

Juin 2018

NEWSLETTER

du SIRIC Lyonnais

Lyon Recherche Innovation contre le CANcer



Cher(e)s collègues, cher(e)s ami(e)s,

J'ai le plaisir de vous annoncer que le nouveau projet lyonnais, le **LYriCAN**, a été sélectionné par l'INCA en Décembre 2017, dans le cadre de la seconde vague de labellisation des Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC), et fait partie des huit projets retenus sur le territoire. Cette nouvelle labellisation est une vraie reconnaissance de l'excellence de la cancérologie du site lyonnais.

A nouveau porté par le GCS-LCU, Groupement de Coopération Sanitaire-Lyon Cancérologie Universitaire (**Centre Léon Bérard** et **Hospices Civils de Lyon**), le nouveau projet LYriCAN est labellisé pour une durée de cinq ans et s'appuie sur les retombées du LYric, premier programme labellisé en 2011 à Lyon. Il s'inscrit dans la continuité des acquis et des structurations des différentes plateformes proposant des technologies de pointe, et se décline sous trois programmes de recherche intégrée, issus de thématiques d'excellence du CRCL, autour de la **plasticité cellulaire et de l'innovation thérapeutique**.

Je profite de ce message pour remercier nos partenaires : **le CIRC, l'Inserm, le CNRS, l'Université Claude Bernard Lyon 1, l'Inria, Synergie Lyon Cancer, l'ENS et le CRCL**, ainsi que les associations de patients **Europa Donna, France Lymphome Espoir, La Ligue Contre le Cancer-Comité du Rhône** et **Info Sarcomes** qui ont soutenu ce projet et se sont engagés à nos côtés.

Avant de vous présenter ce nouveau projet ambitieux, nous tenions à revenir sur quelques faits marquants du premier SIRIC-LYric. Les réalisations sont nombreuses, et ont constitué un véritable socle pour réfléchir aux nouveaux enjeux pour cette nouvelle labellisation. L'année 2018 sera une année de mise en place du nouveau programme, ainsi que pour mettre à jour les outils de communication, comme le site internet.

Nous continuerons à vous informer par le biais de notre Newsletter qui devient trimestrielle!

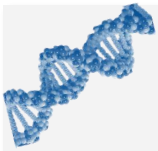
Pr Jean-Yves Blay, Directeur du LYriCAN

Mot du Directeur

Réalisations du LYric

- EMERGENCE DE THÉRAPIES INNOVANTES À PARTIR DES TRAVAUX ISSUS DES LABORATOIRES DE RECHERCHE FONDAMENTALE**
- MISE EN PLACE DE NOMBREUX ESSAIS CLINIQUES MULTICENTRIQUES POUR METTRE L'INNOVATION À LA PORTÉE DES PATIENTS**
- STRUCTURATION DES PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES**
- DÉVELOPPEMENT ET STRUCTURATION DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES, EN LIEN AVEC LES INNOVATIONS ET LA MÉDECINE DE PRÉCISION; OBTENTION D'UNE « CHAIRE D'EXCELLENCE » POUR RENFORCER CET AXE**
- PARTENARIAT DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT AVEC L'ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE**
- FORTE IMPLICATION DANS DES PROGRAMMES INTER-SIRIC DÉVELOPPÉS AU NIVEAU NATIONAL**
- NOMBREUSES RÉUSSITES À DES APPELS D'OFFRE COMPÉTITIFS AU NIVEAU NATIONAL & INTERNATIONAL**





Profilage moléculaire et oncologie de demain

Le LYric a joué un rôle majeur dans la mise en place de l'essai moléculaire **ProfiLER**, Profilage LYric Et Région. Cet essai, ouvert au Centre Léon Bérard, à l'hôpital Lyon Sud et dans différents centres sur la région Rhône-Alpes, a permis à **3210** patients de bénéficier d'une l'analyse de leur tumeur sur un panel de **74** gènes, afin d'identifier des mutations qui pourraient ensuite orienter le traitement vers des thérapies dites ciblées—spécifiques des altérations d'une tumeur donnée. De cet essai, **757** patients ont pu bénéficier d'une recommandation thérapeutique et être enrôlés dans différents essais cliniques. ProfiLER fait partie des essais phare de profilage moléculaire en France, et a ouvert la voie pour la mise en place des nouveaux essais.

En effet, avec l'avancée rapide des technologies, un nouvel essai de profilage s'est mis en place: **ProfiLERO2**, avec le soutien institutionnel de Roche Pharma France. Cet essai propose d'étudier la valeur ajoutée du recours à un profilage moléculaire utilisant un large panel (Panel FOne FoundationOne®, **315 gènes**) en comparaison avec le panel académique utilisé dans ProfiLER (**74 gènes**). La question sera de déterminer si l'utilisation d'un panel plus large permet d'améliorer la proportion de patients pour lesquels une thérapie guidée par le profilage moléculaire pourrait être initiée.

