

Feuille de Route des Experts de l'ITMO Cancer Orientations Stratégiques

Les acquis sur lesquels reposent les orientations

Ces dernières années, des révolutions conceptuelles ont été accomplies qui transforment en profondeur le champ de la cancérologie.

Du point de vue moléculaire, les avancées majeures dues aux techniques à grande échelle et à haut débit, et d'imagerie cellulaire permettant l'analyse simultanée d'un nombre très important de variables, appliquées à un nombre grandissant de type de tumeurs, a mené à compléter la classification des cancers. Ainsi, la stratification des cancers par les « omiques » (génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique ...) permet d'offrir une nouvelle dimension pour appréhender leur complexité ; proposer une approche thérapeutique et prédire sa validité ; analyser et comprendre les résistances ; identifier des biomarqueurs de diagnostic, de théranostic et d'évolution de la pathologie. Ainsi, l'impact des technologies sur la santé est devenu déterminant en cancérologie. Le séquençage, les multiples technologies dédiées aux biomarqueurs, l'impact de l'imagerie multimodale (IRM, PET, Ultrasons) sont autant d'exemples du développement d'outils qui apportent des moyens robustes et reproductibles pour décrypter les mécanismes de l'oncogenèse et en faire le diagnostic. Du côté de la thérapeutique, les procédés de bioproduction, l'engineering cellulaire, les nanotechnologies, les progrès de la chirurgie mini- ou non invasive, la radiothérapie et ses nouvelles déclinaisons (proton- ou carbone-thérapie), les nouvelles modalités physiques de traitement du cancer, comme les ultrasons, ouvrent des perspectives majeures pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer.

La traduction au niveau thérapeutique des révolutions en cours est déjà à l'œuvre avec des résultats spectaculaires, pour certains cancers, grâce aux immunothérapies ou aux thérapies ciblées, la compréhension des voies d'action des traitements, la prédiction de leurs effets. La recherche clinique s'est dotée d'outils méthodologiques plus performants et s'appuie sur des plateformes biologiques et d'imagerie compétentes. Les recherches en sciences humaines et sociales ont permis de mettre le patient au centre de la recherche sur le cancer, et de faire connaître un réel besoin d'une recherche de haute qualité.

Le rôle central du système immunitaire dans le contrôle des cellules pré-cancéreuses a été démontré et a conduit

à l'émergence de nouveaux champs de recherche pour libérer le système immunitaire muselé par les cellules cancéreuses et pour renforcer l'immuno-surveillance en prévention de la pathologie. La mise en évidence de l'hétérogénéité tumorale, de l'architecture clonale des populations de cellules cancéreuses, de la plasticité cellulaire, et, les arguments de plus en plus forts concernant la dormance, l'existence de cellules souches cancéreuses initiatrices des cancers responsables de rechute ou des métastases, ont conduit à repenser les tumeurs, non plus comme des regroupements monolithiques et uniformes de cellules, mais comme des écosystèmes évolutifs, sensibles aux conditions environnantes et à la pression de sélection.

Les recherches en épidémiologie, identifiant des combinatoires d'exposition (exposome), des gènes de prédisposition, ou des états pré-néoplasiques ont abouti à des procédures de prévention basées sur les preuves scientifiques laissant entrevoir l'accompagnement et la surveillance de sujets à risques. La prévention secondaire (prévention des rechutes et/ou de cancers secondaires) grâce à une surveillance personnalisée, basée sur des techniques d'imagerie ou de biologie plus sensibles, spécifiques et moins nocives (par exemple : par la détection et l'analyse des cellules cancéreuses circulantes ou de l'ADN tumoral circulant), ouvrent des perspectives extrêmement prometteuses pour prendre la maladie de vitesse dans son émergence ou sa résurgence. Enfin, la recherche en sciences humaines et sociale et la recherche interventionnelle mettent en évidence la part attribuable des différents facteurs de risques, optimise la surveillance, documente l'efficacité des programmes de dépistage, et accompagne le patient et son entourage face à la maladie et à la fin de vie.

Si ce bilan est extrêmement positif, avec une augmentation du nombre de patients en vie avec un cancer et certaines guérisons, l'acquisition des nouvelles connaissances a permis de mesurer l'extraordinaire complexité des pathologies cancéreuses, obligeant à poursuivre l'exploration des multiples gisements mis à jour au travers d'une recherche fondamentale d'excellence. Ce constat souligne également les limites technologiques et la nécessité d'une approche toujours plus pluridisciplinaire de la recherche en cancérologie. La capacité à identifier et valider les nouveaux paramètres dans l'ampleur des données est devenue incontournable. Le graal à terme est la caractérisation approfondie de la signature biologique de chaque tumeur dans l'espace (son environnement) et dans le temps (tout au long de son évolution, depuis son initiation jusqu'à sa rechute éventuelle) permettant d'envisager des préventions, surveillances et des traitements optimisés et personnalisés.

Les buts incontournables des prochaines années

A. Une recherche fondamentale pluridisciplinaire d'excellence

Les récentes évolutions en matière de thérapie anticancéreuse démontrent à l'évidence qu'il est important, dans une optique d'amélioration des préventions comme des thérapies, d'explorer la cellule cancéreuse à l'échelle moléculaire et cellulaire dans son espace de vie. En effet, l'avènement des thérapies ciblées est entièrement dû à la découverte de marqueurs « spécifiques » d'une cellule cancéreuse donnée, que ce soit des protéines mutées ou modifiées. Les études dites « fondamentales » menées en parallèle sur la formation des cellules normales d'un organe et l'initiation des tumeurs permettent la comparaison des voies de signalisation tissu-spécifiques entre cellule normale et cellule cancéreuse et révèlent les événements clé de la formation des cancers. **Toute avancée technique ou thérapeutique repose sur des travaux de recherche dont les résultats à long terme n'étaient pas prévisibles pour apporter des connaissances nouvelles dans le domaine du cancer.** L'étude des mécanismes de base de la biologie cellulaire y compris abordés par d'autres domaines scientifiques tels que les mathématiques, la physique, ou la chimie doit être soutenue pour permettre les avancées encore inconnues du futur.

Etudier le rôle du génome non-codant dans la tumorigenèse

L'ensemble de la communauté des chercheurs et des cliniciens s'accorde sur le fait que plus un cancer est traité tôt, meilleures sont les chances pour le patient. Bloquer la tumorigenèse à ses prémices est donc un enjeu important. **Or, tous les acteurs potentiels de la cancérogenèse n'ont pas encore été identifiés.** Les deux dernières décennies ont vu imposer la notion, que sous-tendait la génétique, que tous les processus cellulaires étaient contrôlés par des gènes codant pour des protéines, elles-mêmes effectrices principales dans les cellules. On a pris conscience depuis peu que le génome non-codant, qui représente 97 à 98 % du génome chez l'Homme, n'est pas comme on le pensait un « déchet » (Junk DNA) inutile et inactif, mais qu'il est pour la plus grande partie transcrit en ARN non-codants. Or l'expression des ARN non-codants est dérégulée dans certaines tumeurs. Il n'est pas exclu non plus que certaines régions répétées (séquences centromériques, sous-téломériques, séquences lines, sines...) aient un rôle dans le processus de carcinogenèse. Les fonctions des parties non-codantes commencent seulement à être explorées et elles sont pressenties pour jouer des rôles importants à diverses étapes de l'expression génique (épissage, traduction, etc.) Il est donc urgent de

développer de nouveaux modèles d'étude et d'approfondir la connaissance de ces molécules dans les cellules normales et les cellules cancéreuses.

De plus, on sait que les altérations épigénétiques de l'ADN, et celles de l'ARN comme l'épissage, jouent un rôle dans l'émergence d'un clone tumoral mais les liens moléculaires entre altérations génétiques et épigénétiques, le rôle des interactions lors de la réplication de l'ADN, la transcription et traduction notamment les facteurs de l'épissage et du ribosome doivent être approfondis. Enfin, la **mitochondrie** reste encore insuffisamment explorée que ce soit au niveau de ses paramètres membranaires, de l'apoptose au métabolisme cellulaire ou au niveau de son ADN et de ses propres régulations épigénétiques (cf. ci-après).

Développer les connaissances des caractéristiques protéiques et métaboliques de la cellule cancéreuse et de son environnement

A côté des mécanismes génétiques du cancer, l'implication des **dérégulations protéomiques, comme métaboliques**, est aussi cruciale à la fois pour comprendre les mécanismes de l'oncogenèse mais aussi pour agir au niveau des effecteurs. De nombreuses anomalies génomiques, ou d'expression génique, ne sont pas traduites au plan protéique. L'impact des modifications post-traductionnelles des protéines en est un exemple frappant, comme celui des inhibiteurs de points de contrôle immunologique, dont l'efficacité commence à être prouvée par des biomarqueurs protéomiques. Par ailleurs, la protéomique reste en retrait sur le plan technologique. Il est donc nécessaire de développer des approches sensibles, qui permettraient d'analyser le protéome, y compris sur une cellule unique, ainsi que des approches de quantification des protéines altérées et de leurs modifications post-traductionnelles avec des méthodes de protéomique quantitative de type CyTOF (cytométrie couplée à la spectrométrie de masse). Les technologies nécessaires pour l'étude et le décryptage du génome sont maintenant matures, comme la génomique de qualité clinique. L'analyse 3D guidée par les nouveaux algorithmes pourra être complétée par l'imagerie cellulaire de haute résolution. L'analyse fonctionnelle restera cependant l'élément clé pour - dans les cas où les protéines sont exprimées - déterminer le rôle de leurs altérations dans les étapes de l'oncogenèse, développer les biomarqueurs de leur détection et identifier les nouvelles cibles thérapeutiques. Les techniques d'étude du métabolome sont aussi en développement, permettant d'explorer des mécanismes cruciaux et agissant en synergie avec les anomalies génomiques. Si les liens entre métabolisme et cancer sont maintenant bien établis, les recherches éclaircissant le rôle de l'ADN mitochondrial et des altérations géniques ou épigénétiques ; les liens entre métabolisme, nutrition et cancer ; les liens entre métabolisme et réponse immunitaire anti-tumorale, n'en sont qu'à leur début. Une meilleure compréhension de ces processus

permettrait d'identifier de nouvelles cibles de prévention et de ciblage thérapeutique.

L'intégration de ces données moléculaires à l'échelle cellulaire normale et pathologique, aux différentes étapes de l'émergence des tissus normaux ou pathologiques, doit ensuite être validée. Pour mener à bien les analyses mécanistiques permettant de répondre à ces questions, et à de nombreuses autres, il est nécessaire de développer des modèles d'études fonctionnelles, telle que la génération à haut débit de mutants (en utilisant le système CRISP/Cas9), in vitro mais aussi, de manière encore plus importante, chez l'animal (comme les souris PDX), y compris en utilisant des modèles moins conventionnels (comme le poisson zèbre). A l'autre bout de l'échelle d'analyse, les outils de microfluidique de type « tumor-on-chip » permettront d'analyser les tumeurs cellule par cellule et seront de puissants outils pour explorer l'hétérogénéité tumorale.

Poursuivre la compréhension des mécanismes du cancer, de la dynamique adaptative des tumeurs, de la plasticité génétique et non-génétique

Les études des dernières décades, ancrées dans la connaissance des cellules normales, ont montré la très **grande plasticité spécifique** des cellules cancéreuses et leur hétérogénéité avec notamment la découverte des cellules « souches » cancéreuses. Ces deux caractéristiques participent à la capacité qu'ont les cellules cancéreuses d'échapper aux traitements conventionnels. Ces avancées sont le fruit de travaux dans différents domaines, allant de la biologie cellulaire à la génomique et utilisent des technologies très diverses.

La plasticité génétique des cellules cancéreuses est d'autant plus importante qu'elle est liée à des facteurs intrinsèques (vieillesse cellulaire, diminution de l'efficacité des machineries de réparation de l'ADN) et extrinsèques (mutagènes environnementaux). Le séquençage des génomes tumoraux n'a pas fini d'apporter des informations majeures sur les mécanismes mis en jeu dans l'instabilité des cellules cancéreuses comme les signatures spécifiques à certaines instabilités (par exemple, liées à BRCA1) ou les signatures spécifiques liées à certains agents mutagènes.

On sait aussi maintenant que les mécanismes de plasticité et d'adaptation cellulaires ne sont pas seulement d'origine génétique mais peuvent être aussi non-génétiques ou épigénétiques. La plasticité non-génétique est complexe à appréhender mais probablement cruciale pour expliquer certains aspects de la biologie des cellules tumorales comme la résistance aux traitements conventionnels. Les technologies de pointe, analyses à haut débit ou pan-génomiques (de type RNAseq, ChIPseq etc.) permettent une exploration massive de ces phénomènes dans les cellules tumorales. Il est indispensable d'optimiser ces approches sur cellules uniques afin de mieux cerner les aspects épigénétiques de la plasticité tumorale.

Décrypter et comprendre le rôle du microenvironnement, décrire les phases précoces de la réponse immunitaire anti-tumorale

Ces données cellulaires ne peuvent aboutir à une compréhension globale sans être à leur tour intégrées dans **l'environnement de la cellule**. En effet, le microenvironnement tumoral participe au maintien des cellules cancéreuses à toutes les étapes de la progression tumorale, de l'émergence des premières cellules cancéreuses (initiation) à la formation des métastases. Par exemple, des mutations des cellules du microenvironnement médullaire peuvent favoriser l'émergence de clones de cellules leucémiques. On sait que les cellules matures du clone tumoral agissent sur les cellules immatures, notamment par des boucles de régulation impliquant des cytokines. Le rôle de l'inflammation, des facteurs biophysiques (fibrose, ...), de la vascularisation, de l'innervation, de l'hypoxie, de altérations du stroma, de facteurs environnementaux plus distants comme les modifications du microbiote de différents tissus (colon, poumon, peau, etc.), dans l'émergence des clones tumoraux sont à étudier plus finement afin de mesurer et de contrôler l'impact du microenvironnement sur l'émergence de population tumorale. Agir sur le système immunitaire pour stimuler la réponse anti-tumorale est donc désormais un axe majeur du développement de l'arsenal thérapeutique. La description de ce phénomène de tolérance du développement tumoral par l'organisme devra se poursuivre ainsi que la hiérarchisation et le décodage complet des points de contrôle immunitaires. Cela passe aussi par le déchiffrement des rôles respectifs de l'immunité innée et acquise dans l'émergence de la tumeur ainsi que l'impact du contexte (ex: hypoxie, influence du microbiote ...) sur la réponse immunitaire. On sait maintenant que la réponse immunitaire est encore opérationnelle aux étapes précoces de la tumorigenèse. Elle est néanmoins insuffisante puisque la maladie se développe.

Inversement, on sait qu'un clone tumoral peut affecter le fonctionnement de tissus à distance, par exemple une tumeur du poumon perturbe l'horloge circadienne dans le foie ou une hématopoïèse clonale favorise l'athérosclérose. Ces processus sont cependant encore peu décrits et les mécanismes moléculaires mis en jeu restent à décrypter. Enfin les caractéristiques de l'environnement liées à l'âge doivent être prises en compte. L'émergence d'un tissu à des moments précis du développement embryonnaire a un impact sur l'émergence, voir la régression spontanée, de certaines tumeurs, surtout chez l'enfant (mastocytose, leucémie myélomonocytaire juvénile). De même, certaines anomalies génétiques apparaissant avec le vieillissement pourraient prédire l'émergence de pathologies cancéreuses notamment hématologiques ou cardiovasculaires.

Comprendre la dormance et les mécanismes de résistance

L'étude de l'hétérogénéité tumorale et de la **résistance** aux traitements montre clairement que les populations tumorales se comportent comme un système de type darwinien, sensible à la pression de sélection. Il est donc nécessaire d'étudier la tumorigenèse sous l'angle de l'évolution, non seulement des populations de cellules cancéreuses depuis un état précancéreux en puissance jusqu'à un état cancéreux affirmé (évolution à court terme, échelle de la vie humaine), mais aussi l'évolution des génomes depuis les stades unicellulaires jusqu'à une multicellularité organisée de façon cohérente et bien différenciée. L'établissement d'un parallèle entre évolution vers la multicellularité et évolution du système immunitaire devrait permettre de mieux comprendre les étapes-clés de la multicellularité et les fragilités qui leur seraient liées, et pourraient être à l'origine de cancers, tant génétiquement favorisés que sporadiques. Dans ce contexte, l'analyse de la tumorigenèse dans des modèles éloignés peut aider à saisir les mécanismes fondamentaux des processus à l'œuvre. Il serait ainsi utile de revisiter l'apport des travaux réalisés chez la drosophile, le poisson zèbre, l'axolotl et d'autres modèles à la compréhension des mécanismes de la cancérologie, pour des études fondamentales. La modélisation mathématique (dynamique adaptative), en proposant de coder la variabilité biologique des populations de cellules cancéreuses de façon continue (phénotypes de résistance, phénotypes de plasticité) devrait permettre de prédire l'évolution phénotypique des populations de cellules et leur réponse aux traitements considérés comme pression de sélection. Ces études permettront de mieux cerner les mécanismes à l'origine de la **dormance** (apparente) de certains clones de cellules cancéreuses, et de décrypter les mécanismes à l'origine de la résistance aux traitements et de la maladie résiduelle.

