

Communiqué de presse – 30 mars 2023

## **L'IUCT-Oncopole & ARTIOS PHARMA s'associent pour lever les résistances aux thérapies des formes familiales de cancers du sein**

Toulouse, le 30 mars 2023 – L'IUCT-Oncopole initie un projet national ambitieux en collaboration avec le Laboratoire Artios Pharma Limited (Artios), une biotech britannique pionnière dans le développement de nouvelles petites molécules thérapeutiques qui ciblent le processus de réponse aux dommages de l'ADN (« DDR ») afin de comprendre les mécanismes de résistance aux thérapies anti-PARP chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique avec des mutations germinales des gènes BRCA1 et/ou 2. Intitulé REPARP (REpair factor expression as biomarker of PARP inhibitor resistance), son ambition est de faire évoluer les indications thérapeutiques et améliorer la survie de ces patientes.

### *Des nouvelles pistes pour lutter contre les cancers du sein de mauvais pronostic*

Le cancer métastatique correspond à une localisation de la maladie (tumeur) non plus uniquement au niveau du sein et des ganglions locaux, mais également situées dans d'autres parties du corps (métastases), comme par exemple les os, le foie, ou les poumons. Moins de 10 % des cancers du sein sont métastatiques au moment du diagnostic, mais on estime que 15 à 20% des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein diagnostiqué précocement développeront ultérieurement des métastases. L'objectif des traitements actuels est de ralentir l'évolution d'une maladie malheureusement non guérissable.

Les inhibiteurs de Poly ADP-ribose polymerase (PARP) constituent une nouvelle classe de molécules prometteuses, et sont prescrits seuls ou en association à une hormonothérapie pour les cancers du sein. Le bénéfice de cette thérapie ciblée chez les patientes porteuses d'une mutation sur BRCA1 et/ou 2 est déjà démontré (au stade métastatique comme au stade précoce pour réduire alors le risque de rechute). Toutefois, au stade métastatique, un certain nombre de patient(e)s présentent une maladie d'emblée résistante à ce traitement et développeront à terme une résistance, c'est-à-dire une progression de la maladie malgré le traitement.

BRCA1 et BRCA2 sont des acteurs majeurs d'une voie de réparation de cassures chromosomiques, que l'on appelle la recombinaison homologe. Ils agissent en quelque sorte comme des « mécaniciens » dans nos cellules. En cas de mutations sur BRCA1 et/ou 2, cette voie de réparation est altérée. L'utilisation d'inhibiteurs de PARP accentue alors le taux de cassures conduisant à une mort des cellules tumorales, puisque PARP est un acteur majeur des voies de réparation de l'ADN alternatives utilisées par les cellules cancéreuses pour leur survie dans le cas de mutations sur BRCA1 et/ou 2.

De récentes études conduites au laboratoire suggèrent que les cellules tumorales résistantes aux inhibiteurs de PARP mettent en place une autre voie de réparation alternative médiée par l'ADN

Polymérase  $\theta$  ou POLQ (= « mécanicien » de substitution). L'utilisation d'inhibiteurs de POLQ développés par Artios (phase I en cours - [NCT04991480](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04991480)) pourrait alors empêcher cette résistance aux inhibiteurs de PARP.

#### *L'expertise en recherche translationnelle de l'IUCT-Oncopole et d'Artios au service du projet REPARP*

Le projet REPARP consiste à explorer, à partir de prélèvements tumoraux et liquides (prise de sang) réalisés à différents temps de la prise en charge thérapeutique par inhibiteur de PARP, si la voie de réparation POLQ se met en place et est associée à la résistance thérapeutique. Cela permettra d'identifier les patientes qui pourraient bénéficier d'un traitement complémentaire par inhibiteurs de POLQ. L'ambition est d'inclure 120 patientes au travers des 25 centres nationaux participants à l'étude. Les résultats sont attendus dans 3 ans.

« Les inhibiteurs de PARP ont considérablement amélioré le traitement des cancers, mais leur utilisation à long terme peut souvent conduire à des résistances difficiles à vaincre », a déclaré le Pr Florence Dalenc du Département d'oncologie médicale de l'IUCT-Oncopole. « L'analyse d'échantillons de tumeurs peut nous aider à mieux comprendre pourquoi certains patients éprouvent un manque d'efficacité des inhibiteurs de PARP. Ces apprentissages peuvent aider à améliorer les décisions de traitement pour différents types de patients et contribuer à déterminer les combinaisons potentielles de médicaments avec une activité synergique qui peuvent restaurer la sensibilité à l'inhibition de PARP ».

