CLARA
CANCÉROPÔLE
LYON AUVERGNE
RHÔNE - ALPES

PROJETS LAURÉATS

2025

Avec le soutien de

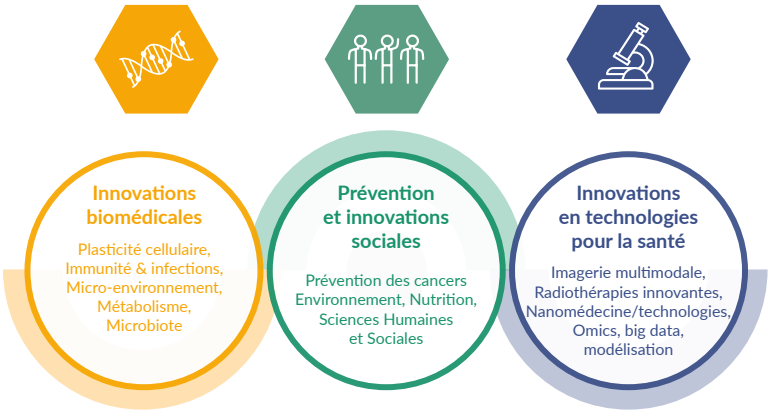
Sous l'égide de la

CLARA CANCÉROPÔLE LYON AUVERGNE RHÔNE - ALPES
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
inca Institut National du Cancer
La Région Auvergne-Rhône-Alpes
MÉTROPOLE GRAND LYON
GRENOBLE ALPES MÉTROPOLE
clermont auvergne métropole
SÉM SAINT-ÉTIENNE la métropole
Loire LE DÉPARTEMENT
LA LIGUE CONTRE LE CANCER
arc Fondation pour la recherche sur le cancer
fondation innovation et transitions

SOMMAIRE

PRÉSENTATION DU CANCÉROPÔLE CLARA

Le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) est une initiative lancée et financée par les pouvoirs publics (Institut National du Cancer, Collectivités territoriales et le Fonds Européen de Développement Régional). Il s'inscrit dans le cadre des Plans Cancers nationaux et vise à développer la recherche en oncologie en Auvergne-Rhône-Alpes.
Depuis 2003, le CLARA fédère les acteurs académiques, cliniques et industriels ainsi que les associations et patients, à l'échelle de la région, au service d'une stratégie régionale, nationale et internationale de lutte contre le Cancer.



Intégrées dans les trois domaines d'innovation, trois actions phares structurent l'offre d'accompagnement du CLARA (Émergence, Valorisation, Structuration) permettant de proposer des dispositifs ciblés au plus près des besoins du réseau.

ONCOSTARTER

Le programme Émergence soutient les projets de recherche innovants dans toutes les disciplines. Il accompagne et fait gagner en maturité les projets afin d'optimiser leurs chances de succès auprès des appels à projets nationaux ou internationaux.

Le programme Preuve du Concept a pour but d'accélérer le transfert de la découverte en laboratoire jusqu'à l'application concrète pour le patient. Il vise ainsi à promouvoir le transfert de connaissance de la recherche académique vers l'industrie et donc à soutenir le développement des entreprises du territoire.

PREUVE DU CONCEPT

PROJETS STRUCTURANTS

L'objectif du **programme Projets Structurants** est de créer des liens entre les acteurs de différentes disciplines pour mener des projets à haute valeur ajoutée pour la société et pour les territoires. Pour cela, le CLARA mobilise son réseau à la rencontre des collectivités (dans le domaine de la prévention et de la santé publique) ou de partenaires institutionnels et associatifs.

