

ATTENTION: INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU 24 FEVRIER 2016, 20 HEURES, HEURE DE PARIS

Paris, le 24 février 2016

Information presse

Métastases cancéreuses: tout dépend de la réponse immunitaire du patient

Les chercheurs de l'unité 1138 "Immunologie et cancérologie intégratives" (Inserm, universités Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Descartes) ont analysé les tumeurs de 838 patients atteints d'un cancer colorectal, afin d'identifier des marqueurs de leur potentiel métastatique. Les caractéristiques génomiques des cellules cancéreuses semblent peu pertinentes. En revanche, la vascularisation lymphatique autour de la tumeur et l'intensité de la réponse immunitaire du patient semblent déterminantes, et pourraient servir de marqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie.

L'article détaillant ces résultats est publié dans *Science Translational Medicine* le 24 février 2016.

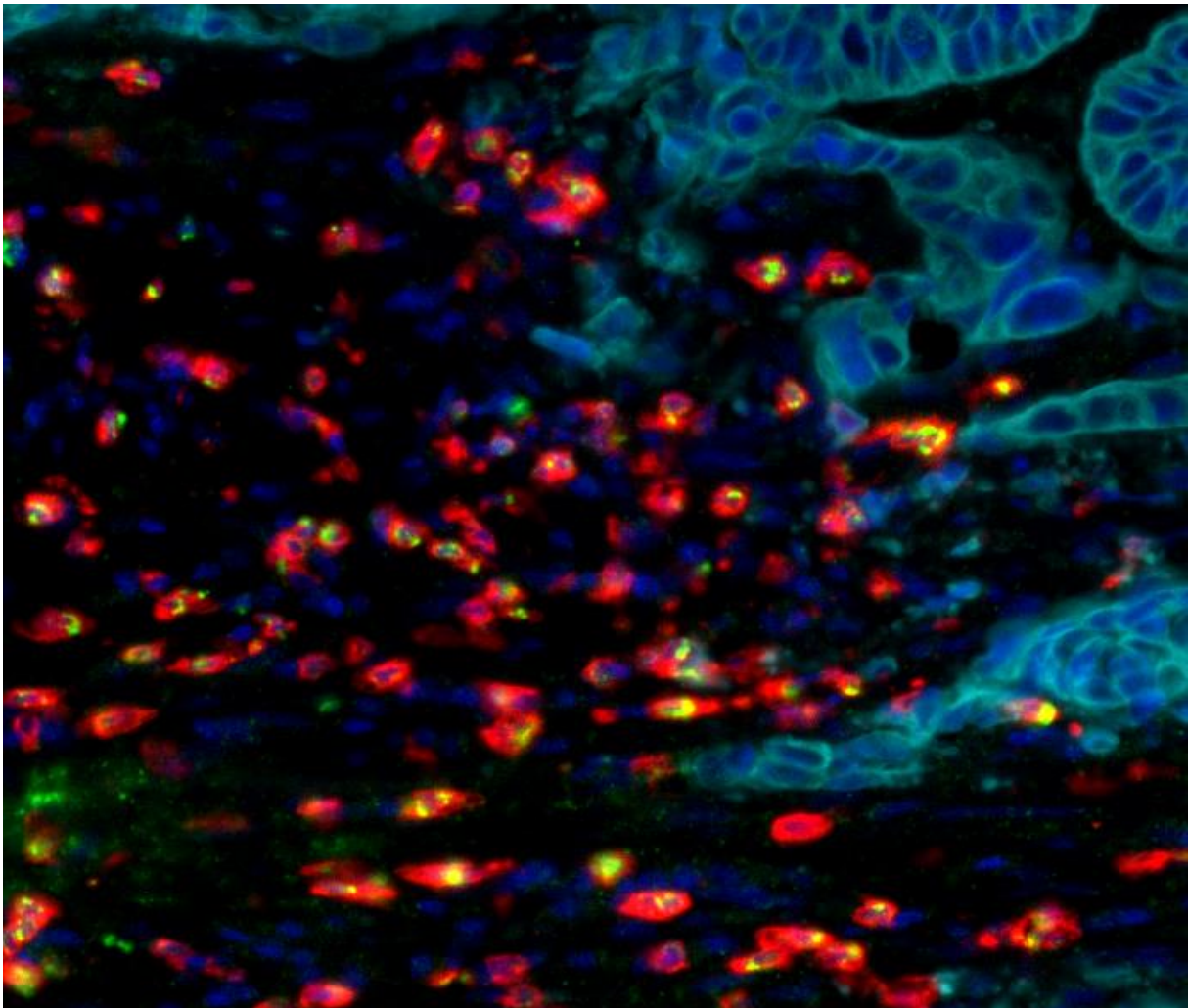
La plupart des décès de patients atteint d'un cancer sont dus non pas à la tumeur initiale mais à ses métastases. C'est la capacité des cellules tumorales à migrer dans l'organisme pour coloniser des organes distants qui détermine, en général, l'issue de la maladie. Or malgré son importance clinique, ce phénomène reste mal connu. A quoi sont dues les métastases? Qu'est-ce qui différencie une tumeur ayant tendance à se disséminer d'une autre qui reste localisée? Est-ce lié aux caractéristiques de ses propres cellules tumorales ou à son environnement? Toute tumeur est en effet entourée de fibroblastes (cellules de soutien du tissu conjonctif), de vaisseaux sanguins et lymphatiques, et infiltrée par de nombreuses cellules du système immunitaire de l'hôte. Tout cela compose son microenvironnement.

