
Version Française

English version

INTEGRATED RESEARCH PROGRAM 2

LEADERS



Pierre SAINTIGNY

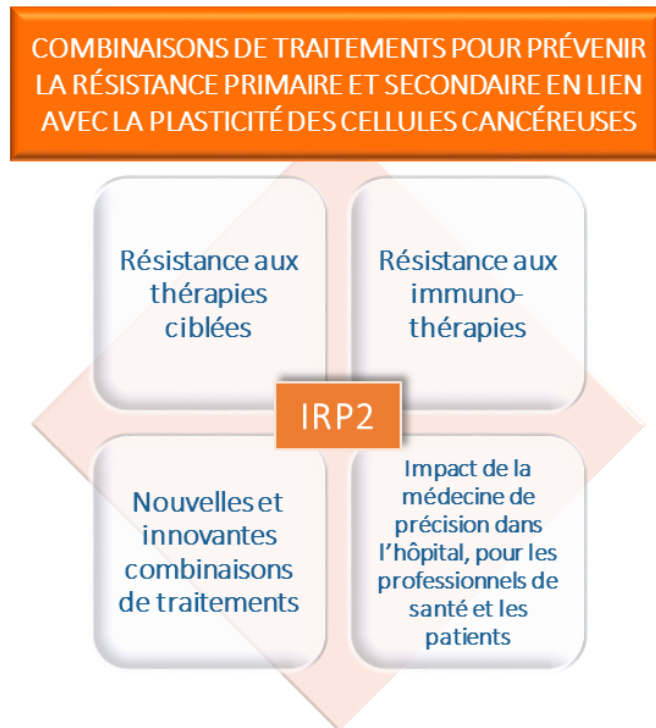


Armelle DUFRESNE



Stéphane DALLE

IRP2 : COMBINAISONS DE TRAITEMENTS POUR PRÉVENIR LA RÉSISTANCE PRIMAIRE ET SECONDAIRE EN LIEN AVEC LA PLASTICITÉ DES CELLULES CANCÉREUSES



Ce second IRP a pour objectif d'explorer les mécanismes de résistance en réponse aux thérapies ciblées et liés aux mécanismes de plasticité cellulaire.

Les précédents programmes de profilage moléculaire ainsi que les nouveaux permettront d'évaluer l'impact de la plasticité des cellules cancéreuses sur l'évolution clinique, par le biais des cibles identifiées au sein de l'IRP1. A partir d'essais cliniques ou de modèles cellulaires bien caractérisés, des gènes candidats ou des gènes modificateurs seront étudiés dans les résistances observées en réponse à des thérapies ciblées. Ces mécanismes de résistance sont aussi étudiés dans des tumeurs plus ou moins infiltrées par des contingents de cellules immunitaires, dans le but de développer de nouvelles approches ou combinaisons thérapeutiques. La finalité de ce travail doit mener au développement de nouveaux essais cliniques pour évaluer ces nouvelles combinaisons.

La dimension sociétale de ces évolutions thérapeutiques est évaluée en termes d'impact sur la réorganisation au sein de l'hôpital ainsi que dans l'évolution des interactions entre professionnels de santé. Ces nouvelles thérapies font intervenir de nouvelles techniques, avec l'avenue de la bio-informatique, ce qui implique des interactions entre professionnels de santé qui n'avaient pas forcément l'habitude de se côtoyer. De plus, le rôle du patient évolue aussi dans ce contexte d'innovation et prend un rôle plus actif. Un programme de « self-reporting » sera développé et évalué avec la participation de patients traités par des immunothérapies ou des thérapies ciblées.

IRP2 : COMBINING TREATMENTS TO PREVENT PRIMARY AND SECONDARY RESISTANCE THROUGH CANCER CELL PLASTICITY

The IRP1 is divided into 4 axis, as follows :

Axis 1. Mechanisms of resistance to targeted oncogenic therapies

Axis 2. Understanding and overcoming intrinsic and acquired resistance to immunotherapies

Axis 3. Innovative combinations with immunotherapy/ Innovative immunotherapy-containing combinations

Axis 4. From experimentation to implementation of therapeutic innovations in the general public of cancer patients

Resistance mechanisms occur through acquisition of new genetic alteration, generating resistant subclones. However, other mechanisms such as cell plasticity are also known to result in resistance by escaping treatment. As an example, Epithelial-to-Mesenchymal transition (EMT) is known to confer resistance to a variety of cancer therapies. The objective of the IRP2 is to decipher the mechanisms driving resistance through cell plasticity in order to identify new actionable pathways to facilitate access to new drugs. This approach also involves developing algorithms and mathematical model of response to treatment, and identify strong driver(s). This work will rely on previous and forthcoming clinical trials, such as : first-in-human phase I (Frizzled10 Ab, NCT01469975, Netrin Ab NCT02977195), phase II (NiloPVNS NCT01261429), randomized phase II trials (IL-7 in lymphopenic patients NCT02029001, Pazopanib in GIST NCT01368107) and large scale longitudinal cohorts, including the ProfILER trial (NCT01774409). They definitively provide unique opportunities to better explore the resistance mechanisms to Targeted Therapies and immunotherapies. Innovative approaches or screening techniques will also allow to investigate genetic modifiers of response to targeted therapies, EMT-driven cancer cell plasticity in circulating tumor cells (CTCs) as well as ibrutinib-resistant malignant lymphoma. Comparing « cold » versus « hot » tumors, the role of the immune system will also be analyzed to propose new strategies to induce immunogenic response. The identification of new mechanisms of resistance will provide the rationale for future innovative combination clinical trials proposed within the frame of LYriCAN.

Integrated social sciences and humanities projects

Rapid advances in the genomic characterization of tumors combined with the development of targeted therapies and immunotherapies are generating major changes in the landscape of clinical oncology. Precision medicine not only impacts on health professionals by redefining medical specialties, but also on hospital organization. The goal here is to investigate how this emerging data-driven medicine may transform medical practices in oncology. Moreover, the role of the patient is also evolving and is becoming, or is asked to become, more and more active. Benefits from self-reporting have been shown and this will be evaluated with patients treated by targeted- or immunotherapies.