

Lever la résistance des métastases du cerveau pour mieux les traiter par radiothérapie

Publiée dans la prestigieuse revue *Nature Medicine*, l'équipe espagnole du Dr **Manuel Valiente** en collaboration avec le Dr **Céline Dalmasso**, **oncologue radiothérapeute**, le Pr **Elisabeth Moyal** qui dirige le département de radiothérapie, le Dr **Aurore Siegfried** du département d'anatomopathologie de l'IUCT-Oncopole et les équipes d'onco-pneumologie du CHU de Toulouse Rangueil, ont mis en évidence une voie biologique de résistance à la radiothérapie des métastases du cerveau et débuté la recherche sur un traitement visant à dépasser ce blocage. Cette découverte pourrait mener à l'amélioration de la prise en charge des patients et de leur qualité de vie.

Les patients porteurs de tumeurs solides (comme les cancers du poumon, du sein ou les mélanomes) développeront, dans 20 à 40% des cas, des métastases qui atteindront le cerveau. Un an après le diagnostic, la majorité des patients succomberont de cette atteinte cérébrale. L'irradiation du cerveau en totalité, appelé radiothérapie panencéphalique, est un des traitements locaux utilisés et permet d'améliorer le contrôle des métastases cérébrales. Malheureusement, certaines d'entre elles sont résistantes à la radiothérapie et échappent au traitement. On parle de radiorésistance et les mécanismes responsables sont encore mal connus.

L'équipe du Dr Manuel Valiente a alors identifié, en laboratoire, la protéine S100A9 présente dans certaines métastases cérébrales comme un biomarqueur de la résistance à l'irradiation panencéphalique. Puis, les auteurs ont montré que l'inhibition du récepteur de S100A9 via la molécule FPS-ZM1, peut lever la radiorésistance de ces métastases *in vitro*. Cette molécule, utilisée en essai clinique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer où sa bonne tolérance a été démontrée, peut passer la barrière hémato-encéphalique, c'est-à-dire pénétrer dans le cerveau, qui est une zone souvent inaccessible aux médicaments standards.

Le rôle des médecins-chercheurs toulousains a été de confirmer chez les patients le lien entre l'expression de la protéine S100A9 par les métastases cérébrales (secondaires de cancer du poumon) et la résistance à la radiothérapie panencéphalique. Sur une étude rétrospective, ils ont pu montrer que les métastases qui exprimaient S100A9 répondaient moins à la radiothérapie panencéphalique que celles qui ne l'exprimaient pas, confirmant en clinique les résultats du laboratoire obtenus par le Dr Valiente. Cette protéine semble donc bien être un biomarqueur de la réponse au traitement chez les patients.

Cette découverte majeure permettra d'identifier les patients qui ne tireraient pas bénéfice de la radiothérapie panencéphalique ainsi pratiquée et de leur proposer une alternative thérapeutique. Par exemple, l'utilisation de l'inhibiteur FPS-ZM1 pourrait permettre de lever la radiorésistance et de rendre sensible à la radiothérapie les métastases exprimant S100A9, voire même de diminuer les doses de radiothérapie nécessaires au contrôle tumoral et ainsi diminuer les effets secondaires de cette irradiation pan-encéphalique, ce qui pourra être évalué dans des essais thérapeutiques futurs.

- Stratification of radiosensitive brain metastases based on an actionable S100A9/RAGE resistance mechanism, Nat Med, 2022