

Projets Recherche Hospitalo-Universitaire

Deux projets d'envergure contre le cancer portés par l'Institut Curie lauréats du programme RHU

CASSIOPEIA : des méthodes diagnostiques et des thérapies totalement inédites dans les cancers du sein triple négatif

EpCART : une immunothérapie cellulaire innovante et personnalisée contre les cancers difficiles à traiter

Le programme Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) vise à associer des partenaires académiques, hospitaliers et industriels pour améliorer la prise en charge des patients en renforçant la compréhension des maladies, en favorisant l'émergence de traitements plus efficaces et mieux tolérés et en dynamisant le transfert des innovations. Deux projets portés par l'Institut Curie viennent d'être sélectionnés et démarreront très prochainement : CASSIOPEIA dans les cancers du sein triple négatifs et EpCART pour les cancers de mauvais pronostic.

« Cette récompense vient saluer des mois de travail et le formidable élan des équipes de recherche et médicales de l'Institut Curie, aux côtés de nos partenaires académiques et industriels, pour répondre à l'impasse thérapeutique de certains cancers. Ces financements RHU n'auraient pas pu être obtenus sans le soutien du dispositif Carnot qui a permis d'impulser et de mettre en place une dynamique de partenariats industriels, essentielle au développement de ces projets, » déclare le **Pr Alain Puisieux, directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie** qui poursuit : « C'est exactement la richesse de l'Institut Curie qui puise sa force et son excellence dans un modèle unique et inégalé : de la recherche fondamentale à la recherche clinique en s'enrichissant de la recherche translationnelle. Ces récompenses attestent le fait que les équipes de l'Institut Curie savent catalyser ces dynamiques et qu'elles ont entre les mains le formidable espoir qu'il n'y ait plus de cancer incurable. »

« L'importance des soutiens financiers obtenus en partenariat avec des entreprises majeures va nous permettre d'explorer de nouvelles solutions thérapeutiques. Nous rentrons dans une nouvelle phase, celle d'obtenir des réponses profondes et durables pour les formes de cancers les plus graves. C'est une fierté immense pour nos équipes de pouvoir porter cet espoir pour nos patients » précise le **Pr Steven Le Guill, directeur de l'Ensemble hospitalier de l'Institut Curie**.

CASSIOPEIA : des méthodes diagnostiques inédites et une génération nouvelle de thérapies pour les patientes atteintes du cancer du sein triple négatif

Les cancers de mauvais pronostic figurent parmi les priorités de la stratégie décennale de lutte contre le cancer. Parmi ces pathologies : le cancer du sein triple négatif qui touche environ 15 % des femmes atteintes de cancer du sein. L'Institut Curie, premier centre de prise en charge pour le cancer du sein en Europe et fort de son expertise reconnue en biologie des tumeurs, radiomique, et bioinformatique, a fédéré ses équipes de recherche et médicales autour d'un projet ambitieux, CASSIOPEIA, en partenariat avec plusieurs partenaires industriels majeurs (Institut Roche, Roche, Oncodesign, Vyoo agency).

Le projet vise à mieux comprendre les cancers du sein triple négatif, notamment leur hétérogénéité afin d'identifier dès le diagnostic les patientes qui pourraient développer des résistances au traitement. Les équipes vont évaluer de nouveaux procédés de détection des métastases et des récives précoces. L'ambition ? Développer des thérapies inédites ayant pour cible les fibroblastes, un type cellulaire très abondant dans les tumeurs, et pourtant non encore ciblé sur le plan thérapeutique.

EpCART : une thérapie cellulaire innovante et personnalisée associant l'immuno-épigénétique et les cellules CAR-T pour lutter contre les cancers de mauvais pronostic

De nombreux cancers restent difficiles à traiter car les thérapies disponibles actuellement, et même les plus récentes comme les immunothérapies, ne sont pas suffisamment efficaces sur le long terme. Mettre au point des thérapies innovantes personnalisées et durables est un enjeu majeur pour les chercheurs et les médecins.

