

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 « re-programmer » 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 Sloane 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