

RE: Cancer Research MS# CAN-19-0086R

"Targeted proprotein convertases inactivation in T cells inhibits PD-1 expression and creates a favorable immune microenvironment in colorectal tumors"

Par Mercedes TOME et collaborateurs.

Le Groupe Digestif est heureux d'annoncer la publication d'un premier article d'une série de travaux consacrés à la programmation immunitaire du microenvironnement des tumeurs coliques. Ces travaux ont été réalisés par plusieurs équipes de l'INSERM sous la direction de Majid Khatib en collaboration avec le GD. Le prix Nobel de médecine a été attribué en 2018 à James Allison, de l'université du Texas, et Tasuku Honjo, de l'université de Kyoto pour la découverte de deux verrous du système immunitaire, CTLA4 et PD 1. Brièvement, les cellules cancéreuses parviennent à neutraliser l'action à leur encontre des lymphocytes T en activant ces interrupteurs qui les éteignent. Cette découverte est à l'origine d'un bouleversement de notre compréhension de l'immunité anti-tumorale et surtout d'un progrès thérapeutique majeur. En effet, en bloquant l'action de ces « extincteurs » de l'immunité anti tumorale, on parvient à booster la réponse thérapeutique. Dans le cancer colorectal, l'effet thérapeutique n'est toutefois observé que dans un sous-groupe minoritaire, les tumeurs dite MSI alors que la majorité (85%) sont MSS. Rendre les tumeurs colique MSS sensibles à un traitement de type anti-PD1 devient donc un objectif scientifique et médical majeur.

L'originalité de notre approche consiste non pas à vouloir bloquer les récepteurs type PD1 mais à moduler leur action en ciblant la maturation des protéines impliquées dans leur expression. Le ciblage du système enzymatique permettant cette maturation, les convertases est l'approche choisie qui ouvre des perspectives sur une possible nouvelle classe thérapeutique en oncologie. Nos travaux se poursuivent in vivo avec à terme la perspective d'un premier essai clinique chez l'homme ... même s'il faut bien sûr être prudent et patient !