A la pointe en immunothérapie anticancéreuse et fortes d'une expertise internationale en épigénétique, les équipes de l'Institut Curie se sont mobilisées autour d'un projet ambitieux : EpCART. Elles le mènent en partenariat avec Mnemo Therapeutics et le centre MEARY de thérapie cellulaire et génique de l'AP-HP.

Le projet vise à tester une approche thérapeutique innovante et personnalisée combinant l'immuno-épigénétique aux thérapies CAR-T, née de travaux de recherche menés à l'Institut Curie et développés par sa spin-off Mnemo Therapeutics. Après la validation complète préclinique de cette approche unique, un essai clinique va évaluer la faisabilité de la production de ces thérapies cellulaires originales et l'absence d'effets secondaires chez des patients atteints de tumeurs solides.

CONTACTS PRESSE :

INSTITUT CURIE

Elsa Champion – 07 64 43 09 28 – elsa.champion@curie.fr

Catherine Goupillon-Senghor – 06 13 91 63 63 – catherine.goupillon@curie.fr

HAVAS PARIS

Jean-Wilfried Kemajou – 06 23 34 93 18 – jean-wilfried.kemajou-yanzeu@havas.com

A propos de l'Institut Curie

Acteur de référence de la lutte contre le cancer, il associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement.

Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus: curie.fr

Cancer du sein triple négatif : vers une nouvelle génération de thérapies jamais explorées

30 ans après les premières thérapies ciblées, 20 ans après l'émergence de l'immunothérapie, les équipes de l'Institut Curie entament aujourd'hui un nouveau tournant en cancérologie. Pour la première fois, elles vont cibler une population cellulaire spécifique impliquée dans les processus cancéreux (les fibroblastes). Financé à hauteur de 10 millions d'euros pendant 5 ans, le nouveau projet RHU CASSIOPEIA coordonné par l'Institut Curie avec plusieurs industriels vise à améliorer le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein triple négatif.

Parmi les 60 000 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués par an en France, le cancer du sein triple négatif touche environ 15 % des patientes et les trois quarts d'entre elles ne répondent pas aux traitements. Priorités de la stratégie décennale contre le cancer, ces cancers sont plus agressifs, avec un risque plus élevé de devenir métastatique et touchent souvent les femmes jeunes. Les équipes de l'Institut Curie, 1^{er} centre européen de prise en charge du cancer du sein, démarrent le projet RHU CASSIOPEIA, en lien avec plusieurs partenaires industriels pour apporter des solutions diagnostiques et thérapeutiques inédites aux femmes atteintes de cancers du sein triple négatifs.

« Fruit de nombreuses années de recherches sur le microenvironnement tumoral et sur les fibroblastes en particulier, nos travaux prennent désormais une dimension nouvelle. Plusieurs équipes du Centre de recherche et de l'Ensemble hospitalier ont réuni leurs expertises et leurs forces autour de cet ambitieux projet pour explorer une nouvelle génération de thérapies et changer de paradigme clinique pour les femmes atteintes de cancers du sein triple négatif », déclare **Fatima Mehta-Grigoriou, directrice de recherche Inserm, cheffe de l'équipe Stress et cancer à l'Institut Curie, et investigatrice principale du projet CASSIOPEIA.**

Les fibroblastes, les cellules au cœur du projet CASSIOPEIA

Les fibroblastes ne sont ni des cellules immunitaires ni des cellules tumorales. Cellules de soutien des tissus, elles participent directement au développement tumoral. Les cellules cancéreuses les modifient, les détournent à leur profit et favorisent ainsi la propagation métastatique. Par ailleurs, certains fibroblastes empêchent l'action des immunothérapies et favorisent les résistances. Jusqu'à présent, ces cellules fibroblastiques ne sont la cible d'aucun médicament. Mais la donne pourrait bien changer dans les années à venir.