ONCOSTARTER BLANC

PROJET DCircARN

Béatrice EYMIN
Laboratoire : Institut pour l'Avancée des Biosciences

Rôle des ARNs circulaires dans le dialogue entre cellules cancéreuses pulmonaires et cellules dendritiques : implication dans l'échappement aux chimio-immunothérapies des cancers du poumon

La prise en charge des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) résistants aux chimio-immunothérapies est un défi majeur. Les biomarqueurs conventionnels ne sont pas des prédicteurs fiables de l'efficacité des traitements. Il est donc crucial d'identifier de nouveaux biomarqueurs pour la sélection des patients et/ou le suivi du traitement. Les circARNs, une famille d'ARNs dérégulée dans les cancers, sont stables et sécrétés dans des vésicules extra-cellulaires, remodelant potentiellement le micro-environnement tumoral (MET) immunitaire. Nous avons récemment identifié un circARN d'intérêt surexprimé dans des cellules cancéreuses pulmonaires résistantes aux sels de platine et quantifié son expression dans des plasmas de patients CBNPC traités aux sels de platine. Nous avons observé une corrélation entre l'expression de ce circARN et la réponse des patients au traitement. De plus, nos résultats préliminaires montrent que ce circARN régule l'immunophénotype des cellules dendritiques (DCs), impacte la sécrétion de multiples chimiokines/cytokines impliquées dans les réponses immunitaires, et code pour une version tronquée de la protéine codée par l'ARN linéaire. Nos objectifs visent donc : (1) à approfondir le rôle de ce circARN et de la protéine qu'il code dans le dialogue entre cellules cancéreuses pulmonaires et DCs ; (2) à étudier l'impact de la surexpression de ce circARN sur la croissance tumorale dans un modèle murin ; (3) à élargir l'étude de son expression plasmatique en lien avec la réponse clinique dans une cohorte de validation provenant de patients CBNPC traités par sels de platine. Ces travaux pourraient révéler une nouvelle voie d'immunosubversion des DCs dans le cancer du poumon, ouvrant la possibilité de concevoir des stratégies d'immunothérapie ciblant les circARNs. De plus, ces circARNs pourraient servir de biomarqueurs pour prédire la réponse aux chemo-immunothérapies.

Soutien financier : 39 960€

ONCOSTARTER BLANC

PROJET ENDOCAX

Olivier LE BACQUER
Laboratoire : Unité de Nutrition Humaine

Effet du cannabidiol sur la cachexie cancéreuse et le développement tumoral dans un modèle de cancer de la tête et du cou

La cachexie est la perte de poids corporel sévère touchant en particulier le muscle squelettique des patients atteints de cancer. Cette perte de poids est prédictive de la réponse aux traitements de chimiothérapie, mais également de la survie de ces patients. Les effets indésirables liés à la cachexie sont suffisamment graves pour nécessiter, dans certains cas, des réductions de dose, des retards de traitement ou l'arrêt définitif du traitement. Ainsi, les patients perdant du poids n'obtiennent pas tous les avantages potentiels de leur traitement anticancéreux. Il est donc primordial de maintenir la masse musculaire pour améliorer la prise en charge de ces patients et leur qualité de vie. Il n'existe à l'heure actuelle aucune ligne directrice pour la prise en charge de la cachexie. Le système endocannabinoïde est un régulateur clé du développement et de la fonction musculaires. Le cannabidiol, un phytocannabinoïde qui module ce système, est connu pour ses propriétés anti-inflammatoires et antinéoplasiques, et des études récentes ont démontré son rôle dans le développement et le métabolisme musculaires dans différents modèles physiopathologiques (myopathie de Duchenne, obésité). Nous avons également récemment démontré que le CBD est capable de prévenir l'atrophie musculaire induite par chimiothérapie dans un modèle de myotubes en culture. Ce projet a pour objectif d'étudier l'effet d'un apport de CBD sur la fonte musculaire induite par implantation de tumeur (cancer ORL) et chimiothérapie in vivo chez la souris, en mettant l'accent sur la fonction mitochondriale et l'homéostasie protéique musculaires, ainsi que sur le développement tumoral. D'un point de vue clinique, l'utilisation de CBD pourrait avoir un impact positif sur les traitement anticancéreux, leur tolérance par le patient, sa survie à long terme et son retour à une meilleure qualité de vie.

