

Développement d'un modèle in vitro de cancer du poumon pour l'immuno-oncologie

Abstract

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité par cancer dans les pays industrialisés avec plus d'un million de décès chaque année. Alors que l'introduction récente de thérapies ciblées a considérablement étendu les options de traitement, la grande majorité des patients (80%) finissent par développer une résistance après quelques mois de traitement, menant invariablement à la récurrence du cancer. Ce constat dramatique souligne l'incapacité des classes thérapeutiques actuelles à traiter la maladie. La recherche se concentre désormais sur l'immuno-oncologie, une technique qui consiste à réactiver le système immunitaire du patient pour qu'il combatte de lui-même ses tumeurs. Cette approche est très prometteuse puisqu'elle suppose la destruction des tumeurs sans causer de toxicité aux tissus normaux et l'installation d'une mémoire à long terme afin de prévenir la récurrence de la maladie. Par conséquent il est indispensable de mettre au point des modèles précliniques pertinents qui vont permettre à la fois de mieux comprendre la complexité des mécanismes d'immunosuppression déployés par les tumeurs et de tester les nouveaux traitements immunothérapeutiques. Dans ce but nous proposons d'établir un modèle in vitro de cancer du poumon immunocompétent. Pour cela nous utiliserons des méthodes d'ingénierie tissulaire permettant de reconstituer à partir de cellules primaires exclusivement humaines des nodules tumoraux envahissant un épithélium respiratoire fonctionnel. Ces cultures contiendront également des fibroblastes pulmonaires ainsi que des macrophages et des cellules dendritiques de façon à reconstruire la diversité du microenvironnement tumoral. Un tel modèle permettra de reproduire pour la première fois in vitro les interactions complexes entre des cellules tumorales et des composants clés du système immunitaire. Ainsi, en modélisant au plus près la situation réelle du patient, ces microtissus tumoraux immunocompétents humains permettront de mieux sélectionner les futurs traitements testés en cliniques tout en diminuant significativement le nombre d'animaux sacrifiés pour l'expérimentation.