

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

PROJET

IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER DU POUMON

## Étude de la réponse des métastases osseuses des cancers pulmonaires non à petites cellules aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires - IMMUNOS



PORTEUR DU PROJET :

**Professeur Cyrille Confavreux, Rhumato-cancérologie**  
Centre Expert des Métastases Osseuses (CEMOS), Hôpital Lyon Sud,  
Hospices Civils de Lyon - INSERM U1033, Université de Lyon

### ● CONTEXTE

L'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI), en particulier les anticorps anti-PDL1, représentent une avancée thérapeutique considérable pour les patients atteints de cancer bronchique y compris métastatique. Toutefois, un certain nombre de patients ne répondent pas aux ICI. Il existe très peu de données sur la réponse des métastases osseuses aux ICI or l'os est le siège d'un microenvironnement immunitaire très particulier (beaucoup de cellules immatures, peu de cellules T effectrices). Pour clarifier l'existence d'une résistance au niveau osseux, il est donc capital de caractériser les acteurs du système immunitaire dans le microenvironnement tumoral osseux et de construire des modèles animaux pour étudier la réponse à l'immunothérapie.

### ● ENJEU

Le cancer du poumon est le 3ème cancer pourvoyeur de métastases osseuses, exposant les patients à un risque élevé de douleurs, de fractures et de perte d'autonomie. L'optimisation de la prise en charge des métastases osseuses est donc un enjeu clé, tant pour la stabilisation/rémission tumorale que pour la réduction du risque fracturaire et le retour à une vie ambulatoire avec reprise d'une activité physique.

### ● VOIE DE RECHERCHE

Comprendre l'immunité de la métastase osseuse et sa réponse aux ICI est important pour identifier de nouvelles synergies (cytokines, antirésorbeur etc...), vaincre les résistances et optimiser les thérapeutiques. Des données préliminaires précliniques et cliniques dans le mélanome malin et le cancer du côlon montrent, par exemple, une augmentation de la réponse anti-tumorale des ICI lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec un inhibiteur de RANKL. Cette synergie pourrait aussi exister dans le cancer du poumon métastatique osseux.

### ● LE PROJET

Il vise 3 objectifs :

- Caractériser le microenvironnement immunitaire d'une métastase osseuse de cancer bronchique non à petites cellules chez l'homme, à partir de biopsies pulmonaires et osseuses.
- Évaluer la différence de réponse thérapeutique aux ICI entre des souris immunocompétentes développant une tumeur sous cutanée (injection de cellules tumorales pulmonaires ou mammaires exprimant PDL1) et des souris immunocompétentes développant des métastases osseuses (injection intra-tibiale des mêmes cellules tumorales).
- Analyser et comparer l'évolution de l'environnement immunitaire de la moelle osseuse des animaux développant des tumeurs sous-cutanées par rapport à ceux développant des métastases osseuses que ces animaux soient ou non traités avec des ICI (évolution naturelle vs sous traitement).

### ● PERSPECTIVES

Les résultats permettront d'optimiser la prise en charge tumorale et locomotrice des patients atteints de métastases osseuses de cancer pulmonaire. Dans un second temps, les chercheurs analyseront les bénéfices sur les métastases osseuses d'une combinaison ICI et anti-RANKL.