L'intégration de ces anomalies moléculaires et cellulaires retrouvées dans les clones malins, et/ou leur environnement, aboutit à l'identification de l'hétérogénéité tumorale dans son écosystème, un des points clef de la résistance aux traitements, les thérapies ne pouvant atteindre cette complexité.

On commence à comprendre (inférer) comment s'organise l'architecture d'un clone tumoral au cours de son évolution dans le temps sur la base des analyses génétiques, notamment récemment au travers des études à l'échelle unicellulaire. La technologie du « séquençage de nouvelle génération (NGS) », maintenant applicable à des cellules uniques, permet d'explorer l'hétérogénéité génétique et l'évolution clonale des populations tumorales. Cette approche est quasiment applicable aux patients par des méthodes non-invasives, via l'analyse de l'ADN circulant, ce qui améliorera le diagnostic et le suivi des patients, et permettra d'apprécier l'évolution clonale in situ.

Ces recherches doivent être intensifiées pour comprendre comment des cellules sont capables de

favoriser le développement ou l'émergence de clones résistants de nature très diverse, vraisemblablement dans une distribution stochastique d'anomalies génétiques ou/et épigénétiques. Il faut encore comprendre ce qui confère à une cellule une compétitivité accrue par rapport aux cellules voisines. Dans ce contexte, il faudra s'intéresser aux impacts de l'ordre d'apparition des mutations, de l'articulation génétique/épigénétique, des interactions tumeur/stroma (en particulier sur le mode symbiotique), tumeur/cellule endothéliale mais aussi de l'influence des contraintes physiques et impulsions nerveuses, comme des traitements reçus, des agressions inflammatoires et des modifications de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Poursuivre l'identification des facteurs de risque : Génétique – Environnement – Nutrition

Les travaux en cancérologie ont montré que si des mutations conductrices peuvent être identifiées, elles sont souvent incapables d'induire une maladie à elles seules. Le contexte dans lequel elles surviennent est essentiel et des facteurs génétiques de prédisposition de faible pénétrance semblent jouer un rôle. En parallèle de la poursuite du déchiffrement des mécanismes intimes de la tumorigenèse, il est donc indispensable d'accroître le corpus de connaissances concernant **les facteurs de risques tant génétiques constitutionnels, que environnementaux ou comportementaux**. En effet, la part des cancers liés à la transmission héréditaire d'une mutation est seulement évaluée à environ 10 %. Celle qui résulte d'interactions avec l'environnement (ensemble des facteurs auxquels l'organisme est exposé) est estimée à environ 40 % pour l'émergence de certains cas de cancers et à 35 % pour les décès par cancer. Ceci est imputable à l'exposition à divers facteurs de risque évitables, liés aux modes de vie et aux comportements (tabac, facteurs nutritionnels, soleil...) Si ces chiffres ne doivent pas être considérés comme des valeurs définitives, ils permettent néanmoins de souligner les possibilités de prévention, de surveillance ciblée et de dépistage personnalisé.

Les recherches sur l'impact des **expositions environnementales d'origine anthropique** (ex : polluants de l'air industriels ou liés au trafic, pesticides, perturbateurs endocriniens, nanomatériaux, champs électromagnétiques), naturelle (ex : UV, radiations gamma telluriques ou cosmiques, radon), voire médicale (ex : scanners, rayons X), se sont développées ces dernières décennies. Mais une des questions majeures reste de mieux comprendre la place de ces facteurs dans la cancérogénèse vie entière, en recherchant les âges ou les périodes particulières (y compris prénatales) de vulnérabilité (ex : exposition aux UV dans l'enfance et mélanome de l'adulte), les effets des expositions cumulées dans le temps, les effets des faibles niveaux d'exposition. Il est important d'explorer les variations de vulnérabilité de la population selon l'âge, les comorbidités, ou les prédispositions génétiques (interactions gène-environnement), d'étudier des modifications génomiques

et épigénétiques induites par les expositions, d'identifier des marqueurs d'exposition en population générale et en milieu professionnel, d'examiner les données d'exposome et de métabolomique, d'exploiter des bases de données variées, de modéliser les expositions et les risques, de prendre en compte l'hétérogénéité clinique et biologique des cancers. Si l'on considère l'environnement dans une acception large, la compréhension des comportements et de leurs déterminants est également un enjeu (ex : addictions, comportements alimentaires, comportements professionnels à risque).

L'impact de la nutrition sur le risque de cancer a fait notamment l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Plus précisément, la fraction des cancers attribuable aux seuls facteurs nutritionnels est estimée à près de 20 %. Ainsi avec la lutte contre le tabagisme, la nutrition est le domaine où la réduction significative du risque de cancer est possible. De nombreuses études ont été menées afin d'identifier les facteurs nutritionnels (alimentation mais aussi consommation d'alcool, activité physique et poids) jouant un rôle dans le développement des différents cancers soit en tant que facteurs de risque (boissons alcoolisées, surpoids et obésité, viandes rouges et charcuteries, sel et aliments salés, compléments alimentaires à base de bêta-carotène), soit au contraire de facteurs de protection (activité physique, fruits et légumes, fibres alimentaires, produits laitiers, allaitement). Jusqu'à présent, ces facteurs nutritionnels ont été analysés et évalués individuellement. Il est maintenant nécessaire d'intégrer l'effet combiné de ces facteurs dans une approche plus globale (ex : effet promoteur des viandes rouges et charcuteries limité par les antioxydants des fruits et légumes) et plus intégrée (ex : interactions des facteurs nutritionnels avec le génome ou le microbiote de l'hôte) tout en combinant les approches expérimentales, épidémiologiques et cliniques. Il existe par ailleurs actuellement des travaux, moins nombreux, évaluant l'impact des facteurs nutritionnels (dénutrition, support nutritionnel, régimes restrictifs...) sur l'efficacité thérapeutique qui devront être poursuivis, tout comme les travaux émergents identifiant des facteurs de risque parmi les additifs et contaminants alimentaires.

