

Etude IDeATion

Integrated Discovery of new Immuno-Molecular Actionable Biomarkers for Tumors with Immune-suppressed environment

Pr. Jean-Philippe SPANO

Contexte

- ▶ Les cancers des patients immunodéprimés (ou intervenant dans un environnement dépourvu d'immunité comme le cerveau) :
 - Sont rares (bien que ces cancers associés à une suppression immunitaire aient une fréquence supérieure par rapport à la population générale)

Pathologie	Nb de nouveaux cas par an
LNH chez les PVVIH	~200/an
Cancers du poumon chez les PVVIH	~500/an
LNH post-transplantation	~200/an
Lymphomes cérébraux primitifs	~300/an
Gliomes	~600/an

- Sont souvent graves
- Ne disposent pas d'assez de données (car peu de cas et la localisation peut limiter les investigations)
- Demandent une prise en charge spécifique (double suivi, prise en compte de l'immunodépression...)

« Découverte intégrée de nouveaux biomarqueurs à action immunomoléculaire pour les tumeurs avec environnement immunodéprimé »

- **Faits** : Gravité et méconnaissance des Cancers survenant dans environnements immuns déficients
- **Hypothèse** : Les mutations tumorales diffèrent dans des environnements immuns déficients ou compétents, impactant :
 - les biomarqueurs spécifiques
 - les thérapies ciblées et les immuno-thérapies futures
- **Objectifs** : Découvrir dans des environnements immunodéficients de nouveaux :
 - **Biomarqueurs invasifs et non invasifs** :
 - **Tumoraux** : Séquençage haut débit (NGS) des ADN et ARN tumoraux
 - **Profils mutationnels** (mutanomes)
 - **Mutations reconnues** (ou non) par le système immunitaire (néo-épitopes) déficient,
 - **Non-invasifs** à partir des **Biopsies Liquides** :
 - **ADN tumoral circulant** (ctDNA)
 - **Cellules tumorales circulantes** (CTC)
 - **pour** : – Faciliter le diagnostic, le pronostic et la surveillance thérapeutique et des futures thérapies ciblées et immuno-thérapies,
 - Comprendre en comparant aux environnements immunocompétents
 - Découvrir de nouvelles mutations tumorales et cibles thérapeutiques
 - **Mécanismes d'échappement et de résistance aux traitements**

IDeATlon Forces et Opportunités : les Cancers Rares

4 réseaux nationaux INCa de référence Cancers Rares à l'Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière

CancerVIH (Pr. Jean-Philippe SPANO) : prise en charge des PVVIH atteintes de cancer

K-virogref (Pr. Véronique LEBLOND) : prise en charge des cancers viro-induits post-transplantation

LOC (Pr. Khé HOANG-XUAN) : prise en charge des lymphomes oculo-cérébraux

POLA (Pr. Jean-Yves DELATTRE) : prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques

1 centre labélisé INCa de phases précoces

CLIP² Galilée Pitié-Salpêtrière

1 site labélisé INCa de recherche intégrée sur le cancer

SIRIC CURAMUS

Des services cliniques reconnus

Oncologie médicale Pitié-Salpêtrière

Hématologie clinique Pitié-Salpêtrière

Neuro-Oncologie Pitié-Salpêtrière

Pneumologie Tenon

Maladies Infectieuses et Tropicales Pitié-Salpêtrière

...

Des laboratoires de pointe

Anatomopathologie Pitié-Salpêtrière, Tenon

Oncogénétique Pitié-Salpêtrière

Immunologie Pitié-Salpêtrière

Hématologie biologique Pitié-Salpêtrière

Biologie endocrinienne et oncologique PSL

Virologie Pitié-Salpêtrière

...

La force du projet

- ▶ Une étude transversale et pluridisciplinaire qui réunit :
 - Des équipes spécialisées dans le suivi et le traitement du cancer et des cancers rares
 - Des équipes spécialisées dans le suivi et le traitement du VIH et des Transplantations
 - Des laboratoires de biologie (immunologie, génétique, virologie, biochimie, anapath...)
 - Des biostatisticiens et bio-informaticiens

Schéma de l'étude :

- 1 partie rétrospective de 50 patients
- 1 partie prospective de 120 patients

Les différentes grandes étapes

Séquençage du génome tumoral (sur biopsie congelée ou biopsie fraîche)

Séquençage du génome constitutionnel (sur salive ou cellules sanguines congelées)

Comparaison du génome tumoral de l'immunocompétent et de l'immunodéprimé (si possible)

Comparaison des deux génomes

Détermination du profil mutationnel tumoral

Définition d'un score d'immunogénicité

Analyse des Cellules Tumorales Circulantes (sur sang frais)

Analyse de l'ADN circulant (sur sang frais)

