

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 Mechta-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 Mechta-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 radiotraceur : 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>