



Des immunothérapies plus efficaces contre les cancers colorectaux

Une équipe américano-suisse décrypte pourquoi les cancers colorectaux résistent aux immunothérapies, et propose une nouvelle combinaison thérapeutique potentiellement efficace.

La thérapie par blocage des points de contrôle immunitaire, une stratégie immunothérapeutique récente, a depuis quelques années révolutionné le traitement du cancer. Grâce à elle, plus de la moitié des cas de mélanome métastatique, autrefois incurable, peut maintenant guérir. Sur l'ensemble des cancers, cependant, cette thérapie n'est efficace que chez moins de 15% des malades. Ainsi, le cancer colorectal, deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde, reste particulièrement réfractaire à ce traitement, et notamment lorsque le cancer colorectal se propage au foie. En étudiant la composition des cellules immunitaires présentes dans les métastases hépatiques du cancer colorectal, des scientifiques de l'Université de Genève (UNIGE) et du Massachusetts General Hospital (MGH) ont constaté l'absence dans ces tumeurs des cellules dendritiques, des cellules immunitaires dont le pouvoir antitumoral est essentiel pour que le système immunitaire puisse agir. En renforçant la présence des cellules dendritiques dans les tumeurs, les immunothérapies pourraient donc gagner en efficacité. Ces résultats sont à découvrir dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* des Etats-Unis.

L'une des principales causes de mortalité des personnes atteintes de cancer colorectal est le développement de métastases hépatiques. Or, seulement 5% des cas répondent aux thérapies par blocage des points de contrôle immunitaire (ICB), une stratégie immunothérapeutique pourtant très efficace dans d'autres types de cancer.

«Le cancer colorectal est la deuxième cause de mortalité liée au cancer aux États-Unis et dans le monde», indique Rakesh K. Jain, directeur des E.L. Steele Laboratories for Tumor Biology au MGH, qui a dirigé ces travaux avec Mikaël Pittet, titulaire de la Chaire Fondation ISREC en immuno-oncologie au Département de pathologie et immunologie et au Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE, membre de l'Institut Ludwig de la Recherche sur le Cancer, et membre du Swiss Cancer Centre Léman. «Il est donc urgent de mieux comprendre leurs mécanismes de résistance pour mieux les combattre.»

La localisation des tumeurs est déterminante

Les scientifiques ont étudié différentes lignées cellulaires de cancer colorectal chez la souris pour savoir comment elles réagissaient à la thérapie ICB. «Dans la plupart des études, les lignées cellulaires tumorales sont injectées sous la peau des souris où elles se développent sous forme de tumeurs sous-cutanées», explique Mikaël Pittet. «Or, il s'avère que ces tumeurs à croissance sous-cutanée répondent bien à la thérapie ICB, contrairement à ce que l'on observe chez les malades. Cela montre que les modèles expérimentaux doivent être raffinés pour appréhender les mécanismes immunitaires impliqués dans le cancer dans toute leur subtilité.»



© UNIGE - Mikaël Pittet

Représentation d'une cellule dendritique (en jaune) qui active des lymphocytes T (en bleu).

Pour comprendre cette divergence, l'équipe de recherche a étudié des souris chez lesquelles le cancer se développe dans le côlon avant de métastaser dans le foie, comme chez les êtres humains. Et cette fois-ci, les cellules cancéreuses présentaient une grande résistance à la thérapie ICB à l'instar des cellules humaines. «Nos résultats montrent bien comment l'environnement dans lequel les cellules cancéreuses évoluent peut influencer l'efficacité de l'immunothérapie, et pourquoi il faut en tenir compte pour pouvoir ensuite découvrir des traitements efficaces», détaille Mikaël Pittet.

Et dans le foie?

Les tumeurs primaires colorectales pouvant en général être retirées chirurgicalement, les métastases hépatiques qui en résultent constituent la principale cause de décès. Mais par quels mécanismes ces métastases dans le foie résistent-elles à la thérapie ICB? La composition des cellules immunitaires présentes dans ces métastases, comparée à celle du cancer colorectal en croissance sous-cutanée, a fourni l'explication. «La grande différence réside dans l'absence dans les métastases hépatiques des cellules dendritiques, des cellules du système immunitaire nécessaires à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques», indique Mikaël Pittet. «Or il s'agit précisément du mécanisme biologique sur lequel se base la thérapie ICB. La rareté des cellules dendritiques expliquerait ainsi l'inefficacité de cette thérapie.» Le même phénomène a été observé chez les souris et les patient-es.

Favoriser la croissance des cellules dendritiques

Pour augmenter le nombre de cellules dendritiques dans les métastases hépatiques du cancer colorectal, les scientifiques ont administré à des souris un facteur de croissance (Flt3L) qui favorise la production de cellules dendritiques. Ce traitement a résulté à une nette amélioration de l'efficacité des immunothérapies ICB. Ces résultats mettent en évidence la possibilité de développer de nouvelles thérapies contre les cancers colorectaux métastatiques, en combinant le facteur de croissance Flt3L et la thérapie ICB. Des évaluations cliniques devront maintenant être conduites pour confirmer sur l'être humain ces premiers résultats très encourageants.

contact

Mikaël Pittet

Professeur ordinaire
Chaire Fondation ISREC en immuno-oncologie
Département de pathologie et immunologie
Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie (CRTOH)
Faculté de médecine UNIGE
Swiss Cancer Centre – Léman
Institut Ludwig de la Recherche sur le Cancer
+41 79 737 32 95
Mikael.Pittet@unige.ch

DOI: 10.1073/pnas.2105323118

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication
24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4
Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch