

Les cytokines ELR+CXCL et la protéine Tristetraproline (TTP); des marqueurs prédictifs de la résistance aux thérapies anti-angiogéniques et de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes pour les cancers du sein

Introduction

Depuis les années 2000, de nouveaux traitements contre le cancer ont été expérimentés, développés et utilisés pour traiter certaines tumeurs solides : il s'agit des traitements dits anti-angiogéniques, qui, utilisés seul ou en association avec un traitement conventionnel, visent à bloquer un des mécanismes essentiels du développement tumoral, la création de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui apportent à la tumeur l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance.

Ces médicaments ont prouvé leur efficacité, mais de façon partielle : ces traitements augmentent la survie sans progression des patients mais ne modifient pas la survie globale sauf dans quelques cas extrêmement rares, les effets secondaires peuvent parfois être importants et le coût élevé de ces médicaments est un frein à leur utilisation.

Travaillant dans le domaine de l'angiogenèse tumorale depuis 15 années, l'équipe dirigée par Gilles Pagès oriente désormais ses recherches sur les mécanismes qui déterminent l'échec ou la réussite de ces traitements anti-angiogéniques. L'objectif de ces travaux serait de pouvoir prédire, avant l'instauration du traitement anti-angiogénique, si le patient y sera répondeur afin de ne pas l'exposer à des effets secondaires inutiles et de surcroît pouvoir lui proposer immédiatement une autre alternative thérapeutique, plutôt qu'après l'échec du traitement de première intention.

Ce projet multidisciplinaire permettra de poursuivre la collaboration entre l'équipe de Gilles Pagès et les équipes du Centre Antoine Lacassagne, et de renforcer les collaborations initiées, dès son arrivée au CSM, avec les équipes du Centre Hospitalier Princesse Grace. Les équipes hospitalières fournissent, après accord des patients, des échantillons des tumeurs dont ils sont atteints, et certaines informations concernant le traitement et le suivi de leur maladie.

Résumé du projet

Les tumeurs ont besoin d'un support en oxygène et nutriment pour leur croissance. Ce support est donc amené par les néo-vaisseaux intra-tumoraux résultant d'un phénomène de néo-angiogenèse stimulé par des facteurs de croissance sécrétés par les cellules tumorales et celles du microenvironnement. Depuis 2004, une grande excitation autour du «Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)», un des premiers facteurs de croissance des cellules endothéliales à avoir été identifié, a induit le développement de stratégies thérapeutiques ciblant le VEGF ou ses récepteurs notamment dans les cancers du colon, du poumon, du sein, du rein et de l'ovaire. Ces inhibiteurs des facteurs de croissance ou de leurs récepteurs sont appelés thérapies anti-angiogéniques.

Bien que ces traitements augmentent la survie sans progression, de manière générale ils ne modifient pas la survie globale des patients mais simplement leur qualité de vie notamment dans les cancers du sein et du rein. Des expériences récentes suggèrent que malgré une diminution de la taille des tumeurs au cours des premiers mois de traitement, ces traitements induisent la sélection de cellules tumorales plus agressives qui seraient responsables de la reprise de la croissance tumorale et de la dissémination de métastases.

Une des hypothèses pouvant expliquer ce semi échec est la production, par les cellules tumorales ou les cellules du microenvironnement tumoral, de facteurs d'angiogenèse aux propriétés équivalentes à celles du VEGF ou de ses récepteurs, cibles thérapeutiques principales des traitements actuels.

Des travaux antérieurs de Gilles Pagès et de son équipe ont permis d'en identifier certains appelés cytokines ELR+CXCL. Ces cytokines ont des propriétés pro-inflammatoires et pro-angiogéniques. Elles se sont avérées être des marqueurs pronostiques de survie dans les cancers du rein à cellules claires (RCC) métastatiques et être des marqueurs pronostiques de survie plus pertinents que le VEGF.

L'importance de ces cytokines a conduit l'équipe de Gilles Pagès à développer et breveter (PCT 2014) des anticorps monoclonaux ciblant de manière concomitante les trois cytokines «pronostiques» les plus pertinentes pour les cancers du reins à cellules claires, CXCL1, CXCL7, CXCL8. Dans des modèles animaux expérimentaux, ces anticorps, contrairement à des anticorps anti-VEGF, réduisent de manière considérable la croissance tumorale. L'équipe teste actuellement ces anticorps sur des cellules de tumeurs rénales résistant au traitement anti-angiogénique de référence dans le cancer du rein, le SUTENT.

La présence des cytokines ELR+CXCL a été également observée dans les cancers du sein métastatique et pourraient donc aussi représenter un traitement performant de ces cancers.

Ce projet a pour objectif:

- De déterminer avec précision l'expression de ces cytokines sur un panel de cellules de cancers du sein provenant de lignées commerciales et d'en vérifier la corrélation avec l'agressivité tumorale.
- De comparer l'efficacité de traitements chimio-thérapeutiques conventionnels (taxane, Herceptine) et des anticorps anti ELR+CXCL après xénogreffes de cellules tumorales humaines chez la souris immuno-déprimée.
- De montrer ces anticorps inhibent, chez la souris, la croissance de tumeurs résistantes aux autres traitements utilisés dans le traitement du cancer du sein (Herceptine)

Dans de cellules normales, l'expression de ces cytokines est inhibée par une protéine suppresseur de tumeurs, la protéine tristetraproline (TTP) dont l'expression est fortement diminuée dans de nombreux cancers dont les cancers du sein. L'équipe de Gilles Pagès a identifié une mutation silencieuse de cette protéine qui serait responsable de l'élévation des cytokines ELR+CXCL et donc prédictive de l'inefficacité d'un traitement par Herceptine chez des patientes atteintes de tumeurs du sein. L'équipe de Gilles Pagès envisage de développer, grâce à ce projet, un test de détection de cette mutation qui serait donc un marqueur prédictif de la réussite du traitement ce qui éviterait l'utilisation d'un traitement inefficace.

Nous pensons que les anticorps anti-CXCL devraient ralentir la croissance de tumeurs du sein expérimentales. Ce résultat serait particulièrement important pour certaines tumeurs du sein dites triple négatives pour lesquelles les options thérapeutiques sont inexistantes et pour les tumeurs résistantes aux traitements actuels par la Herceptine.