

THÈSE DE DOCTORAT

Les Neuropilines : des cibles pertinentes dans le traitement du cancer du rein à cellules claires

Aurore DUMOND

Centre Scientifique de Monaco

Présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Science de la Vie et Santé SVS
Spécialité : Recherche Clinique et Thérapeutique de l'Université Côte d'Azur

Dirigée par : Dr Gilles Pagès / Dr Renaud Grépin

Soutenue le : 04 décembre 2020

Devant le jury, composé de :

Dr Patrick Auberger, Directeur de Recherche, C3M

Dr Sergio Cantoreggi, Directeur scientifique, Helsinn

Pr Christian Cavé, Professeur CNRS, Université Paris-Saclay

Pr Christiane Garbay, Professeur CNRS, Université Paris-Descartes

Dr Renaud Grépin, Chargé de Recherche, Centre Scientifique de Monaco

Pr Agnès Noel, Professeur, Université de Liège

Dr Gilles Pagès, Directeur de Recherche, Centre Scientifique de Monaco / IRCAN

Dr Fabrice Soncin, Directeur de Recherche CNRS, Université de Lille

RESUME

Les cancers du rein à cellules claires (ccRCC) représentent 80% des cancers du rein. Environ 80% des ccRCC présentent une inactivation/ mutation du gène de *Von Hippel-Lindau (VHL)*, entraînant la stabilisation des facteurs inductibles d'hypoxie 1 et 2 alpha (HIF1 et 2 α) et la surexpression de leurs gènes cibles tels que "le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF)", le principal facteur d'angiogenèse.

Ainsi les ccRCC sont les cancers les plus vascularisés et représentent un paradigme pour les traitements anti-angiogéniques (AAT). Aujourd'hui, 15 différents AAT ont obtenu l'approbation de la FDA et de l'EMA. Ils sont divisés en trois familles :

- les anticorps ciblant les VEGFs
- les inhibiteurs de tyrosine-kinase (TKi), qui ciblent les récepteurs impliqués dans la néo-angiogenèse, tel que le sunitinib
- les récepteurs « leurres » qui piègent le VEGFA et le PlGF tel que l'aflibercept.

La surexpression du VEGF (impliqué dans l'angiogenèse), et des autres membres de la famille du VEGF, le VEGFC (impliqué dans la lymphangiogenèse) est un phénomène clé dans la tolérance immunitaire. Ainsi, des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti PD-1, anti PD-L1 et anti CTLA-4) ont aussi obtenu l'approbation des autorités de santé pour le traitement des ccRCC.

En revanche, une rechute après quelques mois de traitement par les TKi est souvent observée et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire présentent une efficacité sur seulement 20% des patients. Ainsi, le ccRCC reste incurable chez une majorité de patients et de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant à la fois l'angiogenèse, la lymphangiogenèse et la tolérance immunitaire sont nécessaires.

Les Neuropilines (NRP1 et NRP2) sont des corécepteurs de VEGF et de VEGFC et sont exprimés sur les cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques, sur les cellules tumorales et sur les cellules du système immunitaire. Ainsi, les Neuropilines sont de nouvelles cibles pertinentes pour le traitement du ccRCC.

Ma thèse décrit la pertinence du ciblage des voies de signalisation NRP1 et NRP2 dans les ccRCC par une approche génétique (invalidation des deux gènes par CRISPR/Cas9) et par une approche pharmacologique (développement d'un inhibiteur des NRPs). Les résultats précliniques générés représentent une première étape essentielle pour l'initiation d'essais cliniques de phase précoce pour les patients en échec thérapeutique.

Mots clés : Neuropilines, Micro-environnement tumoral, Oncologie, Immunologie, Cancers

ABSTRACT

Clear cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) represent 80% of kidney cancers. Around 80% of ccRCC present an inactivation of the *von Hippel-Lindau gene (VHL)* gene, leading to the stabilization the Hypoxia Inducible Factors 1 and 2 alpha (HIF-1 and 2 α) and to the overexpression of their targeted genes such as the « Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) », the principal angiogenic factor. Thus, ccRCC are one of the most vascularized cancers and represent a paradigm for anti-angiogenic treatments (AAT). Currently, 15 different AAT have obtained FDA and EMA approval. They are divided in three different families:

- antibodies targeting VEGF
- tyrosine-kinase inhibitors (TKi) that target receptors involved in neo-angiogenesis such as the current reference therapy, sunitinib
- decoy receptors that trap VEGFA and PIGF such as aflibercept.

Overexpression of VEGF (involved in angiogenesis) and of the other member of the VEGF family, VEGFC (involved in lymphangiogenesis) is also a key phenomenon of immune tolerance. Therefore, immune-checkpoint inhibitors (anti PD-1, anti PD-L1 and anti CTLA-4) also obtained an approval for the treatment of ccRCC.

However, relapse on TKi are frequently observed after a few months and immune-checkpoint inhibitors present a long-lasting effect only in 20% of patients. Hence, ccRCC is still an incurable disease and new therapeutic strategies targeting concomitantly angiogenesis/lymphangiogenesis and immune tolerance are urgently needed. Neuropilins (NRP1 and NRP2) are co-receptors of VEGF and VEGFC and are expressed on vascular and lymphatic endothelial cells, on tumor cells and on immune cells. Hence, they may represent ideal targets to inhibit the drivers of ccRCC aggressiveness.

My thesis describes the relevance of targeting the NRP1 and NRP2 signaling pathways in ccRCC by a genetic (invalidation of the two genes by CRISPR/Cas9) and by a pharmacological approach (development of a NRPs inhibitor). The preclinical results generated represent an essential first step for the initiation of early phase clinical trials for patients with treatment failure.

Keywords: Neuropilins, Tumoral microenvironment, Oncology, Immunology, Cancers