

Le cancer se traduit par une multiplication anarchique de cellules anormales. Situées dans n'importe quel organe, ces dernières peuvent migrer dans d'autres organes et générer des métastases qui mettent en péril le fonctionnement de l'organisme. Les cancers varient en fonction du type de cellules dont ils proviennent, du microenvironnement dans lequel ils se développent et enfin de l'accumulation de mutations dans le patrimoine génétique des cellules tumorales qui les composent. Un cancer donné est lui-même multiple et présente une hétérogénéité cellulaire et génétique lui permettant d'échapper notamment aux assauts du système immunitaire.

LES ESPOIRS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Pendant plusieurs décennies, les chercheurs ont eu pour objectif de stimuler le système immunitaire afin de le rendre plus efficace contre les cellules cancéreuses. Les résultats obtenus s'étant avérés décevants, cette stratégie thérapeutique est longtemps restée minoritaire.

À la fin des années 1990, une véritable révolution s'est opérée lorsque les chercheurs ont découvert des mécanismes de blocage empêchant les lymphocytes T, le bras armé de la réponse immunitaire, de reconnaître efficacement les cellules cancéreuses. Ces découvertes ainsi que l'émergence de nouvelles techniques d'ingénierie

**20 à 30%
des patients
atteints d'un
cancer sont
concernés**

génétique et cellulaire ont permis le développement de nouvelles immunothérapies offrant de véritables espoirs de traitement de cancers jusqu'alors incurables : les mélanomes, les cancers du poumon ou encore des lymphomes.

Cependant, aujourd'hui seuls 20 à 30% des patients atteints d'un cancer sont éligibles et répondent favorablement aux immunothérapies. Il y a donc urgence à mieux comprendre les mécanismes de résistance tumorale aux immunothérapies pour améliorer l'efficacité des approches actuelles et développer celles de demain.

LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU PROJET

PHASE
1

- Mise en place et caractérisation de modèles expérimentaux spécifiques permettant d'étudier la réponse immunitaire anti-tumorale (lymphome B, cancer du pancréas, cancer du sein, cancer du côlon, myélome multiple).
- Identifier les freins biologiques aux immunothérapies anti-tumorales, notamment :
 - Analyse de l'hétérogénéité génétique, cellulaire et métabolique tumorale et son lien avec les résistances aux immunothérapies actuelles.
 - Étude du microenvironnement tumoral et de son impact sur la réponse immunitaire anti-tumorale et les thérapies.
 - Analyse de l'impact du microbiote sur les immunothérapies.

PHASE
2

- Analyse et mise en commun des données générées par les différentes équipes et identification des stratégies thérapeutiques les plus prometteuses pour augmenter l'efficacité des immunothérapies actuelles.
- Construire les outils moléculaires et cellulaires pour mettre en place ces nouvelles immunothérapies.
- Criblage de banques de petites molécules afin d'identifier celles qui pourraient potentialiser l'action des immunothérapies.

PHASE
3

- Tester sur des modèles expérimentaux et précliniques les molécules thérapeutiques identifiées afin de proposer de nouveaux candidats médicaments servant aux immunothérapies de demain.

LES OBJECTIFS DU PROJET EXPLORE IMMUNOTHÉRAPIES DE DEMAIN

Le projet regroupe dans sa phase initiale cinq équipes de l'Institut Pasteur spécialisées dans l'étude du système immunitaire et qui concentreront leurs recherches sur la compréhension des mécanismes de résistance tumorale à l'immunothérapie. Leur objectif premier est d'**identifier les barrières biologiques érigées par la tumeur pour échapper et résister à l'action du système immunitaire.**



Le projet utilisera des approches innovantes et multidisciplinaires pour tenter tout d'abord de découvrir quelles sont les cellules cancéreuses résistantes aux immunothérapies.



Les chercheurs tenteront en parallèle de mieux comprendre le fonctionnement de ces dernières en utilisant notamment des techniques d'imagerie *in vivo* particulièrement puissantes.



Ils moduleront ensuite le microenvironnement tumoral et évalueront l'impact sur la croissance tumorale et les métastases, la réponse immunitaire et la résistance aux thérapies.



Ils effectueront également des manipulations du microbiote intestinal d'un patient, afin de vérifier si ce dernier peut jouer un rôle de régulateur de l'immunité.



Enfin, ils tenteront d'agir directement sur le métabolisme des tumeurs pour les rendre plus sensibles aux immunothérapies et limiter le développement de résistances.

LES ÉQUIPES IMPLIQUÉES DANS LE PROJET ET LEURS AXES DE RECHERCHE



Pilote du projet :

Dr Ludovic Deriano, unité Intégrité du génome, immunité et cancer

- Déterminer les mécanismes d'instabilité génétique dans les cancers, notamment les lymphomes et leucémies.



Dr Philippe Bousso, unité Dynamique des réponses immunes

- Améliorer le mode d'action des immunothérapies grâce à des techniques d'imagerie *in vivo* et en temps réel.



Dr Caroline Demangel, unité Immunobiologie et thérapie

- Découvrir de nouvelles molécules et approches thérapeutiques dans les domaines de l'inflammation, de la douleur et du cancer en étudiant les interactions hôte-pathogène.



Pr Gérard Eberl, unité Microenvironnement et immunité

- Étudier et comprendre le dialogue entre le microbiote intestinal et notre système immunitaire, afin de l'utiliser dans notre combat contre les maladies inflammatoires, infectieuses, et les cancers.



Dr Lucie Peduto, unité Stroma, inflammation et réparation tissulaire

- Identifier des nouvelles cibles thérapeutiques dans le microenvironnement tumoral afin d'améliorer l'efficacité des immunothérapies des tumeurs agressives du sein, pancréas et prostate.

LE BUDGET NÉCESSAIRE SUR 3 ANS

► 600 000 € pour lancer le projet :

200 000 € pour les modèles expérimentaux et précliniques (modèles microfluidiques, cellulaires et *in vivo*).

200 000 € pour les réactifs et consommables nécessaires à la réalisation du projet, notamment la culture cellulaire, la biologie moléculaire, la cytogénétique, la génétique et la microscopie.

200 000 € pour le financement d'un ou deux scientifiques travaillant en interaction avec plusieurs équipes du programme de recherche (ingénieur de recherche, chercheurs doctorant ou post-doctorant).

► Pour accélérer le projet :

300 000 € pour l'analyse à très haute résolution des cellules tumorales et immunitaires dans les modèles expérimentaux établis. Coût de séquençage ADN et ARN et recrutement d'un bio-informaticien pour l'analyse des données générées.

300 000 € pour l'achat d'un équipement permettant une analyse spatiale et digitale très fine sur coupes d'échantillons tumoraux (cellules tumorales dans leur environnement tissulaire). *Cet équipement sera partagé avec les équipes du projet « tumeurs cérébrales ».*