Soutien financier : 39 771€

ONCOSTARTER BLANC

PROJET INCITE

Karène MAHTOUK
Laboratoire : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

Comprendre le dialogue entre les fibroblastes associés au cancer et les cellules immunitaires dans l'écosystème tumoral du carcinome épidermoïde buccal

L'immunothérapie a permis des améliorations cliniques considérables dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Cependant, peu de patients répondent au traitement, d'où l'importance de mieux comprendre l'écosystème tumoral. En comparant des biopsies de tumeurs de la cavité buccale issues de patients fumeurs versus non-fumeurs, nous avons montré par une analyse transcriptomique en cellule unique que les deux types de tumeurs se distinguaient par la nature des cellules immunitaires et des sous-populations de fibroblastes associés au cancer (CAFs) qui composent le microenvironnement. Nous avons montré que la quantité de certaines sous-populations de fibroblastes était corrélée à un infiltrat immunitaire riche en plasmocytes, tandis qu'elle était négativement corrélée à l'infiltrat lymphocytaire T. Ceci nous a conduit à emmètre l'hypothèse que les CAFs orchestrent le microenvironnement immunitaire dans les tumeurs de la cavité buccale, et jouent un rôle essentiel dans la mise en place de la réponse lymphocytaire B/plasmocytaire. Pour le démontrer, nous proposons d'étudier les relations fonctionnelles et spatiales qui existent entre différentes sous-populations de fibroblastes déjà identifiées dans nos études préliminaires et les cellules immunitaires, en lien avec la matrice extracellulaire, au sein des tumeurs de la cavité buccale. Notre objectif est de mieux comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans la biologie des cancers des VADS, afin d'améliorer la réponse à l'immunothérapie et de fournir un rationnel biologique pour le futur développement de combinaisons thérapeutiques dans cette pathologie.

Soutien financier : 39 988€

ONCOSTARTER BLANC

PROJET K-LIBratorS

Benoit BUSSER
Laboratoire : Institut pour l'Avancée des Biosciences

Imagerie élémentaire LIBS des carcinogènes métalliques dans les biopsies pulmonaires : création de calibrateurs tissulaires adaptés

Le projet K-LIBratorS vise à développer des calibrateurs tissulaires uniques permettant d'étudier la présence de carcinogènes métalliques dans les tissus humains grâce à l'imagerie élémentaire LIBS (Laser-Induced Breakdown Spectroscopy). Notre équipe a récemment acquis le premier microscope multi-élémentaire LIBS installé en milieu hospitalier et entièrement dédié à la recherche biomédicale. Cet outil révolutionnaire permet d'obtenir des images élémentaires des tissus avec une résolution sans précédent.

Dans ce projet, nous développerons les premiers calibrateurs tissulaires contenant les dix carcinogènes métalliques recensés par l'OMS. Actuellement, il n'existe aucun étalon de ce type sous forme de métaux incorporés dans des tissus inclus en paraffine. La création de ces calibrateurs matrix-matched constituerait une avancée majeure, ouvrant la voie à une quantification élémentaire fiable dans les tissus humains.

Par ailleurs, nous chercherons à détecter ces métaux dans des biopsies pulmonaires humaines afin d'évaluer leur présence dans le tissu tumoral et le tissu sain adjacent. Cette étude sera menée sur plusieurs échantillons issus de la biobanque du CHU Grenoble Alpes, répartis entre patients fumeurs et non-fumeurs. Ce travail démontrera la capacité du microscope LIBS à détecter des éléments chimiques dont le rôle carcinogène est avéré ou probable, directement dans les tissus de patients atteints de cancers. Ce projet servira de pierre angulaire à l'élaboration de futurs projets de recherche d'envergure nationale visant à 1) rechercher les éléments carcinogènes dans des tissus sains ou tumoraux, dans le cadre d'études cliniques multicentriques prospectives 2) améliorer notre compréhension du rôle des métaux dans la cancérogenèse bronchique et 3) valider de nouveaux outils pour améliorer le diagnostic et la prévention des cancers pulmonaires liés aux expositions métalliques.