A l'Institut Curie, l'équipe de **Fatima Mehta-Grigoriou** a identifié des populations distinctes de fibroblastes, dont certaines sont pro-tumorales et contre lesquelles il faut lutter. Or, ces populations de cellules sont très abondantes dans les cancers agressifs, en particulier dans les cancers triple négatifs et elles ne sont pas encore ciblées sur le plan thérapeutique. Ainsi, les recherches menées à l'Institut Curie dans son laboratoire, ont mis en évidence le rôle de deux marqueurs distincts au niveau de ces fibroblastes : le premier (FAP) est en jeu dans la propagation métastatique et le second (ANTRX) favorise spécifiquement la résistance à l'immunothérapie. *« Sur la base de ces découvertes récentes, nous avons développé un projet de recherche clinique ciblant spécifiquement ces marqueurs afin de visualiser le développement métastatique et améliorer la sensibilité à l'immunothérapie, »* précise le **Pr. François Clément Bidard, médecin chercheur en oncologie médicale à l'Institut Curie.**

Méthodes diagnostiques innovantes et cibles thérapeutiques inédites

Le projet CASSIOPEIA a pour objectif de « détecter » l'ADN tumoral circulant ainsi que ce marqueur fibroblastique FAP et ainsi d'identifier au diagnostic les patientes susceptibles d'avoir un fort taux de récurrence et une résistance au traitement. Pour cela, les équipes d'**Irène Buvat, directrice de l'unité Imagerie translationnelle en oncologie, et du Dr Hervé Brisse, chef du département d'imagerie de l'Institut Curie** ont mis au point des méthodes d'imagerie innovantes pour « visualiser » des métastases précoces chez les patientes grâce à des analyses de tomographie de positons (TEP-scan) corps entier utilisant un nouveau radiotracer : FAPI, capable de reconnaître le marqueur FAP.

Mais le projet va bien plus loin car le but est de pouvoir éliminer les cellules fibroblastiques à l'origine des résistances aux immunothérapies, grâce à un nouveau brevet issu des recherches de Fatima Mechta-Grigoriou et détenu par l'Institut Curie. Pour ce faire, les équipes du consortium du projet vont combiner deux stratégies. Les chercheurs vont utiliser la plateforme anticorps de l'Institut Curie - dirigée par **Franck Perez, directeur de recherche au CNRS de l'unité Biologie cellulaire et cancer de l'Institut Curie** - pour développer des anticorps « nanobody » très spécifiques pour cibler les fibroblastes avec tout un nouveau médicament. Par ailleurs, ils évalueront également une nouvelle immunothérapie pour contrecarrer la résistance aux traitements.

Concrètement, tout au long des 5 ans prévus pour le projet, des essais cliniques seront menés à l'Institut Curie. Ils permettront d'évaluer les nouvelles méthodes diagnostiques via le monitoring du traceur d'imagerie corps entier FAPI, et de l'ADN tumoral circulant (essai de phase 3), un essai clinique de phase 2 pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie. Enfin, un essai de phase 1 à la fin du projet pour évaluer la nouvelle molécule dont le design sera mis au point à l'Institut Curie.

« Améliorer les connaissances pour mieux anticiper les résistances, » conclut **Fatima Mechta-Grigoriou**. « Les tumeurs sont plastiques et capables de s'adapter aux traitements. Aujourd'hui, nous voulons comprendre la maladie, décrypter l'hétérogénéité des tumeurs, anticiper ses adaptations pour pouvoir mieux la combattre et proposer de nouvelles solutions thérapeutiques aux patientes. »

Le consortium CASSIOPEIA

- **Fatima Mechta-Grigoriou**, cheffe de l'équipe Stress et Cancer à l'Institut Curie, investigatrice principale du projet ;
- **Pr. François-Clément Bidard**, médecin chercheur en oncologie médicale à l'Institut Curie, directeur de la plateforme de biomarqueurs tumoraux circulants ;
- **Irène Buvat**, directrice de l'unité Imagerie translationnelle en oncologie (LITO, Inserm-Institut Curie) ;
- **Franck Perez**, directeur de la plateforme anticorps thérapeutiques et recombinants de l'Institut Curie ;
- **Emmanuel Barillot**, directeur de l'unité Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie des systèmes complexes (Inserm, Institut Curie)
- **Dr. Olivier Madar**, directeur du département de radio-pharmacologie de l'Institut Curie ;
- **Dr. Hervé Brisse & Dr. Laurence Champion**, directeur et médecin du département d'imagerie de l'Institut Curie
- **Pr. Anne Vincent-Salomon**, directrice du pôle de médecine diagnostique et théranostique de l'Institut Curie.

