

Ciblage des cellules myéloïdes infiltrant la tumeur pour le traitement du cancer de la prostate

Projet

Andrea Alimonti, MD, *Institute of Oncology Research (IOR)*

Résumé

Nous poursuivons une nouvelle approche thérapeutique basée sur le ciblage spécifique de l'interaction entre les cellules myéloïdes suppressives (MDSC, myeloid-derived suppressor cell) infiltrant les tumeurs et les cellules cancéreuses de la prostate. Nos études récentes démontrent que les MDSC infiltrant les tumeurs favorisent l'évasion de la sénescence des cellules tumorales et la tolérance immunitaire des tumeurs, et qu'elles activent la croissance tumorale suite à un blocage de récepteurs des androgènes (RA), notamment en sécrétant de l'IL-23 (Calcinotto *et al.*, 2018). Les outils suivants serviront à identifier la meilleure stratégie de traitement de patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRCm) : modèles murins génétiquement modifiés issus de différents contextes génétiques, modèles tumoraux dérivés de patients, et échantillons provenant d'études translationnelles axées sur un anticorps anti-IL-23 et un antagoniste RA. Nous nous consacrerons tout particulièrement à l'identification de nouveaux régulateurs du recrutement et de la fonction des MDSC, et nous validerons des interventions thérapeutiques actives inversant ces processus. Nos études fourniront des réponses importantes à un certain nombre de questions non résolues, à savoir :

- 1) Comment des tumeurs issues de contextes génétiques différents recrutent-elles les MDSC ?
- 2) Quels facteurs sécrétés par les MDSC contrôlent la croissance tumorale ?
- 3) Quelle est l'intervention thérapeutique la mieux adaptée à la suppression ou à l'inhibition de la fonction de ces sous-ensembles immunitaires dans le cancer de la prostate ?
- 4) Le ciblage d'IL-23 suffit-il à inverser l'impact des MDSC sur la croissance tumorale, ou faut-il faire appel à des combinaisons de médicaments pour maximiser l'activité antitumorale ?

Mots-clés du projet

Essai clinique, immunothérapie, mécanismes de la résistance thérapeutique, nouvelle thérapie ciblée