Soutien financier : 39 420€

PROJET Socio-TRIPLET

Laure TRON
Laboratoire : CHU Grenoble Alpes

Étude ancillaire Socio-TRIPLET : influence de l'environnement social et de l'accessibilité aux soins sur les résultats des traitements innovants du carcinome hépatocellulaire à base d'immunothérapie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'un des 7 cancers de plus mauvais pronostic en France, principalement en raison d'un diagnostic le plus souvent à un stade avancé, non éligible à un traitement curatif. La littérature internationale rapporte une influence du niveau social sur l'incidence, la mortalité, l'accès aux traitements du CHC et un moins bon accès aux essais thérapeutiques innovants en cancérologie pour les populations défavorisées. Dans d'autres contextes oncologiques un gradient social dans la qualité de vie a également été retrouvé. En France, Goutté et al., ont montré que l'accès à un traitement curatif et la survie variaient selon le lieu de résidence en France, soulevant la question de l'impact des déterminants sociaux sur le pronostic du CHC.
TRIPLET (NCT05665348) est une étude de phase II-III, ouverte, randomisée, évaluant l'intérêt de l'ajout de l'Ipilimumab à la combinaison Atézolizumab-Bévacizumab en 1ère ligne de traitement systémique du CHC. L'étude a permis de collecter des données cliniques (stade au diagnostic, traitements, effets secondaires, qualité de vie) et sur le statut social individuel. L'adresse des patients permettra d'intégrer l'indice Européen de défavorisation sociale (European Deprivation Index, EDI) mesurant l'environnement social et l'indice d'accessibilité aux soins (Spatial aCcessibility multiscALar (SCALe)).
L'objectif général de l'étude ancillaire Socio-TRIPLET est de décrire la situation sociale individuelle, l'environnement social et l'accessibilité aux soins des patients de la cohorte TRIPLET, et d'étudier l'influence de ces facteurs sur les parcours de soins (survie, effets secondaires, modification du schéma thérapeutique, qualité de vie), en comparant ces résultats aux données françaises existantes. Ce projet répond aux priorités de recherche et de santé publique, notamment les axes « lutter contre les cancers de mauvais pronostic » et « s'assurer que les progrès bénéficient à tous » de la Stratégie Décennale Cancer.

Soutien financier : 37 738€

ONCOSTARTER THÉMATISÉ

EXPÉRIENCE PATIENT

PROJET MEXPeC

Laurent VILLENEUVE
Laboratoire : Hospices Civils de Lyon

Mesure de la satisfaction et de l'expérience patient chez les sujets participants à une recherche clinique en cancérologie

La conduite de la recherche clinique et notamment des essais cliniques est de plus en plus complexifiée et soulèvent de nombreux challenges. L'inclusion et la rétention des patients dans les essais cliniques est une des difficultés majeures. La complexité de certains design d'études cliniques et des informations fournies aux participants créent des barrières qui sont largement documentées, au recrutement et à la rétention des participants dans les essais. Une Cochrane Review soulignait les impacts d'une mauvaise rétention des participants dans les essais cliniques randomisés pouvait entraîner sur l'absence de données concernant les critères de jugement ainsi que sur l'introduction de biais et le manque de puissance de l'étude. Autant de limites qui peuvent ainsi affecter la généralisation, la validité et la fiabilité des résultats des études. Concevoir et conduire un projet de recherche clinique, en y incluant l'expérience des patients devrait faciliter l'adhésion des participants, et inciter à un engagement plus soutenu des patients aux visites et examens prévus par les protocoles, tout en améliorant la compliance aux traitements expérimentaux. Toutefois, peu de promoteurs d'études cliniques s'emploient à recueillir les retours d'expérience des participants.

Originalité

L'étude MEXPeC visera à mesurer la satisfaction et l'expérience patient chez les sujets participants à une étude clinique. Les résultats du projet MEXPeC permettront de mieux comprendre l'expérience que peuvent vivre les participants d'une recherche clinique. La prise en compte de ces expériences dans de futures recherches permettra de contribuer à la qualité, l'adéquation, la pertinence et la crédibilité de la recherche clinique.