Détermination de la pertinence de l'analyse des CTC pour les cancers du poumon

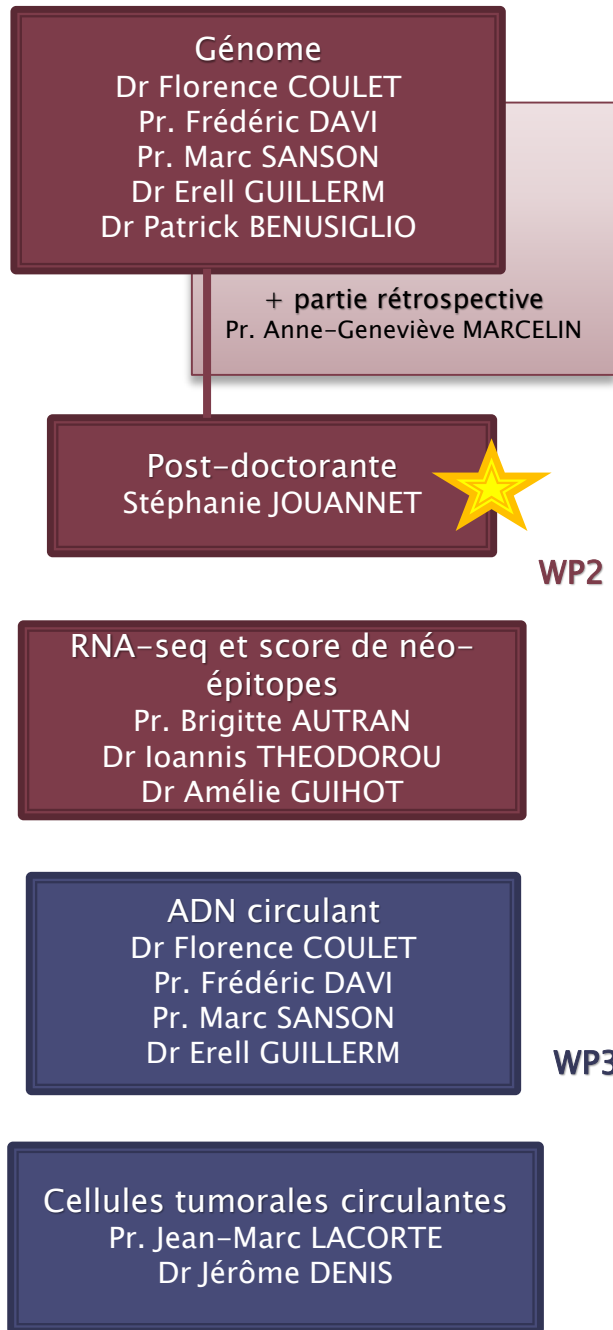
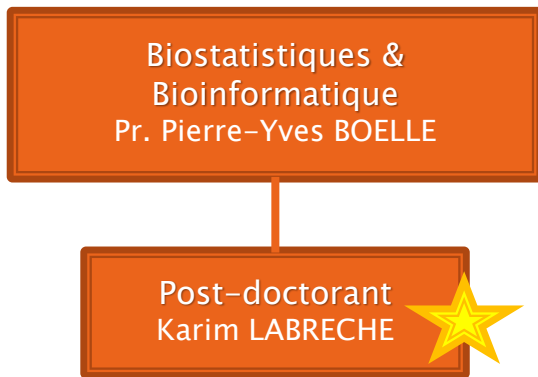
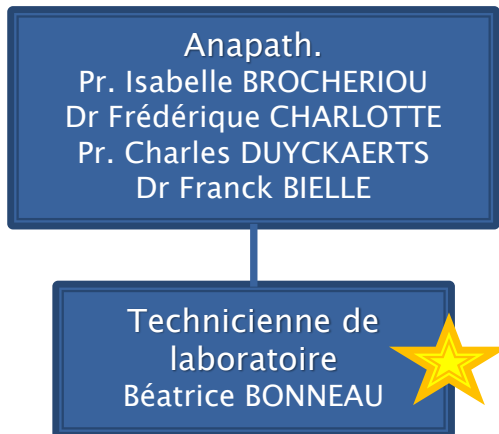
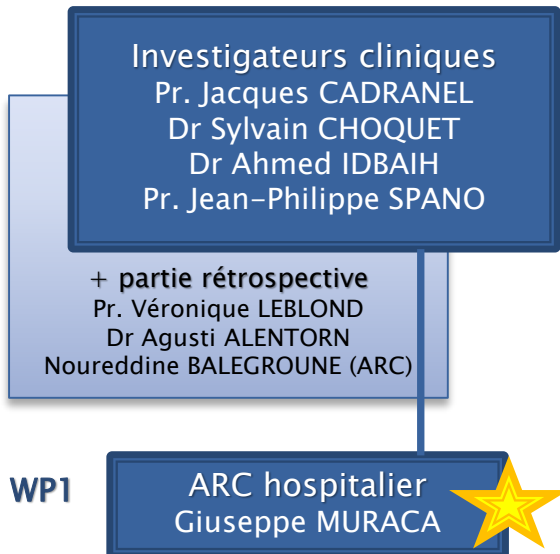
Comparer le profil mutationnel tumoral du patient avec celui de l'ADNc

Identifier les différences au niveau de l'ADNc de l'immunocompétent et de l'immunodéprimé

Lancement du projet



Avancement : mise en place des Equipes



Avancement des Etudes : aspects réglementaires

- ▶ Rétrospectives :
 - Pas de prélèvement nouveau
 - Signature d'un consentement pour utilisation de la biopsie tumorale congelée et des cellules conservées

- ▶ Prospectives :
 - Signature du consentement au diagnostic pour un prélèvement de salive à J0 et des prélèvements sanguins à J0, M3 et M6 + utilisation de la biopsie tumorale (faite dans le cadre du soin)

▶ **Partie rétrospective :**

- Attente du retour du CPP pour inclure les patients **décédés** (certains patients repérés sont décédés pendant le délai de démarrage de l'étude et ce sont des tumeurs rares)
- 31 patients inclus

▶ **Démarrage de la partie prospective :**

- Mise en place effectuée le 4 octobre à la Pitié-Salpêtrière, mise en place à Tenon en décembre
- 1 patient inclus à la Pitié-Salpêtrière