Etudier le cancer à travers l'évolution, notamment les étapes précoces, pré-néoplasiques et éventuellement réversibles

Les états pré-cancéreux offrent un modèle de choix pour intégrer les connaissances génétiques, épigénétiques et environnementales, tant au niveau cellulaire que de l'individu, pour une meilleure compréhension des étapes de la cancérogénèse. En effet les études sur les anomalies génétiques constitutionnelles telles que BCRA1/2, TP53 (Li Fraumeni), syndrome de LYNCH, soulignent les combinatoires nécessaires pour l'évolution vers un cancer soit dans des tissus préférentiels (BRCA1/2 et LYNCH) soit dans plusieurs tissus (TP53). En hématologie, les états pré-leucémiques de la lignée lymphoïde (MGUS, MBL), ou myéloïde (MPN, MDS),

restent encore, en dehors de certains cas précis (FANCONI, Syndrome de Noonan), peu décrits à l'échelle moléculaire. La prépondérance d'anomalies épigénétiques, tant chez les patients eux-mêmes que dans des populations de sujets sains suivis au cours des années, a déjà permis de définir une nouvelle entité d'état pré-néoplasique en hématologie (CHIP). Des études longitudinales de ces états pré-néoplasiques permettront d'identifier les anomalies moléculaires et cellulaires et leurs origines (génétiques constitutionnelles, environnementales ou comportementales) et pourront compléter notre appréhension de la complexité de l'émergence, à l'échelle d'un individu donné, d'un cancer et de définir des approches préventives de surveillance et de traitement pour ces états de pré-cancers déjà connus.

- 1- Etudier le cancer à travers l'évolution, notamment les étapes précoces, pré-néoplasiques et éventuellement réversibles
- 2- Poursuivre la compréhension des mécanismes du cancer, de la dynamique adaptative des tumeurs, de la plasticité génétique et non-génétique
- 3- Etudier le rôle du génome non-codant dans la tumorigenèse
- 4- Etendre l'analyse du génome à l'étude des relations entre anomalies génétiques et fonctions cellulaires et/ou intercellulaires, et des régulations notamment épigénétiques, circadiennes, métaboliques, inflammatoires, immunologiques...
- 5- Développer les connaissances des caractéristiques protéiques et métaboliques de la cellule cancéreuse et de son environnement (rôle du métabolisme dans la plasticité des cellules tumorales)
- 6- Poursuivre l'étude et les conséquences de l'hétérogénéité tumorale
- 7- Décrypter et comprendre le rôle du microenvironnement
- 8- Décrire les phases précoces de la réponse immunitaire anti-tumorale
- 9- Comprendre la dormance et les mécanismes de résistance
- 10- Poursuivre l'identification des facteurs de risque : Génétique – Environnement – Nutrition

B. Recherche translationnelle et recherche clinique

Placer le patient comme acteur au centre de la recherche

Le transfert des résultats de la recherche fondamentale au lit du patient est une priorité pour la recherche en cancérologie. Un réel besoin d'accélération des processus de transfert et de la validation de celui-ci est nécessaire.

La faculté prédictive des approches cellulaires, ou précliniques, reste faible et contestée au regard des résultats des essais de recherche clinique sur lesquels ils reposent, alors que peu de biomarqueurs identifiés sont réellement utilisés en routine. Ce transfert se fait au travers d'une **recherche translationnelle et clinique** qui suit les mêmes rigueurs méthodologiques et de reproductibilité que la recherche fondamentale, garantissant le choix des domaines précis dans lesquels une nouvelle approche pourrait entrer dans le cadre du soin ou d'une médecine préventive. Un des enjeux les plus importants en oncologie moderne est donc, sans doute, de réussir à la transformer en réalité clinique. Le patient et le citoyen étant au centre de ces retombées, il est indispensable qu'il soit acteur des choix de transfert à faire et devra être présent dans les différentes instances de la recherche.

Développer et diversifier les modèles animaux et leur comparaison ; affiner les modèles précliniques pour valider les thérapies et comprendre les effets secondaires des thérapies

L'utilisation de **modèles animaux** est désormais sujette à caution, non seulement pour des raisons sociéto-éthiques, mais aussi et surtout car nombre d'entre eux suscitent des questionnements quant à leur faculté d'être transposables à la pathologie humaine. Les modèles murins (rat et souris) de cancérogenèse, s'ils ont permis depuis une quarantaine d'années de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de fonctions cellulaires, ainsi que ceux de la tumorigenèse et de la dissémination métastatique, présentent néanmoins des caractéristiques moléculaires, développementales et immunitaires parfois très éloignées des cancers humains. Avant d'être utilisé comme modèle préclinique, le modèle murin de tumorigenèse nécessite d'être toujours validé par rapport à la tumorigenèse chez l'homme. Cette étape non validée expliquerait, au moins en partie, les échecs thérapeutiques contre certains cancers. Il est en effet apparu que les pathologies cancéreuses ne peuvent pas être, *in vivo*, considérées hors de leur contexte global, comprenant la tumeur et son environnement. C'est ainsi que le ciblage du système immunitaire est désormais au cœur de certaines recherches car son dialogue avec les cellules cancéreuses semble être crucial pour la croissance de ces dernières. De même, le microbiote suscite une attention toute particulière car, lui aussi, est démontré comme dialoguant avec les cellules cancéreuses et modifiant le système immunitaire. Il est donc crucial d'utiliser des modèles précliniques dédiés, spécifiquement générés, pour prendre en compte ces dimensions.