Soutien financier : 39 900€

ONCOSTARTER THÉMATISÉ

EXPÉRIENCE PATIENT

PROJET FancoGPS

Pierre MARTINEZ

Laboratoire : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

Maladie de Fanconi et généralisation des prélèvements par brosses pour la surveillance

La maladie de Fanconi (MF) est une maladie génétique rare, caractérisée par un défaut de réparation de l'ADN. Malgré les progrès apportés par les greffes de cellules souches hématopoïétiques, les patients développent fréquemment des cancers et ont une espérance de vie réduite (30-40 ans). En particulier, les cancers oraux sont 700 fois plus fréquents que dans la population générale, se déclarent plus précocement et nécessitent une surveillance fréquente de la cavité orale, la graft-versus-host disease buccale favorisant ulcération et lésions à risque. Les standards de surveillance actuels sont basés sur l'analyse de biopsies par exérèse, souvent douloureuses et pénibles pour les patients. Les prélèvements cellulaires par brosses, moins invasifs, sont mieux tolérés par les patients. Les résultats préliminaires sur ce type de prélèvement ont démontré un fort potentiel translationnel pour la prédiction du risque, mais doivent encore être reproduits et analysés plus en détail afin d'améliorer la pénibilité de la surveillance, sans réduire sa précision.
Nous, chercheurs en cancérologie et association française de la MF (AFMF), proposons ici de mieux généraliser l'utilisation des brosses pour la surveillance. Cela implique à la fois une campagne d'information visant patients et médecins concernés pour disséminer les bonnes pratiques quant à l'utilisation des brosses, et un travail scientifique pour déterminer le maximum d'information pouvant être dérivé de ces prélèvements et en estimer le potentiel clinique. Nous proposons d'évaluer l'utilisation de technologies single cell pour analyser des prélèvements par brosses orales, avec le soutien logistique de l'AFMF pour le recrutement des patients et la production de matériel d'information. Le projet s'appuie sur des infrastructures existantes et des collaborations locales et (inter)nationales, dans le but d'améliorer la l'acceptabilité et l'efficacité des protocoles de surveillance de la MF.

Soutien financier : 37 800€

PROJETS STRUCTURANTS

PROJET ASTEROPA 3

Thomas COUDON
Laboratoire : Centre Léon Bérard

Association entre cancer et perfluorés : une recherche participative, volet 3

Le projet Asteropa 3 est le 3ème volet de ce projet, portant sur l'étude des associations entre exposition aux PFAS et risques de cancers. Il en reprend la structure générale, tout en renouvelant les questions de recherche afin d'aborder des enjeux scientifiques et de santé qui n'avaient pas pu être traités dans le cadre des deux 1ers volets. Ainsi, à l'instar d'Asteropa 1 et 2, le présent projet entend poursuivre une triple ambition :

- capitaliser les avancées d'Asteropa 1 en matière de recherche participative et de transfert de connaissances,
- enrichir les connaissances au-delà des cancer germinal des testicules et cancer du rein étudiés dans les précédents volets en se concentrant sur le cancer du sein,
- compléter les approches de modélisation atmosphériques développées dans le cadre d'Asteropa 1 et 2, en étudiant les dynamiques temporelles des émissions atmosphériques de PFAS pour mieux comprendre le poids des rejets industriels dans les diverses matrices environnementales.

Le projet Asteropa 3, dans la continuité des projets Asteropa 1 et 2, s'inscrit dans une démarche de recherche participative et de transfert de connaissances, avec les riverains concernés par la pollution industrielle aux PFAS ainsi que les élus et les services de la Métropole soutenant le projet. L'intérêt 1er de cette démarche est de partager les connaissances et expertises de l'ensemble de ces acteurs sur un sujet complexe et de fournir des réponses appuyées sur les données scientifiques aux craintes, besoins et demandes desdits acteurs.

