

Thématiques Appel à projets n°1 Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain

Nouvelles frontières thérapeutiques et optimisation du parcours de vie en onco-hématologie

<p>1</p> <p>Recherche de nouveaux biomarqueurs circulants pronostiques et/ou prédictifs de l'efficacité thérapeutique</p>	<p>2</p> <p>Étude des interactions entre les voies de signalisation et associations thérapeutiques d'intérêt</p>
<p>3</p> <p>Compréhension des mécanismes de résistances à l'action des lymphocytes T en immuno- oncologie</p>	<p>4</p> <p>Impacts de l'évolution thérapeutique en onco-hématologie sur le parcours de soins et la qualité de vie des patients</p>

1) Recherche de nouveaux biomarqueurs circulants pronostiques et/ou prédictifs de l'efficacité thérapeutique^(1,2,3)

Aujourd'hui en oncologie, les biomarqueurs sont détectés à partir de biopsies tumorales invasives. Ces dernières années, une nouvelle génération de biomarqueurs a émergé, isolés principalement à partir du sang tels que les cellules tumorales circulantes et l'ADN ou ARN tumoral circulant. Ces biomarqueurs, circulant dans le sang, seraient ainsi détectables par une simple prise de sang sans avoir recours à des méthodes invasives. La détection de la maladie résiduelle a été une réelle marque de progrès réalisée dans ce domaine, notamment dans les hémopathies malignes, pour identifier les patients à risque de rechute. Pour que demain ces biomarqueurs circulants puissent permettre de suivre l'évolution du cancer de l'adulte et de l'enfant ou de prédire l'efficacité d'un traitement, la démonstration de leur utilité clinique reste à valider. L'objectif étant de tendre au suivi des cancers par prise de sang.

C'est dans ce contexte que s'inscrit un des axes de cet appel à projet : la mise en évidence de nouveaux biomarqueurs circulants prédictifs de l'efficacité thérapeutique.

Le périmètre scientifique de cette thématique comprend principalement les analyses de :

- Biomarqueurs circulants pronostiques
- Biomarqueurs circulants prédictifs de réponse au traitement (charge mutationnelle, mutations ciblées et marqueurs immunitaires)
- Biomarqueurs en tant que critères d'évaluation pertinents dans les essais cliniques

2) Étude des interactions entre les voies de signalisation et associations thérapeutiques d'intérêt^(4,5,6)

Les dérégulations des voies de signalisation intracellulaires contrôlant la différenciation, prolifération, et survie cellulaire sont caractéristiques des cancers. La connaissance des mécanismes d'activation de ces voies a été un axe de recherche qui a amené au développement de thérapies innovantes. Ainsi, des molécules telles que les thérapies ciblées inhibant une ou plusieurs voies de signalisation font maintenant partie de l'arsenal thérapeutique. Cependant, les mécanismes de résistance à ces traitements de la part des cellules tumorales, ne sont pas encore tous élucidés. Une meilleure connaissance de ces derniers est nécessaire afin d'améliorer l'utilisation des différents traitements et de développer les stratégies thérapeutiques les plus adaptées : par exemple, l'association de deux molécules inhibant la même voie ou deux voies différentes mais étroitement impliquées pourrait permettre de vaincre les mécanismes de résistance. De plus, la mise en évidence de nouvelles cibles d'intérêt cellulaires ou moléculaires permettrait d'établir des associations pertinentes avec des molécules existantes ou nouvelles.

C'est dans ce contexte que s'inscrit un des axes de cet appel à projet : l'étude des mécanismes de résistance et des interactions entre les voies de signalisation afin d'ouvrir la voie à de nouvelles stratégies d'associations thérapeutiques.

Le périmètre scientifique de cette thématique comprend principalement les analyses de :

- Mécanismes de résistance aux traitements : identification de nouvelles cibles cellulaires ou moléculaires au sein de voies de signalisation inhibées par des thérapies ciblées
- Effet anti-tumoral de l'inhibition simultanée de cibles appartenant à la même voie de signalisation ou à des voies interagissant au sein de la cellule tumorale

3) Compréhension des mécanismes de résistances à l'action des lymphocytes T en immuno- oncologie^(7,8,9)

Les immunothérapies représentent une révolution en oncologie, d'une part par leur efficacité dans certains types de cancers, d'autre part par leurs modalités d'action. Initialement, les anticorps thérapeutiques ciblaient un antigène exprimé par la cellule tumorale. Les immunothérapies actuelles ciblant les points de contrôle immunitaire (PD-1, CTLA-4...) exercent une action antitumorale via la potentialisation du système immunitaire. D'autres stratégies cherchent à utiliser des anticorps capables de reconnaître deux cibles simultanément : la cellule tumorale et le lymphocyte T qui sont mis en contact et l'action antitumorale de ce dernier est déclenchée. L'efficacité des immunothérapies reste cependant limitée notamment par le développement de mécanismes de résistance au niveau de tous les acteurs impliqués dans la réponse immunitaire : de la cellule tumorale au lymphocyte T.

C'est dans ce contexte que s'inscrit un des axes de cet appel à projet : l'identification de mécanismes de résistances à l'action des lymphocytes T en immuno- oncologie.

Le périmètre scientifique de cette thématique comprend principalement les analyses de :

- Micro-environnement tumoral et mécanisme de résistance aux lymphocytes T (lymphocytes T régulateurs macrophages, autres cellules du stroma...)
- Mécanisme de perte de la cible antigénique sur cellule tumorale (switch isotypique ou pression antigénique)
- Mécanismes conduisant à l'état d'anergie ou d'épuisement (exhaustion) des Lymphocytes T
- Approche combinatoire des immunothérapies

4) Impacts de l'évolution thérapeutique en onco-hématologie sur le parcours de soins et la qualité de vie des patients ^(10,11,12)

Les récents traitements, notamment mis au point en onco-hématologie, ont impacté de manière significative la prise en charge du cancer, améliorant notamment la survie des patients. Certains cancers, hier encore de mauvais pronostic, deviennent aujourd'hui des maladies quasiment chroniques, avec lesquelles le patient devra apprendre à vivre pendant parfois plusieurs années. Ces innovations thérapeutiques impliquent souvent des évolutions du système de santé, notamment en termes de coordination entre médecine de ville et hôpital, de prise en charge à domicile et peuvent conduire à une évolution du rôle des soignants.

Mieux comprendre et accompagner ces changements doit permettre de faire face à ces nouveaux défis afin d'améliorer le parcours des patients et leur qualité de vie.

Le périmètre scientifique de cette thématique comprend principalement les analyses de :

- Programme de suivi et d'information des patients, des familles et des professionnels de santé aux innovations thérapeutiques
- Recueil des besoins et attentes des patients en onco-hématologie (satisfaction de la prise en charge, qualité de vie, empowerment...)
- Évaluation des impact des nouvelles modalités d'administration des traitements en onco-hématologie sur le parcours de soins et le parcours de vie. (hospitalisation à domicile ; perfusion continue...)
- Chronicisation et suivi post-cancer : comment coordonner la prise en charge sur le long terme ?

Références bibliographiques

1. Ilen Heitzer, Imran S. Haque, Charles E. S. Roberts and Michael R. Speicher. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nature Reviews Genetics* 2019;vol.20;71-88.
2. Klaus Pantel and Catherine Alix-Panabières. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019;vol.16,409:424.
3. Khagi Y, Kurzrock R, Patel SP. Next generation predictive biomarkers for immune checkpoint inhibition. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:179-90.
4. Z Eroglu and A Ribas. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in the therapy. *Ther Adv Med Oncol* 2016; 8:48-56.
5. Lucilla Bezu, Ligia C. Gomes-da-Silva, Heleen Dewitte, Karine Breckpot, Jitka Fucikova, Radek Spisek, Lorenzo Galluzzi, Oliver Kepp and Guido Kroemer. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death. *Front Immunol* 2015;6:187.
6. Larkin J, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
7. Raphael A. Clynes and John R. Desjarlais. Redirected T Cell Cytotoxicity in Cancer Therapy. *Annual Review of Medecine* 2019 ;70:437–50.
8. Tume PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-71.
9. Klinger M, Benjamin J, Kischel R, Stienen S, Zugmaier G. Harnessing T cells to fight cancer with BiTE antibody constructs – past developments and future directions. *Immunol Rev* 2016;270:193-208.
10. Sarah Dauchy, Sylvie Dolbeault, Gilles Marx, Fabienne Kimmel, Nicole Pelicier. Évolution des traitements du cancer : quel impact psycho-social. *Bulletin du cancer*,2005 286-90.
11. Anne Kerr, Emily Ross, Gwen Jacques and Sarah Cunningham-Burley, The sociology of cancer: a decade of research, *Sociology of Health & Illness* Vol. 40 No. 3 2018 ISSN 0141-9889, pp. 552–576 doi: 10.1111/1467-9566.12662
12. Thibaud Marmorat, Catherine Rioufol, Florence Ranchon, Anne-Gaëlle Caffin et Marie Préau, Expériences médicamenteuses et expériences du cancer L'appropriation des anticancéreux oraux par les patients, *Sciences sociales et santé* 2018/2 (Vol. 36), pages 73 à 96