Le développement de **modèles précliniques plus pertinents** est donc un impératif pour mieux prévoir tant les effets secondaires des drogues que leur efficacité. Le développement de modèles syngéniques et de modèles humanisés, facilité par les **approches CRISPR**, est une opportunité importante. Les modèles de souris transgéniques exprimant différents types de protéines

fonctionnelles, ou non, permettent de prédire l'expression tissulaire de la protéine et ne cibler que sa fonction cellulaire, sans modifier son expression dans son contexte cellulaire normal. De façon complémentaire, **les tumeurs spontanées** développées chez les animaux permettent d'étudier la physiopathologie de la maladie en système intégré et authentique. Les modèles spontanés chez le chien, par exemple, ou les modèles développés chez le cochon, sont ainsi en développement. Ces développements sont cruciaux pour l'évaluation des technologies biomédicales qui imposent des spécimens de taille humaine. Ces modèles animaux doivent donc être développés, validés et utilisés de manière avisée et contrôlée à l'échelle nationale et internationale en fonction du domaine scientifique et du besoin médical.

Développer des modèles alternatifs

Des méthodes alternatives ou complémentaires doivent être développées pour soit remplacer les modèles animaux dans des cas précis, soit permettre d'en diminuer le nombre et/ou apporter des informations précliniques complémentaires. Les modèles cellulaires classiques sont également imparfaits en suspension liquide, ou 2D, mais des méthodes alternatives se développent telles que la reconstitution tumorale *in vitro* en trois dimensions (aussi dénommée organoïdes) ou *in vivo* (scaffold), qui permettent d'intégrer et de contrôler dans un même environnement des cellules tumorales humaines avec des cellules immunitaires, des éléments du microbiote, de l'os, des vaisseaux. Il est possible, dans un contexte de différenciation tissulaire précise, d'intégrer l'impact d'une anomalie génétique unique, ou en combinaison, au travers d'un modèle de cellules induites à la pluripotence (iPSC) issues de cellules de patients. Cela permet de mesurer l'impact d'anomalies génétiques sur le phénotype, la fonction, le sécrétome des cellules tumorales, la dormance et la résistance tumorale.

En complément, il faut encourager de **nouvelles approches mathématiques de modélisation et d'analyse** de la prolifération tumorale et de son inhibition. Les modèles continus (équations différentielles ordinaires, équations aux dérivées partielles) permettront de suivre l'évolution des populations de cellules, cancéreuses ou non, et de leurs interactions ; la représentation et le contrôle de la résistance, réversible ou non, aux traitements du cancer (en particulier par la prise en compte de l'hétérogénéité phénotypique/génotypique des tumeurs) ; le contrôle thérapeutique exercé sur des cibles fonctionnelles (prolifération, mort cellulaire, différenciation) et le perfectionnement du contrôle par des stratégies thérapeutiques optimisées (échelle de la population de cellules) ; la représentation des interactions tumeur/stroma (compétitives ou mutualistes) ; la représentation de cibles moléculaires et de leur contrôle à l'échelle unicellulaire.

Faciliter le drug design, et le repositionnement d'anciennes molécules

Si le transfert des apports de la recherche fondamentale dans le domaine thérapeutique (molécules, radiothérapie, chirurgie) doit se poursuivre dans la veine positive des dernières décennies, une attention plus marquée doit porter sur le développement de traitements anti-douleurs et la prévention les effets secondaires immédiats, et à plus long terme, des traitements. Pour ce faire, des interactions avec d'autres disciplines de recherche seront nécessaires. Les nouvelles informations génomiques, mais surtout protéomiques et biochimiques, devront être confrontées aux chimiothèques existantes et servir de bases aux recherches multidisciplinaires de conception de médicaments, « drug design ».

Valoriser les nouveaux biomarqueurs pour un diagnostic précoce, un suivi (toxicité des traitements notamment immunothérapies, prédiction des rechutes/résistance)

Depuis les tests non invasifs comme l'imagerie, l'utilisation de biomarqueurs en cancérologie s'est complexifiée considérablement au cours des années. La biologie moléculaire et le NGS (séquençage de nouvelle génération) de l'ARN, des miARN, du génome entier, de l'exome, du méthylome et de l'épigénome sont sans doute à la base de cette évolution avec près de 600 anomalies génétiques (mutations, fusions, CNVs, ...) potentiellement identifiables actuellement. Il est important de mettre en place des plateformes de validation fonctionnelle des nouvelles mutations identifiées et des **plateformes cellulaires d'ingénierie génétique**, de généraliser les collections avec des pdx pour pouvoir avoir accès à toutes les omiques et de favoriser l'implantation de la protéomique clinique. Les approches techniques utilisant le matériel tumoral comme le FISH, le CISH et l'IHC élargissent les possibilités de détection des biomarqueurs et contribuent à en augmenter la précision. Les biopsies liquides à partir d'un simple prélèvement sanguin sont aujourd'hui en mesure de détecter de l'ADN tumoral circulant et des cellules tumorales circulantes. De plus, la multiplication d'approches de combinaisons thérapeutiques entraîne le risque d'importantes toxicités justifiant de développer des biomarqueurs permettant d'évaluer au bénéfice du patient l'efficacité du traitement et la possibilité de toxicité secondaire, de détecter l'apparition d'immuno-résistance et le risque de rechute, de prédire la réponse des patients. L'immuno-phénotypage dépend de plusieurs paramètres : charge mutationnelle ; mesure de l'expression des points de contrôle immunitaires, caractérisation de l'infiltrat lymphocytaire et myéloïde ; mesure des inhibiteurs solubles ; évaluation du métabolisme tumoral, évaluation de la sensibilité aux effecteurs de l'immunité, ce qui implique l'utilisation de plusieurs techniques.

Développer des technologies sensibles, précises, reproductibles

Compte-tenu de la diversité des possibilités techniques, une optimisation des panels de biomarqueurs qui devront intégrer plusieurs paramètres (dont les facteurs génétiques et épigénétiques) est nécessaire pour la caractérisation des patients pertinents de traiter avec tels ou tels traitements correspondants. Des approches mathématiques et de nouveaux algorithmes pour intégrer cette « multiparamétrie » seront à développer. L'ensemble de ces concepts constitue la base de la « médecine personnalisée, ou de précision ». Le défi le plus important est probablement de réussir une standardisation des méthodologies à grande échelle.

Harmoniser les procédures inter-laboratoires pour la caractérisation d'un profil multiparamétrique de ces biomarqueurs devient désormais un enjeu majeur. La collecte d'échantillons, le choix du type de prélèvement, les protocoles de stockage, de transport des échantillons cliniques et de traitement des informations représentés des paramètres qui doivent être idéalement standardisés. La mise en place de plateformes de validation sur le plan national, la constitution de bio-banques répondant à des critères de qualité standard de préparation, de conservation et d'annotations des échantillons, de tests diagnostiques compagnons qui soient performants et universels, la construction de bases de données robustes, aideront à définir les règles générales pour guider la prise de décision clinique et optimiser ainsi les traitements, tout en les rendant moins onéreux. En parallèle, la génération des données nécessite une organisation précise de l'information afin de bien capitaliser sur les apports des données massives, pour proposer des solutions globales à la prise en charge des patients. L'expertise multidisciplinaire et l'interaction des chercheurs, des biologistes moléculaires, des cliniciens, des pathologistes et des bio-informaticiens s'avèrent incontournables pour faire face à tous ces défis et à la mise en place de la médecine de précision en routine.

Mettre au point des méthodes de stratifications des malades répondeurs et de prédiction du bénéfice clinique

Face aux multiples et diverses données biologiques et possibilités thérapeutiques, la recherche en cancérologie devra se doter d'outils de stratification des malades répondeurs. L'introduction d'une stratification moléculaire de la tumeur et du micro-environnement, en particulier, via par exemple le séquençage génétique, le phénotypage, l'imagerie, peut aider à définir des sous-groupes de répondeurs. Face aux inconnues des toxicités potentielles des nouvelles thérapies ou combinatoires, il sera crucial de mettre au point des modèles de prédiction du bénéfice clinique. Deux modes de prédiction doivent s'envisager : 1) par des études de populations de patients (en particulier de PK-PD populationnelle) utilisant des études statistiques de type santé publique, et 2) par des études de modélisation de

la réponse au traitement des organismes représentés par des populations de cellules cancéreuses, stromales transformées et saines en interaction. Ce dernier aspect fait naturellement intervenir la modélisation mathématique sur la base d'études de dynamique adaptative des populations de cellules concernées. Comme en recherche fondamentale, la recherche translationnelle et clinique devra se doter de technologies sensibles, précises, reproductibles.

- 1- Placer le patient comme acteur au centre de la recherche
- 2- Développer et diversifier les modèles animaux et leur comparaison (avantages, inconvénients, études intégrées sur microbiote, réponse immunitaire), mettre en valeur les modèles de tumeur spontanée chez les animaux et susciter les méthodes alternatives aux modèles animaux (iPSC, organoïdes)
- 3- Affiner les modèles précliniques pour valider les thérapies et comprendre les effets secondaires des thérapies
- 4- Développer des modèles alternatifs
- 5- Faciliter le drug design, et le repositionnement d'anciennes molécules
- 6- Identifier des biomarqueurs prédictifs de la réussite de l'approche thérapeutique
- 7- Valoriser les nouveaux biomarqueurs pour un diagnostic précoce, un suivi (toxicité des traitements notamment immunothérapies, prédiction des rechutes/résistance)
- 8- Mettre en place des plateformes de validation fonctionnelle des nouvelles mutations identifiées et des plateformes cellulaires d'ingénierie génétique, généraliser les collections avec des pdx pour pouvoir avoir accès à toutes les omiques, favoriser l'implantation de la protéomique clinique
- 9- Mettre au point des méthodes de stratifications des malades répondeurs et de prédiction du bénéfice clinique
- 10- Développer des technologies sensibles, précises, reproductibles

C. Valorisation et accompagnement des travaux de recherche

La recherche scientifique en général, et sur le cancer en particulier, est actuellement caractérisée par une profusion d'hypothèses, de modèles, de méthodes d'investigation, de données collectées et produites et de canaux de diffusion de résultats. Ce foisonnement est un atout remarquable pour identifier les mécanismes causaux, les voies de signalisation impliquées dans le développement de la maladie, les cibles thérapeutiques, mais aussi pour évaluer de nouvelles stratégies de traitement et prédire l'évolution des malades et certains effets long terme des traitements. Il ouvre également de nouveaux défis et **appelle à repenser l'organisation de la**

recherche pour favoriser la recherche reproductible et intégrative, et assurer que l'abondance de méthodes, moyens et données contribue à un accroissement des connaissances sur le cancer et à des répercussions rapides sur la prise en charge des malades.

Trois évolutions illustrent en particulier les défis modernes auxquels est confrontée la recherche sur le cancer :

- le nombre de publications relatives au cancer recensées sur WoS a augmenté d'environ 8% par an ces 10 dernières années et a donc doublé entre 2007 et 2016. Il existe actuellement plus de 250 journaux scientifiques rapportant des résultats ayant trait à la recherche sur le cancer. L'ensemble des résultats fiables, en rapport avec la recherche sur le cancer, ne peut plus être raisonnablement appréhendé par les scientifiques. Ceux-ci développent désormais des expertises de pointe dans des sous-domaines très spécifiques de la recherche sur le cancer.

- la variété des données étudiées pour comprendre le cancer ne cesse de croître. Il est maintenant admis que des données anatomopathologiques, omiques, épigénétiques, immunologiques, pharmacologiques, microbiotiques, environnementales, comportementales, nutritionnelles, familiales, ou encore relative à l'activité physique à différents âges de la vie, doivent être prises en compte conjointement pour décrire et comprendre le cancer. Au-delà des recherches de pointe réalisées dans chacun de ces domaines, l'intégration, la contextualisation et la co-interprétation des résultats produits sont indispensables pour élucider la complexité du cancer, le prévenir et le traiter efficacement.