Soutien financier : 229 553€

Partenaires

PROJETS STRUCTURANTS

PROJET GERME

Fabienne COUVREUR
Collectif : Ligue contre le Cancer - Comité de la Loire

Gamifier l'environnement du retour et maintien dans l'emploi

Les maladies chroniques évolutives, telles que les cancers et maladies mentales, représentent un sujet majeur de santé publique et professionnelle en France. Aujourd'hui, sur les 1 000 personnes qui apprennent chaque jour qu'elles ont un cancer, 400 ont une activité professionnelle. Or, 1 personne sur 3 en emploi ne travaille plus deux ans après un diagnostic de cancer ; 92 % des personnes qui ont perdu leur emploi l'ont perdu dans les 15 mois qui ont suivi le diagnostic ; et seulement 1 personne sur 3 au chômage retrouve un emploi dans les deux ans suivant un diagnostic de cancer (Statistiques issues de l'enquête VICAN 2 sur les conditions de vie deux ans après un cancer, réalisée par l'INCa en partenariat avec l'Inserm et les 3 principaux régimes d'assurances maladies). Dans ce contexte et face à ces enjeux, les acteurs se mobilisent pour favoriser le maintien et le retour dans l'emploi des personnes atteintes de cancers et de maladies mentales.

Le projet GERME vise à développer une plateforme digitale permettant de diffuser une information validée et de faciliter l'accès aux ressources disponibles, aux dispositifs d'accompagnement, à des témoignages et retours d'expérience… La plateforme et le serious game associé permettront d'améliorer la diffusion de l'information relative au retour et au maintien dans l'emploi des personnes atteintes de cancer, sous une forme plus imagée, ludique et engageante.

Soutien financier : 60 000€

Partenaires

PREUVE DU CONCEPT

PROJET METASONIC

Mario ARICO
Entreprise : Therasonic

In vivo proof of concept of safety and efficacy of antibody-drug conjugate delivery using focused-ultrasound blood-brain barrier disruption

Each year in France, 15,000 new cases of brain metastases are diagnosed. While numerous therapeutic innovations have significantly improved the survival rates of metastatic cancers without brain metastases, those with brain metastases are primarily treated with local therapies such as radiotherapy and surgery, thus with low profit from most systemic anti-cancer agents. The blood-brain barrier (BBB), although partially compromised by the tumor, hinders the effectiveness of treatments by preventing their passage through the BBB, similar to efflux pump mechanisms.
Some therapeutic agents, such as monoclonal antibodies, exhibit extremely low (<1%) and heterogeneous penetration within the tumor. These antibodies, now part of the therapeutic arsenal for metastatic breast cancer, have been coupled with chemotherapy molecules (antibody-drug conjugates). Despite being part of the standard treatment, their intracerebral efficacy remains limited. Enhancing their brain delivery could be achieved using focused ultrasound. When administered with an ultrasound contrast agent (microbubbles), focused ultrasound enables a targeted and reversible disruption of the BBB through oscillation and mechanical stress on the cerebral vascular walls.
In this project, we propose to evaluate the safety and efficacy of intracerebral delivery of antibody-drug conjugates by combining their intravenous administration with ultrasound-induced BBB disruption in a preclinical murine model of breast cancer brain metastases. Once validated on rodents, the toxicity of the selected compounds will be assessed in minipigs, a large animal model. The project METASONIC is a preliminary phase in a forthcoming clinical trial aiming to significantly improve the treatment outcomes for patients with brain metastases.

Soutien financier : 179 825€

Partenaires

PREUVE DU CONCEPT

PROJET NEUROSAFE

Laurence LAFANECHÈRE
Laboratoire : Institut pour l'Avancée des Biosciences

Neuroprotection contre la neuropathie induite par la chimiothérapie : renforcer et accélérer le passage de l'efficacité préclinique à clinique

Les neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI) sont un effet secondaire majeur, touchant jusqu'à 80 % des patients sous traitement. Dans les cas les plus sévères, elle contraint les oncologues à réduire ou espacer les doses, compromettant ainsi les chances de guérison. Pire encore, 25 % des patients souffrent de symptômes persistants après la fin du traitement, altérant profondément leur qualité de vie. À ce jour, aucune stratégie préventive n'existe, et la prise en charge des NPIC reste insuffisante, reposant principalement sur des approches palliatives, souvent peu efficaces.

