

Récepteurs de lymphocytes T (TCR) recombinants pour cibler les points chauds des mutations KRAS dans le cancer du pancréas

1er octobre 2020 – 31 septembre 2022

Points saillants

- Le cancer du pancréas est la quatrième plus importante cause de décès par cancer au Canada.
- Presque tous les cancers du pancréas sont produits par des mutations communes dans un gène appelé KRAS. Bien que les chercheurs n'aient pas trouvé de moyen pour cibler le gène KRAS muté avec des médicaments contre le cancer, de récentes percées réalisées montrent que l'immunothérapie du cancer peut être hautement efficace lorsqu'elle cible des produits de gènes mutés.
- Le KRASG12x est le gène qui présente le plus fréquemment de points chauds de mutation et A*02:01 est un allèle HLA répandu. Une grande partie de la population des patients bénéficiera donc de cet essai, qui s'étendra au-delà du PDAC à d'autres types de cancer présentant ces mutations, comme les cancers du poumon et l'adénocarcinome colorectal.

À propos du projet

Des recherches cliniques récentes ont montré qu'il est possible de provoquer une réponse efficace des lymphocytes T chez les patients incapables d'initier ou de maintenir une immunité anti-tumorale. En bref, les lymphocytes T sont obtenus à partir du sang, sont génétiquement modifiés, sont activés et cultivés en laboratoire, puis sont réadministrés au patient. L'étape de modification génétique introduit dans les lymphocytes T un gène qui porte des instructions pour un nouveau récepteur de surface cellulaire (précédemment identifié par les chercheurs) qui donne aux lymphocytes T génétiquement modifiés la capacité de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses qui ont la mutation KRAS.

Les points chauds de mutation KRASG12D/V sont présents dans 90 % des adénocarcinomes canaux pancréatiques (PDAC), mais aucun médicament ne pouvait les traiter en raison de la nature inhérente de la mutation qui enferme KRAS dans un état actif. Le gène KRAS muté peut cependant représenter une opportunité importante pour l'immunothérapie du cancer. Des données récentes suggèrent que les peptides porteurs de mutations KRASG12D/V sont naturellement présents à la surface des cellules PDAC et reconnus par les lymphocytes T humains fonctionnels.

Cette étude fait suite au [projet catalyseur de BioCanRx](#) qui a isolé un groupe de TCR spécifiques aux épitopes mutationnels du codon 12 de KRAS présentés par HLA-A*02:01. En s'appuyant sur les bases posées pour lancer l'[essai clinique CLIC-01](#) financé par BioCanRx, ce projet d'étude dynamisant consiste à lancer un essai clinique de phase I d'immunothérapie adoptive anti-KRASG12D/V à base de lymphocytes T modifiés par TCR chez des patients HLA-A*02:01 atteints de PDAC KRASG12D/V métastatique. Ce projet permettra de poser les bases pour un bénéfice potentiel - s'il est finalement démontré qu'il est sûr, faisable et efficace – pour les patients canadiens atteints de cancer.

Cancers ciblés

Cancer du pancréas

Cette étude a pour objectif le développement d'un traitement par immunothérapie pour le cancer du pancréas basé sur des lymphocytes T modifiés génétiquement et ciblant le KRAS muté.

Valeur du projet

950,000\$

Contribution de BioCanRx:
450,000\$

Projets fondamentaux de BioCanRx

2

Partenaires

2

**BC
CAN
CER**

Université 
de Montréal

Chercheurs clés

Dr Robert **Holt**

**BC
CAN
CER**

Dr Simon **Turcotte**


CHUM

Membres de l'équipe du projet

Victoria

Cancer C.-B.
Dr Brad Nelson
Dr John Webb

Vancouver

Cancer C.-B.
Dre Mhairi Sigrist
Dr Kevin Hay
Mme Miruna Bala
Dr Robert Holt

Ottawa

Institut de recherche de
l'Hôpital d'Ottawa
Dr John Bell

Montréal

CHUM/Université de Montréal
Dr Simon Turcotte

Utilisation des installations:

Centre de fabrication de produits biothérapeutiques,
Hôpital d'Ottawa/Université d'Ottawa
Laboratoire d'immunothérapie familiale Conconi (CFIL),
Centre de recherche sur le cancer de la C.-B.

Partenaires

Fondation du cancer de la C.-
B. – 480 000 \$

Chaire Roger Des Groseillers
en oncologie chirurgicale
hépato biliaire et
pancréatique de l'Université
de Montréal – 20 000 \$

Principaux jalons

Évaluation préclinique comprenant l'évaluation de la
spécificité de la cible du candidat principal, la sélection
du TCR principal et la consultation avec Santé Canada.

Développement de la fabrication, y compris la fabrication de plasmides
de transfert de LV de qualité clinique et de lots de fabrication d'ingénierie
et de qualité clinique du TCR principal.

Développement des essais cliniques,
y compris le protocole d'essai clinique
préliminaire.

**Nous avons en nous le pouvoir d'éliminer le cancer.
Montrons à notre corps comment le faire.**