Le Pr Florence Dalenc (Département d'Oncologie médicale), et les Drs Jean-Sébastien Hoffmann et Camille Franchet (Département d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU de Toulouse dirigé par le Pr Pierre Brousset) coordonnent cette étude. Les analyses anatomopathologiques et d'imagerie sont réalisées par la plateforme Imag'IN ([https://www.imagin-labs.net/imagin\\_v2/](https://www.imagin-labs.net/imagin_v2/)) coordonnée par les Drs François-Xavier Frenois et Nathalie Van Acker. La partie translationnelle sur biopsie liquide (= sang) est assurée par l'équipe du Dr Anne Pradines (Laboratoire de biologie médicale oncologique) dans le cadre d'un financement de l'Institut national du cancer (INCa).

L'équipe translationnelle et bioinformatique d'Artios, dirigée respectivement par le Dr Sarah Holt et le Dr Suraj Menon, sera également fortement impliquée dans l'analyse des échantillons de biopsie liquide et tumorale à l'aide de la plateforme Artios DcoDeR.

----

#### **A propos de l'IUCT-Oncopole**

L'IUCT-Oncopole, centre de soin, de recherche et de formation en cancérologie regroupe à Toulouse l'expertise de 1 800 professionnels sur un même site labellisé « Comprehensive Cancer Center ». Il combine plusieurs installations cliniques de pointe pour le traitement du cancer avec une infrastructure de recherche de classe mondiale, sur un campus intégré qui rassemble des parties prenantes publiques et privées, y compris des partenaires industriels. L'IUCT-Oncopole, qui réunit l'Oncopole Claudius Regaud plusieurs équipes du CHU de Toulouse, traite plus de 10 000 nouveaux patients chaque année, et plus d'un patient sur huit est inscrit dans des études cliniques. <https://news.iuct-oncopole.fr/>

### **A propos du CHU de Toulouse**

L'activité de cancérologie du CHU de Toulouse est organisée autour de la Fédération de Cancérologie afin de structurer et développer des projets transversaux et d'innover pour atteindre l'excellence en cancérologie. Parmi les 300 médecins ayant une activité clinique contribuant à la prise en charge du cancer, 100 praticiens ont une activité de recherche dans ce domaine, dont 23 enseignants-chercheurs et 51 hospitalo-universitaires. L'offre publique de soins en cancérologie à Toulouse est répartie sur les trois sites hospitaliers : IUCT-Oncopole, IUCT-Rangueil-Larrey et IUCT-Purpan. Elle est organisée en partenariat étroit avec l'Oncopole Claudius Regaud, sans doublon, et favorise une approche pluridisciplinaire et coordonnée des soins et de la recherche en cancérologie.

[Fédération de cancérologie du CHU - Centre Hospitalier Universitaire \(CHU\) de Toulouse \(chu-toulouse.fr\)](http://chu-toulouse.fr)

### **A propos d'Artios**

Artios s'est fixé pour mission d'éradiquer le cancer en exploitant les réponses de réparation des dommages à l'ADN (DDR) qui sont exploitées par les cellules cancéreuses pour favoriser leur survie. Notre plateforme DcoDeR spécialisée intègre les capacités de leadership, l'expertise et l'expérience d'Artios dans la biologie des dommages à l'ADN et la découverte de médicaments pour découvrir et développer systématiquement des médicaments ciblant la totalité du DDR. Nous avons construit un vaste pipeline axé sur la DDR, conçu pour répondre aux importants besoins non satisfaits dans les indications de tumeurs solides, y compris notre inhibiteur ATR, ART0380, et notre inhibiteur Polθ, ART4215, utilisés en monothérapie et en traitements combinés. Grâce à nos partenariats stratégiques internationaux avec Merck KGaA et Novartis, et nos collaborations de recherche avec des institutions de premier plan telles que le Cancer Research UK, The Institute of Cancer Research, The Netherlands Cancer Institute et le Crick Institute, nous sommes les pionniers des approches validées de découverte de médicaments DDR. Visitez notre site Web à l'adresse suivante pour plus d'informations sur l'entreprise et notre pipeline : <https://www.artios.com/>

### **Contact Presse IUCT-Oncopole**

Alexandre Abgrall, Responsable Communication

E: [abgrall.alexandre@iuct-oncopole.fr](mailto:abgrall.alexandre@iuct-oncopole.fr) / 06 87 53 26 19

### **Contact Presse CHU de Toulouse**

Mathilde Ratineaud, Responsable communication externe

E : [ratineaud.m@chu-toulouse.fr](mailto:ratineaud.m@chu-toulouse.fr) / 06 09 64 27 52

### **Contact Presse Artios**

Contact chercheur:

Abid Ansari, Chief Financial Officer

E: [aansari@artios.com](mailto:aansari@artios.com)

Contact médias:

LifeSci Advisors

Ligia Vela Reid

E: [lvela-reid@lifesciadvisors.com](mailto:lvela-reid@lifesciadvisors.com)