L'équipe de Laurence Lafanechère à l'Institut pour l'Avancée des Biosciences a identifié la molécule Carba1, capable de protéger les neurones des agressions de la chimiothérapie et ainsi prévenir l'apparition de la neuropathie.
Carba1 est un carbazole bifonctionnel qui agit via deux mécanismes distincts. Premièrement, en interagissant avec la tubuline, il permet de réduire la dose nécessaire de taxanes, des agents chimiothérapeutiques largement utilisés mais connus pour leurs effets toxiques, notamment la NPIC. Deuxièmement, Carba1 active la nicotinamide phosphoribosyltransférase (NAMPT), enzyme clé de la synthèse du NAD, induisant un réarrangement métabolique qui renforce la résistance des neurones et des cellules de Schwann à la toxicité des chimiothérapies.
Grâce à son mode d'action novateur et unique, Carba1 représente un véritable tournant dans la gestion des NPCI, marquant la transition d'un traitement palliatif à une approche préventive. Pour accompagner son développement clinique, SAXOL a été créée, réunissant les expertises de spécialistes du développement pharmaceutique, et celles de L. Lafanechère et de scientifiques de renommée internationale.
Le développement d'un médicament, du laboratoire au patient, reste un défi à haut risque. Le projet NEUROSAFE vise à réduire cet écart en consolidant les données précliniques par des études sur modèles animaux et l'identification de biomarqueurs sanguins et microbiotiques d'efficacité. En sécurisant cette transition, NEUROSAFE ambitionne d'accélérer l'accès des patients à ce traitement innovant. Carba1 deviendra ainsi le premier traitement préventif, révolutionnant la prise en charge des neuropathies induites par la chimiothérapie.

Soutien financier : 341 370€

Partenaires

PREUVE DU CONCEPT

PROJET ONCOPPI

Isabelle COSTE

Laboratoire : Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

Beyond Kinase Inhibition: A New Era of Targeted Cancer Therapy

The Ras-MAPK signaling pathway is frequently mutated and a driving force in numerous cancers. Its effectors are kinases against which many molecules have been developed and used in the clinic. However, the main drawback of Ras-MAPK enzymatic kinase inhibitors is the development of resistance within months after the initiation of treatment, and drug resistance causes the vast majority of cancer-related deaths. Improving targeting Ras-MAPK is a promising approach for better anti-cancer therapies. We have shown that the protein-protein interaction of ERK, the distal kinase of the Ras pathway, with MyD88 via the pocket called the Common Docking (CD) domain is required for Ras-dependent oncogenic transformation. This CD domain is essential for the recognition of ERK partners. We have identified two families of small molecules, represented by EI-52 and SP-724, with distinct chemical scaffolds capable of inhibiting the interaction of ERK with MyD88. Disrupting MyD88-ERK interaction induces rapid death of cancer cells and an anti-tumor immune response. However, the structural basis underlying the specific biological effects of this interaction is unknown. We will address this question using a crystallographic approach and mutational and functional assays.

This project aims to perform a structure-based development of inhibitors of the ERK-MyD88 protein-protein interaction as innovative anticancer therapies. The approach involves three key objectives: (i) structural characterization of the ERK-MyD88 binding pocket in ERK's Common Docking domain to elucidate its role in tumorigenesis, (ii) optimization of lead compounds EI-52 and SP-724 to improve potency and pharmacokinetics, and (iii) the development of preclinical candidate molecules through iterative medicinal chemistry and testing. The ultimate goal is to develop a well-characterized preclinical candidate supported by structural, biochemical, and in vivo data. This will serve as a foundation for translational and clinical development, focusing on advancing cancer treatment, particularly for patients who do not respond to conventional therapies.

Soutien financier : 230 000€

Partenaires

NOTES

CLARA
CANCÉROPÔLE
LYON AUVERGNE
RHÔNE - ALPES

UN TERRITOIRE D'INNOVATION AU SERVICE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

Dispositifs de soutien
Hind Hafsi - hhafsi@canceropole-clara.com
Mylène Honorat - mhonorat@canceropole-clara.com
Delphine Fabre - dfabre@canceropole-clara.com

Conventionnement
Angeline Morel - amorel@canceropole-clara.com

Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes
Jardins d'entreprise
Bâtiment C
213 rue de Gerland
69007 Lyon

Tèl. 07 52 08 70 69
infos@canceropole-clara.com

Sous l'égide de la