

PROJET 4

Optimiser le traitement d'un cancer du rein



Ciblage de l'axe ERL+CXCL/CXCR en association à l'immunothérapie/anti-angiogéniques dans les cancers du rein métastatiques : des stratégies de traitement optimales

PORTEUR DU PROJET

Dr Gilles Pagès

Directeur de Recherche INSERM première classe - Chef d'équipe au sein de l'Institut Cancer et Vieillesse de Nice UMR CNRS 7284/U Inserm 1081/Centre de lutte contre le cancer de Nice (Centre Antoine Lacassagne)

CONTEXTE

Les cancers du rein à cellules claires (RCC) représentent 85 % des cancers du rein et 3 % des cancers de l'adulte. Leur fréquence est en constante augmentation, avec 8 500 nouveaux cas chaque année en France, pour une mortalité de près de 4 000 cas.

Les médecins sont confrontés à deux situations différentes :

- La maladie non métastatique, pour laquelle le temps séparant le diagnostic d'une évolution en phase métastatique est soit court (trois ans et moins), soit très long (>10 ans).
- La maladie métastatique incurable, traitée en première ligne par immunothérapies, anti-angiogéniques (molécules empêchant la formation des vaisseaux sanguins qui irriguent la tumeur), ou la combinaison des deux.

En phase métastatique, l'immunothérapie permet d'atteindre des rémissions à long terme. Toutefois, seulement 30 % des patients y sont sensibles.

ENJEU

Le potentiel thérapeutique des immunothérapies a vocation à s'ouvrir à un plus grand nombre de patients en phase métastatique. Une meilleure connaissance des processus sous-jacents et de leurs modulations potentielles s'avère, dans ce contexte, déterminante.

L'enjeu : pouvoir proposer des prises en charges combinant plusieurs approches pour prolonger la survie ou induire des rémissions à très long terme de patients atteints de cancers du rein à cellules claires métastatiques.

VOIE DE RECHERCHE

Parmi les pistes de modulation étudiées, l'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain travaille sur des cytokines du micro-environnement tumoral : la famille des cytokines ELR+CXCL, connue pour stimuler les récepteurs CXCR1/2, impliquées dans la survie et la prolifération des cellules cancéreuses, le façonnage du micro-environnement tumoral et certains processus métastatiques.

L'équipe de recherche a dans ce contexte développé plusieurs inhibiteurs de l'axe ERL+CXCL/CXCR, avec pour chef de file le composé MCK140, une molécule capable de stopper la progression/migration et la survie des cellules de RCC, sans toxicité pour les cellules saines.

LE PROJET

Le projet repose sur un essai clinique visant à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du MCK140. Les analyses seront réalisées sur différents modèles animaux, ainsi que sur des échantillons de tumeurs de patients, de façon à valider la pertinence de l'approche.

L'inhibition de l'axe de signalisation ELR+CXCL-CXCR devrait diminuer la prolifération des cellules tumorales, bloquer l'angiogenèse tumorale, inhiber l'inflammation chronique et empêcher le développement et/ou l'activation d'éléments pro-cancer du microenvironnement. Autant de facteurs favorisant l'efficacité de l'immunothérapie.

PERSPECTIVES

Ce projet permettra d'améliorer la compréhension des mécanismes de résistance à l'immunothérapie et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les cellules de la tumeur et/ou de son microenvironnement. Associer une immunothérapie/anti-angiogénique avec des composés innovants laisse entrevoir la possibilité de prolonger la survie ou d'induire des rémissions à très longs termes de patients atteints de cancers du rein à cellules claires métastatique.