Les entreprises impliqués dans le projet sont : Institut Roche, Roche France, Oncodesign (développement des molécules radiopharmaceutiques) et Vyoo agency (économie de santé).

Références :

Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *F.Cancer Cell*. 2018 Mar 12;33(3):463-479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011> . Epub 2018 Feb 15.PMID: 29455927

Pelon, F., Bourachot, B., Kieffer, Y. *et al.* **Cancer-associated fibroblast heterogeneity in axillary lymph nodes drives metastases in breast cancer through complementary mechanisms.** *Nat Commun* **11**, 404 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14134-w>

> Cancer du sein : comment les fibroblastes favorisent l'apparition de métastases : <https://curie.fr/actualite/cancers-du-sein/cancer-du-sein-comment-les-fibroblastes-favorisent-lapparition-de>

Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer. Yann Kieffer, et al. *Cancer Discov*. 2020 May 20:CD-19-1384. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1384> . Online ahead of print. PMID: 32434947

> Résistance à l'immunothérapie : un nouveau type cellulaire dans le micro-environnement tumoral : <https://curie.fr/actualite/innovation/resistance-immunotherapie-un-nouveau-type-cellulaire-dans-le-micro>

Combinaison de l'immuno-épigénétique et des thérapies CAR-T : une approche thérapeutique unique et personnalisée pour les cancers difficiles à traiter

20 ans après l'émergence de l'immunothérapie, les équipes de l'Institut Curie franchissent une nouvelle étape dans le traitement des cancers. De nouvelles thérapies cellulaires combinant l'immuno-épigénétique aux thérapies CAR-T, nées de travaux de recherche menés à l'Institut Curie, constituent un véritable espoir contre les tumeurs difficiles à traiter. Financé à hauteur de 10 millions d'euros pendant 5 ans, le nouveau projet RHU, baptisé EpCART et coordonné par l'Institut Curie avec plusieurs partenaires industriels et académiques, vise à valider en clinique cette approche unique et prometteuse dans plusieurs tumeurs solides.

Ces nouvelles thérapies cellulaires qui combinent l'immuno-épigénétique à des thérapies **CAR-T**, sont nées des travaux du laboratoire de **Sebastian Amigorena, directeur de recherche au CNRS et chef de l'équipe Réponses Immunitaires et Cancer (Institut Curie, Inserm)** en collaboration avec plusieurs équipes de recherche de l'Institut Curie.

« Plus de dix ans ont été nécessaires pour mettre au point cette stratégie révolutionnaire, et avant cela des années de recherche fondamentale pour comprendre le fonctionnement du système immunitaire et de l'épigénétique, deux domaines de recherche phares de l'Institut Curie. Nous nous réjouissons de cette nouvelle étape franchie grâce au financement RHU qui nous permet de développer des essais cliniques innovants au bénéfice des patients, » explique **Sebastian Amigorena, coordinateur du projet.**

Les **thérapies CAR-T** constituent une nouvelle forme d'immunothérapie reposant sur la modification génétique des propres lymphocytes T d'un patient. Une fois modifiés, ces lymphocytes T devenus « cellules CAR-T » sont réinjectés au patient afin que ceux-ci soient en mesure de reconnaître et détruire ses cellules cancéreuses. **L'épigénétique** permet de « reprogrammer » ces cellules CAR-T (en bloquant l'expression d'une enzyme, réduisant ainsi les capacités de survie et de renouvellement des cellules), augmentant ainsi leur efficacité à rejeter la tumeur. C'est une approche unique en terme de lutte contre les tumeurs difficiles à traiter.

Evaluer la faisabilité de la production de ces thérapies cellulaires innovantes et l'absence d'effets secondaires

Le programme EpCART associe la forte expertise complémentaire de trois partenaires dans les domaines de la médecine translationnelle et des thérapies cellulaires : l'Institut Curie, **Mnemo-Therapeutics**, une spin-off de l'Institut Curie et du Memorial Sloan Kettering (NY- USA) dédiée aux thérapies cellulaires de nouvelle génération, et le **Centre de thérapie cellulaire et génique MEARY** de l'AP-HP.

Le financement RHU va permettre de finaliser le travail préclinique déjà réalisé pour passer rapidement à la phase clinique qui testera des modèles CAR-T dont la production est académique, une première en France. Un essai clinique de phases I-II incluant 35 patients pourra démarrer d'ici 2 ans : un essai « basket » qui concernera des tumeurs solides de différentes localisations (cancer du sein triple négatif, cancer du poumon, mésothéliome, etc.), suivi de deux phases dédiées à des conditions spécifiques (cancer du sein triple négatif et une deuxième choisie d'après les résultats de la première phase).

« Dans ce premier essai clinique précoce, nous allons pouvoir évaluer la faisabilité de la production de ces thérapies cellulaires innovantes issues du milieu académique, en construisant, avec le Dr Alcantara, le parcours de soin des patients ; l'un des enjeux sera également le suivi de la tolérance et de l'efficacité immunologique de ces thérapies, » précise le **Pr Nicolas Girard, oncologue pneumologue à l'Institut Curie, responsable de l'Institut du Thorax Curie – Montsouris, et porteur du projet pour l'Ensemble hospitalier.**

C'est un programme très structurant pour l'Institut Curie et nos partenaires de l'AP-HP qui va engager les équipes dans la durée. Ce projet d'envergure va en effet permettre de motiver les cliniciens à s'intéresser aux thérapies CAR-T et à monter dans un futur proche des essais cliniques pour les patients chez qui les immunothérapies actuelles ne fonctionnent pas suffisamment. « *Ce programme, original et sans précédent, ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des cancers solides,* » conclut le **Pr Nicolas Girard**.

Le consortium EpCART

- **Sebastian Amigorena**, chef de l'équipe Réponses immunitaires et Cancer (Institut Curie, Inserm), investigateur principal du projet ;
- **Nicolas Girard**, médecin pneumologue à l'Institut Curie, coordinateur de l'Institut du Thorax Curie-Montsouris ;
- **Marion Alcantara**, médecin doctorante au sein de l'équipe Réponses immunitaires et Cancer (Institut Curie, Inserm) ;
- **Cécile Alanio**, médecin chercheuse au sein de l'équipe Réponses immunitaires et Cancer (Institut Curie, Inserm) ;
- **Michael Saitakis**, chercheur à Mnemo Therapeutics ;
- **Nathalie Amzallag**, cheffe de projets Immunothérapie, Unité Immunité et Cancer (Institut Curie, Inserm) ;
- **François Gaudet**, directeur scientifique de Mnemo Therapeutics ;
- **Jérôme Larghero**, directeur du Centre de thérapie cellulaire et génique MEARY de l'AP-HP.

Les partenaires du projet sont : Mnemo Therapeutics (spin-off de l'Institut Curie et du Memorial Sloane Kettering dédiée aux thérapies cellulaires de nouvelle génération) et le Centre de thérapie cellulaire et génique MEARY de l'AP-HP.

Références :

Pace L, Goudot C, Zueva E, Gueguen P, Burgdorf N, Waterfall JJ, Quivy JP, Almouzni G, Amigorena S. **The epigenetic control of stemness in CD8+ T cell fate commitment.** *Science.* 2018 Jan 12;359(6372):177-186. <https://doi.org/10.1126/science.aah6499>. PMID: 29326266.

> L'Institut Curie salue la levée de fonds de 75 millions d'euros réalisée par sa spin-off Mnemo Therapeutics : <https://curie.fr/page/linstitut-curie-salue-la-levée-de-fonds-de-75-millions-deuros-realisee-par-sa-spin-mnemo>

ⁱ Essai « basket » : type d'essai clinique qui teste l'efficacité d'une thérapie ciblée chez des patients présentant le même type de mutation ou le même biomarqueur indépendamment de leur type spécifique de cancer