

Rapport Final:

Genève, 16 Janvier 2019

Les objectifs principaux de ce projet ont été de performer une analyse approfondie des cellules de glioblastome pour évaluer leur sensibilité – ou résistance – potentielle à l’immunothérapie. Ces cellules sont soit des lignées cellulaires de glioblastome à long terme bien établis (LN18, U87, U251, SB28), soit des lignées cellulaires à court terme dérivées des biopsies tumorales des patients éligibles à la participation dans des essais cliniques d’immunothérapie à Genève (Ge835, Ge904).

Comme indiqué précédemment, des diverses lignées cellulaires de glioblastome montrent des sensibilités différentes en étant tuées par différents médiateurs, incluant la molécule immunitaire cytotoxique Fas ligand (FasL), ainsi que divers composés de chimiothérapie. Ces observations sont conformes avec l’hétérogénéité de glioblastome entre les patients, et devront être pris en compte dans des futures thérapies de précision ou personnalisées. Bien que nos essais initiaux aient été in vitro, nous nous sommes rapprochés à des conditions in vivo en analysent plusieurs réponses dans des conditions d’oxygène limité qui se produisent in vivo, par ex. hypoxie. En performant des analyses métaboliques des cellules de glioblastome (incluant la consommation d’oxygène et la viabilité/prolifération), nous avons identifié divers profils métaboliques qui pourraient être modulés avec le médicament metformine, un médicament pour le diabète approuvé pour les humains qui est actuellement à l’étude pour le traitement du cancer. Nous sommes en train d’identifier le statut mutationnel dans notre lignées cellulaires pour déterminer si certaines mutations impactent les réponses fonctionnelles qu’on observe.

L’objectif continu de toutes nos essais a été translationnel, par ex. explorer les caractéristiques et les mécanismes du glioblastome qui impactent la réceptivité au traitement. Compte tenu des connaissances dans le laboratoire et dans la recherche clinique oncologique à Genève, le focus est sur l’immunothérapie. C’est un domaine en évolution tellement rapide que les approches précliniques doivent correspondre avec les nouvelles opportunités cliniques. Un des questions cliniques plus pressants dans l’immunothérapie de glioblastome est comment exploiter le pouvoir thérapeutique des immunothérapies par traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Donc, en plus de l’expérimentation in vitro décrit précédemment, nous avons aussi travaillé à la conception des meilleures modèles précliniques pour l’immunothérapie du gliome. Les premières données cliniques pour le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans le glioblastome humain laissaient entendre de la résistance à la thérapie dans la plupart des patients, contrairement aux résultats cliniques dans certaines modèles.

On a donc profité de de la lignée cellulaire du glioblastome SB28 (d’origine murin) qu’on était en train d’investiguer au cours de ce projet, et on a fait des comparaisons de la charge mutationnelle de ce tumeur avec les glioblastomes humains, et avec le plus commun modèle murin (GL261) qui a fourni des données précliniques pour les premiers essais cliniques dans le glioblastome avec cette approche.

Nos résultats montrent que SB28 récapitule la basse charge mutationnelle et la mauvaise immunogénicité du glioblastome humain, et notablement, montre de la résistance au traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire in vivo, alors que le plus hautement muté modèle GL261 est réceptif au traitement. Ces résultats ont été publiés (Genoud et al, Oncoimmunology, 2018;7(12):e1501137. doi: 10.1080/2162402X.2018.1501137: publication en annexe).

Globalement, le financement de ce projet par l'Association Frédéric Fellay a rendu possible du progrès dans deux domaines. Premièrement, il a souligné la futilité du traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire comme monothérapie par la majorité des patients de glioblastome. Ceci a guidé la conception d'un nouvel essai clinique qui commencera à Genève qui n'utilisera pas le traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire tout seul, mais le combinera avec de la vaccination (IMA950-106). Deuxièmement, nos essais ont souligné que le succès ou l'échec final de la thérapie de glioblastome a lieu au site tumoral, avec son microenvironnement très particulier (et hostile). Donc, les améliorations futures dans les thérapies de glioblastome doivent continuer d'identifier ceux facteurs locaux (qui incluant l'hypoxie) qui limitent le taux de succès de nos traitements actuellement explorés.

Professeur Pierre-Yves Dietrich

Président du Département d'Oncologie

Professeur Titulaire