Pour répondre à ces questions, l'équipe "Immunologie et cancérologie intégratives" du Centre de recherche des Cordeliers (UMRS 1138 Inserm, universités Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Descartes) a analysé le génome de tumeurs primaires et caractérisé leur microenvironnement chez 838 patients atteints de cancer colorectal localisé (662) ou métastasé (176). "*Nous avons réalisé l'examen le plus exhaustif possible, en analysant l'ensemble des altérations génétiques et en utilisant différentes approches pour caractériser au mieux la réponse immunitaire de l'hôte*" précise Jérôme Galon, qui dirige le laboratoire.

L'analyse génomique a montré une très forte hétérogénéité entre les tumeurs examinées: chaque patient a "son" cancer. Cependant aucun lien n'a pu être mis en évidence entre la présence de métastases et le type de mutations des gènes liés au cancer, l'expression de ces gènes ou l'instabilité chromosomique des cellules de la tumeur primaire. En revanche, la densité des vaisseaux lymphatiques est significativement plus faible dans l'environnement des tumeurs ayant donné naissance à des métastases que dans celui des tumeurs localisées. De même, les chercheurs ont observé un plus faible Immunoscore[®], une moindre densité et une moindre fonctionnalité des cellules immunitaires dans les tumeurs ayant métastasé.

Restait à déterminer la nature de ces liens: cause ou conséquence? Pour cela, l'équipe s'est intéressée à des patients montrant soit des signes précurseurs de dissémination, soit une tumeur localisée chez les patients qui ont ultérieurement développé une métastase. Les chercheurs ont retrouvé les mêmes caractéristiques que dans les tumeurs déjà métastasées: une moindre densité de vaisseaux lymphatiques et une réponse immunitaire adaptative plus faible. Ces deux paramètres indépendants constituent donc des marqueurs précoces du potentiel métastatique d'une tumeur, et leur analyse combinée pourrait renforcer l'exactitude de la prédiction.

"Les immunothérapies tendant à renforcer la réponse des lymphocytes T améliorent la survie des patients déjà métastasés. Nos résultats montrent qu'elles pourraient aussi bénéficier à des patients atteints de tumeurs localisés mais ayant une réponse immunitaire faible, donc susceptibles de développer des métastases" estime Jérôme Galon, directeur de recherche Inserm.



En rouge, les lymphocytes cytotoxiques CD8, en vert et jaune le Granzyme B, en turquoise la tumeur. copyright J Galon

Sources

The tumor microenvironment and Immunoscore are critical determinants of dissemination to distant metastasis

Bernhard Mlecnik^{1,2,3,§}, Gabriela Bindea^{1,2,3,§}, Amos Kirilovsky^{1,2,3,§}, Helen K. Angell^{1,2,3,4}, Anna C. Obenaus⁵, Marie Tosolini^{1,2,3}, Sarah E. Church^{1, 2, 3}, Pauline Maby^{1,2,3}, Angela Vasaturo^{1,2,3}, Mihaela Angelova^{1,2,3}, Tessa Fredriksen^{1,2,3}, Stéphanie Mauger^{1,2,3}, Maximilian Waldner⁶, Anne Berger⁷, Michael R. Speicher⁵, Franck Pagès^{1,2,3,8}, Viia Valge-Archer⁹, Jérôme Galon^{1,2,3, #}

¹ INSERM, UMRS1138, Laboratory of Integrative Cancer Immunology, F-75006, Paris, France.

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, UMRS1138, F-75006, Paris, France.

³ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMRS1138, Centre de Recherche des Cordeliers, F-75006, Paris, France.

⁴ AstraZeneca, Cambridge, UK.

⁵ Institute of Human Genetics, Medical University of Graz, Graz, Austria.

⁶ Department of Medicine, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany.

⁷ AP-HP, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Departments of General and Digestive Surgery, HEGP, Paris, France.

⁸ AP-HP, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Departments of Immunology, HEGP, Paris, France.

⁹ MedImmune Ltd, Cambridge, United Kingdom.

Science Translational Medicine, 24 février 2016

Un brevet a été déposé par Inserm-Transfert sur ces travaux.

Contact chercheur

Jérôme Galon

Directeur de recherche Inserm

Laboratoire d'immunologie et cancérologie intégrative, INSERM UMRS1138

Centre de recherche des Cordeliers

Email : jerome.galon@crc.jussieu

Tel : 01 44 27 90 85

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)