

Paris, le 12 mars 2019

Information presse

Cancer du poumon métastatique : une thérapie ciblée pour améliorer l'efficacité du traitement

Comment améliorer l'efficacité de la chimiothérapie dans les formes les plus agressives du cancer du poumon ? Des équipes de l'Inserm, de l'Université Paris Descartes et de l'AP-HP ont peut-être trouvé la solution à travers le développement d'une thérapie ciblée visant à améliorer la réponse aux sels de platine - la chimiothérapie de référence en cas de cancer du poumon - en neutralisant l'activité d'un récepteur contribuant à l'agressivité de ce cancer. Ces travaux parus dans [Cancer Letters](#), montrent que chez la souris, cette thérapie restaure la réponse à la chimiothérapie et réduit par deux à trois la survenue de métastases.

L'espérance de vie du cancer du poumon métastatique reste très limitée, avec 85 % des patients qui décèdent dans les 5 ans. Les nouveaux traitements disponibles pour certaines populations présentent une réelle efficacité, mais celle-ci est limitée dans le temps et des rechutes successives sont courantes. Accroître l'efficacité des traitements et trouver de nouvelles thérapies reste donc une priorité.

C'est sur cette problématique que travaille l'équipe de Patricia Forgez, chercheuse Inserm, qui en collaboration avec des équipes de l'AP-HP (hôpitaux Cochin, Lariboisière et Saint-Antoine), et de l'Université Paris Descartes développe une thérapie ciblée pour augmenter la sensibilité des tumeurs les plus agressives aux sels de platine, chimiothérapie incontournable contre le cancer du poumon.

Dans de précédents travaux, Patricia Forgez et ses collaborateurs avaient montré que les tumeurs pulmonaires et surtout celles à un stade métastatique surexpriment le récepteur à la neurotensine. Cette dernière est une petite molécule produite dans les intestins et le cerveau, qui se trouve également anormalement surexprimée dans les tumeurs, où en se liant à son récepteur, elle déclenche de manière continue une cascade de signaux stimulant la croissance, la survie et la migration des cellules tumorales. Celles-ci sont ainsi beaucoup plus agressives et sont peu ou pas sensibles aux sels de platine. En corrélant la surexpression du récepteur à la neurotensine avec

un plus mauvais pronostic observé chez les malades, les chercheurs ont démontré que ce récepteur est un acteur de la progression tumorale.¹

Dans cette nouvelle étude, l'équipe de recherche a développé un anticorps neutralisant spécifiquement la forme de neurotensine produite par les tumeurs.² Elle l'a testé dans plusieurs modèles expérimentaux chez la souris et a observé que la tumeur régressait de 40 à 65 % en taille et perdait en agressivité. Les souris traitées présentaient ainsi moitié moins de métastases ganglionnaires et pulmonaires que les animaux non traités. Les chercheurs ont également montré que l'administration concomitante de l'anticorps avec un sel de platine permettait de restaurer ou d'améliorer l'efficacité du traitement en améliorant l'accès de la molécule thérapeutique à sa cible.

L'objectif à terme est le développement d'une thérapie ciblée permettant de bloquer le récepteur à la neurotensine afin d'affaiblir les cellules tumorales et d'améliorer leur sensibilité aux sels de platine.

« Presque tous les patients diagnostiqués pour un cancer du poumon bénéficieront à un moment donné de leur prise en charge d'un traitement par les sels de platine, rappelle Jean Trédaniel, co-auteur de l'étude et responsable de l'unité de cancérologie thoracique du Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, que ce soit en première intention ou après échec d'une thérapie ciblée ou d'une immunothérapie. Or, les sels de platine sont toxiques pour l'organisme et il n'est donc pas possible d'augmenter les doses en cas de résistance. Administrer cet anticorps permettrait de rendre la tumeur plus sensible au traitement. En outre, chez la souris, il a été très bien toléré sur le long terme. »

En collaboration avec Inserm Transfert, la SATT Ile de France INNOV, et Fair Journey Biologics, l'équipe de recherche travaille maintenant à développer des anticorps anti-neurotensine utilisables chez l'humain dans l'objectif de débiter un essai clinique. Des résultats encourageants sur le cancer du poumon permettraient d'étendre cette thérapie aux autres cancers exprimant la neurotensine et son récepteur, comme le cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre, de la prostate, du pancréas, de l'estomac et du côlon.

