

Explorer le rôle des neutrophiles dans la métastase cérébrale

Résumé du projet

Prof. Johanna Joyce

Le développement de métastases reste malheureusement la principale cause de décès chez les patients atteints de cancer. Parmi tous les cancers métastatiques, ceux qui envahissent le cerveau représentent un défi thérapeutique particulièrement difficile à relever. En effet, les métastases cérébrales (BrM, brain metastasis) sont très souvent dues à des mélanomes, des cancers du poumon et du sein. Bien que des progrès considérables aient été réalisés dans le traitement de ces cancers au niveau de leur site primaire, on observe néanmoins une forte augmentation de la mortalité chez les patients qui développent des BrM. Cela est dû en partie à nos connaissances limitées sur le micro-environnement (TME, tumor microenvironnement) des tumeurs BrM, avec pour conséquence directe une déficience en matière d'options de traitements cliniques.

Alors que l'importance des cellules immunitaires et stromales du TME dans la création d'un environnement favorable à la croissance des tumeurs est bien établie, on en sait beaucoup moins sur la complexité de ces interactions pendant les métastases. Cela est particulièrement le cas pour les métastases cérébrales, car les propriétés uniques du cerveau créent un environnement très différent de celui des autres organes. En analysant de manière exhaustive le TME dans divers échantillons de patients atteints de tumeurs cérébrales, nous avons récemment identifié les neutrophiles, la population de globules blancs la plus nombreuse chez l'homme, comme étant parmi les cellules immunitaires les plus abondantes infiltrant spécifiquement la BrM.

Le but de ce projet, porté par la Prof. Johanna Joyce (Département d'oncologie UNIL, Ludwig Institute for Cancer Research Lausanne), est de découvrir comment les neutrophiles peuvent contribuer fonctionnellement à la colonisation et à la croissance métastatique des cellules cancéreuses dans le cerveau. Il représente la première étude approfondie des phénotypes et des fonctions des neutrophiles chez les patients atteints de BrM et sur des modèles précliniques.

La stratégie expérimentale rigoureuse et intégrée élaborée par le laboratoire Joyce, comprenant à la fois des modèles de souris et des analyses de tissus humains, fournira la première vision globale sur la façon dont les neutrophiles peuvent réguler la progression métastatique vers le cerveau. Les neutrophiles ont généralement été associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints d'un cancer, mais on a également constaté qu'ils remplissent des fonctions opposées dans d'autres types de métastases, en particulier dans les métastases du sein aux poumons, en fonction du contexte. Cependant, le rôle des neutrophiles dans le contexte de la BrM reste pratiquement inexploré. Il est donc urgent de procéder à une analyse rigoureuse de leurs fonctions dans la BrM. La combinaison de l'analyse fonctionnelle des neutrophiles dans la BrM humaine et de l'utilisation de modèles de BrM murins extrêmement avancés représente une stratégie globale pour explorer l'éducation des neutrophiles par les cellules cancéreuses colonisant le cerveau. Ces données permettront de découvrir comment les neutrophiles de la périphérie et du TME du cerveau évoluent avec les

cancers métastatiques et contribuent à leur progression. Quel que soit le type de neutrophiles que nous découvrons dans la BrM, qu'ils soient porteurs ou suppresseurs de tumeurs, nous devons répondre à cette question essentielle.

Ce projet améliorera considérablement notre compréhension des fonctions des neutrophiles dans les métastases et pourrait avoir à l'avenir des implications importantes pour la conception de thérapies ciblant le TME de la BrM. La dimension immunitaire et micro-environnementale de ce projet aborde en outre un sujet qui fait actuellement l'objet d'une attention intense, car différentes immunothérapies progressent rapidement vers des traitements de première ligne pour de nombreux types de cancer. Or, les patients atteints de BrM ont été largement exclus des essais cliniques, ce qui a entraîné un manque critique de connaissances sur la manière dont les nouvelles modalités de traitement pourraient spécifiquement affecter ou bénéficier aux métastases intracrâniennes. Ainsi, l'avancée des connaissances que nous espérons réaliser grâce à ce projet financé par la Fondation ISREC créera le lien primordial dont a besoin la recherche fondamentale sur l'immunité des tumeurs BrM pour répondre à des questions cliniques cruciales.