- l'évolution des technologies numériques et des outils de communication autorise actuellement la collecte de banques de données numériques (prélèvements, images, dossiers cliniques) potentiellement très riches, en particulier si elles sont mises en commun pour atteindre des tailles de cohortes inaccessibles à un seul centre de recherche, voire à un seul pays. Ces vastes banques de données hétérogènes constituent un nouveau matériel expérimental permettant l'émergence de connaissances originales au moyen de méthodes dédiées à leur exploration, basées sur l'intelligence artificielle, l'apprentissage statistique, et l'enrichissement sémantique.

Produire des données et résultats de qualité et reproductibles, en privilégiant la qualité de l'information et sa représentativité à la quantité

Face à ces évolutions, il est plus que jamais nécessaire de :

- **produire des données de qualité contrôlée**, assorties systématiquement d'une description des méthodes permettant de les reproduire et encourager l'utilisation des méthodologies de référence et leur amélioration pour la production de bases de données,

- encourager la **mise à disposition des données** produites dans la communauté de chercheurs, pour participer à un effort collectif international de construction de banques de données dont l'exploration par des méthodes dédiées permettra d'identifier des mécanismes non décelables à

petite échelle. Le travail de chacun est ainsi doublement valorisé, d'abord via les nouvelles connaissances produites par l'équipe, ensuite via l'intégration des données à une banque dont le contenu sera réutilisé à une autre échelle.

- inversement, encourager le développement de travaux à partir de bases de données existantes et l'enrichissement de ces bases.

- mettre en relation chaque équipe de recherche sur le cancer avec des laboratoires de recherche intégrative en oncologie, pour développer des modèles explicatifs et prédictifs exploitant la variété des connaissances avérées.

- soutenir et développer la recherche de méthodes de fouilles de données biomédicales par les technologies de l'information les plus modernes pour faciliter l'émergence de connaissances originales à partir du nouveau matériel expérimental que sont les vastes banques de données.

Valoriser le travail du chercheur sur la base de sa qualité et de sa réutilisabilité plus que de sa quantité

Parmi les révolutions technologiques qui ont accompagné les acquis scientifiques des dix dernières années, l'avènement de l'ère des données massives est sûrement l'une des plus impressionnantes. Il est dès lors crucial que l'ensemble des données accumulées lors du séquençage massif des tumeurs puissent être exploitées à des fins de recherche dans la mesure où elles constituent une richesse considérable pour faire avancer notre connaissance des cancers, mais également de la fonction des gènes dont très peu restent annotés (réseau moléculaire, localisation, fonction...) et produire de nouvelles hypothèses testables en laboratoire, utiles dans le futur en clinique humaine. A cet égard, le « datamining » des bases de données génomiques doit être libre d'accès pour les personnels de recherche. La France possède une richesse exceptionnelle d'équipes de recherche fondamentale, très actives dans la plupart des domaines de la biologie, de la chimie, de la physique, des mathématiques, ..., capables de relever le défi du décryptage fonctionnel des altérations du génome. Ceci implique que les données soient formatées adéquatement, et notamment les annotations cliniques associées doivent être renseignées de manière complète, fiable et précise, si possible normée ; que des logiciels permettant d'explorer des séquences, en particulier non-codantes, non étudiées à jusqu'à présent soient développés ; que les prélèvements soient prévus pour être utilisés à des fins de recherche, notamment que les prélèvements soient itératifs, à différents stades de la maladie, pour intégrer l'analyse de l'évolution génomique et de la dynamique des populations de cellules tumorales ; une concertation avec les chercheurs, préalable au lancement du recueil des données.

Favoriser la formation transdisciplinaire au niveau des écoles doctorales, susciter les vocations interdisciplinaires, développer une formation continue dédiée à la recherche sur le cancer

Le champ de compétences d'un chercheur doit évoluer en parallèle. Ainsi la formation théorique et pratique doctorale et postdoctorale doit être adaptée et être notamment multidisciplinaire. Il est de plus, clair que le chercheur puisse trouver des guides de compétences requises mises à jour régulièrement et les formations adaptées.

- 1- Produire des données et résultats de qualité et reproductibles, en privilégiant la qualité de l'information et sa représentativité à la quantité
- 2- Faciliter la création des bases de données et le partage de données obéissant à des critères de qualité référencés, en veillant à l'interopérabilité des banques de données
- 3- Développer et partager des méthodologies d'analyse de données reproductibles pour répondre aux questions plus rapidement et de manière objective
- 4- Développer des méthodes de fouilles de données biomédicales exploitant les techniques modernes de statistiques, d'intelligence artificielle, et d'informatique
- 5- Encourager les études de validation de ces méthodes
- 6- Créer des modèles explicatifs et prédictifs utilisant des données hétérogènes, en les validant de manière prospective et multicentrique
- 7- Encourager quand c'est possible des approches différentes sur les mêmes patients et/ou les mêmes tumeurs
- 8- Favoriser la transversalité et l'interdisciplinarité en décloisonnant les actions et en encourageant les collaborations pluridisciplinaires
- 9- Favoriser la formation transdisciplinaire au niveau des écoles doctorales et susciter les vocations interdisciplinaires consacrées à l'étude et aux traitements du cancer au niveau des universités et des grandes écoles
- 10- Valoriser le travail du chercheur sur la base de sa qualité et de sa réutilisabilité plus que de sa quantité

Texte rédigé par

François Berger, Jean-Paul Borg, Irène Buvat-Guillemet, Salem Chouaib, Jean Clairambault, Jacqueline Clavel, Yvan De Launoit, Olivier Delattre, Annick Harel-Bellan, Claude Leclerc, Fabrice Pierre, Ariel Savina, Eric Solary, Muriel Altabef, Alain Eychène, Christine Chomienne, Membres du Comité des Experts de l'ITMO Cancer.

Décembre 2017