Sources

Modulation of lung cancer cell plasticity and heterogeneity with the restoration of cisplatin sensitivity by Neurotensin antibody

Zherui Wu¹, Ludovic Fournel^{1,2,3&}, Nicolas Stadler^{1&}, Jin Liu^{1&}, Agnès Boullier⁴, Nadia Hoyeau⁵, Jean François Fléjou⁵, Véronique Duchatelle⁶, Nouzha Djebrani-Oussedik⁷, Mikaël Agopianz⁸, Evelyne Ségal-Bendirdjian¹, Anne Gompel^{1,9}, Marco Alifano^{1,2}, Olle Melander¹⁰, Jean Trédaniel^{1,11*}, and Patricia Forgez^{1*}

¹ Cette découverte a été protégée par un brevet déposé par Inserm Transfert et dont les copropriétaires sont l'Inserm et l'AP-HP. Ce brevet revendique que le récepteur de la neurotensine est un marqueur de l'agressivité tumorale et la neurotensine une cible thérapeutique potentielle.

² Cet anticorps a fait l'objet de plusieurs dépôts de demandes de brevets par Inserm Transfert pour le compte de l'Inserm et de l'Université Paris Descartes ; un de ces brevets a été délivré fin 2018 aux Etats-Unis.

£ contribute equally to the work

- 1 INSERM UMRS 1007, Paris Descartes University, 75270 Paris cedex 06, France,
- 2 Department of Thoracic Surgery, Cochin Hospital of Paris, AP-HP, Paris Descartes University, Paris, France.
- 3 Paris-Sud, Paris-Saclay University, Orsay, France
- 4 CBH Biochemistry Laboratory, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
- 5 Department of Pathology, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, UPMC, Paris, France
- 6 Department of Pathology, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Paris Descartes University, Paris, France.
- 7 Toxicology Laboratory, Lariboisière Hospital, AP-HP, Paris, France
- 8 Department of Pathology, CHRU Nancy, University of Lorraine, Nancy, France
- 9 Department of Gynecology Obstetrics II and Reproductive Medicine, Paris Descartes University, AP-HP, Paris, France
- 10 Department of Clinical Sciences, Lund University, Skåne University Hospital, CRC, Malmö, Sweden.
- 11 Unit of Thoracic Oncology Service, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Paris Descartes University, Paris, France.

Cancer Letters : <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.12.007>

Contact chercheur

Patricia Forgez

Chercheuse Inserm

Responsable de l'équipe Inserm « Thérapie ciblée, progression tumorale et réponse aux chimiothérapies des cancers du poumon, des cancers gynécologiques »

Unité 1124 T3S Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire

Equipe 5 Homéostasie cellulaire, cancer et thérapies

+33 (0) 1 42 86 22 77

patricia.forgez@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr

📄 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)



A propos de l'AP-HP : L'AP-HP est le premier centre hospitalier universitaire d'Europe, organisé autour des 7 Universités de Paris et de la région Ile-de-France. Elle est étroitement liée à tous les grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, CEA, INRA, Institut Pasteur, etc.) dans le cadre d'unités mixtes de recherche de ses 10 groupes hospitaliers. Elle compte trois Instituts Hospitalo-Universitaires d'envergure mondiale. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, le CHU de Paris a créé un maillage de structures d'appui à l'organisation de la recherche et à l'investigation : 14 unités de recherche clinique, 17 centres d'investigation clinique, 4 centres de recherche clinique et 2 centres pour les essais précoces, 12 plateformes de collections biologiques, 2 sites intégrés de recherche sur le cancer, un entrepôt de données de santé recueillant les données de soins des 8 millions de patients vus chaque année. Les chercheurs de l'AP-HP signent annuellement près de 10 000 publications scientifiques et plus de 4 450 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, à promotion académique ou industrielle, nationaux, européens et internationaux. Détentrices d'un portefeuille de plus de 500 brevets, de bases de données et de matériels biologiques uniques, l'AP-HP valorise les travaux de recherche remarquables des biologistes et cliniciens chercheurs de ses hôpitaux. Près de la moitié des innovations brevetées sont licenciées à des entreprises du monde entier et sont à l'origine de la création de près de 60 jeunes entreprises. <http://www.aphp.fr>

A propos de l'Université Paris Descartes : L'Université Paris Descartes, l'université des sciences de l'Homme et de la santé à Paris. Avec ses 9 Unités de Formation et de Recherche (UFR) et son IUT, l'Université Paris Descartes couvre l'ensemble des connaissances en sciences de l'Homme et de la santé. Seule université francilienne réunissant médecine, pharmacie, dentaire et maïeutique, son pôle santé est internationalement reconnu pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche.