent généralement des tumeurs dites « froides », imperméables aux mécanismes immunitaires reposant sur le recrutement local de lymphocytes T.

VOIE DE RECHERCHE

L'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain a conduit des travaux mettant en lumière une probable implication du stress mitochondrial dans la résistance tumorale. Leur hypothèse : la chimio-immunothérapie endommage les mitochondries* des cellules cancéreuses, mais déclenche également un phénomène de « nettoyage », via la voie de signalisation MAPK. Ce nettoyage bloque le recrutement local de lymphocytes T, qui aurait été stimulé par l'accumulation de produits issue du stress mitochondrial. Ce nettoyage rend inutile le recrutement local de lymphocytes T, qui aurait été stimulé par l'accumulation de résidus. Inhiber la voie MAPK représente par conséquent un moyen de bloquer le nettoyage pour « forcer » l'activation du système immunitaire.

LE PROJET

Le projet du Centre Georges-François Leclerc vise à confirmer l'hypothèse émise. Il sera mené sur des lignées cellulaires de souris et consistera à préciser l'impact du stress mitochondrial sur la résistance aux traitements. Viendra ensuite une étape de validation du ciblage de la voie MAPK pour transformer des tumeurs froides en tumeurs chaudes.

Les résultats pourront prouver que l'inhibition de la voie MAPK constitue un nouvel outil de lutte contre le stress mitochondrial et sa capacité à induire un échappement immunitaire tumoral.

PERSPECTIVES

Les informations issues du programme favoriseront la mise en place d'essais cliniques visant à évaluer la capacité de certaines immunothérapies à transformer des tumeurs froides en tumeurs chaudes. Sensibilisées aux attaques du système immunitaire, ces tumeurs seront plus facilement soignées par chimio-immunothérapie, améliorant sensiblement le pronostic des patients atteints de cancer pulmonaire à un stade avancé.

* Structures internes de la cellule jouant un rôle clé dans son métabolisme

1. Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1