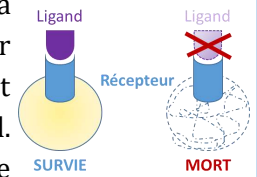
Les essais cliniques de précision (*proposant des molécules ciblant des altérations spécifiques*) sont eux divisés en 2 grandes classes (« panier » ou « parapluie ») et reflètent l'évolution ainsi que l'avenir des traitements. En effet, ces programmes de profilages ont permis de montrer que des tumeurs de même type peuvent posséder des altérations très différentes, mais aussi qu'une altération donnée pouvait se retrouver dans différents types de tumeurs. On ne peut donc plus raisonner uniquement par type de cancer.

La bio-informatique joue maintenant un rôle central et la mise en place de ces essais de profilage a bouleversé beaucoup de choses dans le domaine de l'oncologie. La chaîne de diagnostic a fait émerger de nouveaux métiers, et a aussi forcé des interactions entre des spécialités qui interagissaient très peu auparavant. La formation des oncologues doit aussi évoluer, pour s'adapter à ces approches et évolutions techniques. La place du patient dans son parcours de soin et dans le choix de son traitement a aussi subi des bouleversements majeurs, pour voir apparaître aujourd'hui des « patients experts », dont le bénéfice pour les patients reste à évaluer.

Récepteurs à Dépendance: un concept, une start-up et un essai clinique

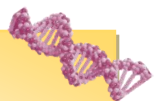


L'équipe de recherche de Patrick Mehlen (CRCL) étudie les **récepteurs à dépendance**, dont le concept a été découvert par Patrick Mehlen lui-même. Il faut comprendre qu'un récepteur traditionnel fixe son ligand et transmet un message dans la cellule; en l'absence de ligand, il n'a aucune activité. Un **récepteur à dépendance** a la particularité de posséder une activité qui lui est propre **sans** son ligand. Dans ces conditions, le récepteur envoie un message de mort (induction de l'apoptose). De telles fonctions sont détournées par les cellules cancéreuses, qui expriment (*produisent*) beaucoup de ligand ce qui a pour conséquence de pousser les cellules à rester en vie et se diviser.



Des données intéressantes ont été générées sur la **Nétrine (un ligand)**. De ces **recherches fondamentales** sont issues **une start-up (Netris Pharma)** ainsi qu'un **essai clinique**. En effet, toutes les données réalisées en laboratoire laissent à penser qu'un anticorps qui bloquerait l'effet de la Nétrine permettrait à ces récepteurs d'induire la mort des cellules cancéreuses. Un essai de phase 1 a été initié par Netris Pharma afin de tester la sécurité et la tolérance de cet anticorps thérapeutique. L'essai recrutera un maximum de 44 patients dans trois centres français: Centre Léon Bérard-Lyon, Institut Claudius Régaud-Toulouse et Institut Gustave Roussy-Paris.

Séquençage des cancers rares



Le projet **ARCAGEN** de séquençage des cancers rares solides de l'adulte, appuyé par l'ERN EURACAN, a été présenté par Jean-Yves Blay le 24 Mai 2018 au **Scientific Breakthrough Program** de l'IDEX de Lyon, pour un soutien d'amorce.

Structuration des plateformes technologiques

Le LYric avait pour objectif de structurer des plateformes technologiques, et ce travail a fait l'objet d'un lot de travail qui lui était dédié. *Que signifie concrètement cet effort de structuration?*

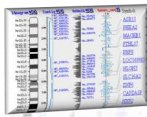
Dans un premier temps, des moyens financiers ont été alloués afin d'acquérir du matériel de pointe, mais aussi pour prendre en charge le salaire des personnels techniques. Le LYric a ainsi permis de recruter et former des personnels qui disposent d'une réelle expertise pour la réalisation des projets. Dans un second temps, la structuration de ces plateformes a consisté à nommer un directeur scientifique, et/ou un responsable opérationnel, permettant d'organiser les réunions de pilotage pour un suivi au plus près de l'état d'avancement des projets, mais aussi de mieux cadrer et évaluer les demandes. La structuration des plateformes a été fortement soutenue par un partenaire du LYric, la Fondation Synergie Lyon Cancer.

Ces plateformes proposent des outils innovants à la communauté médico-scientifique locale, et sont aussi ouvertes à des collaborations au niveau national et international, ou avec des entreprises privées.

Brève présentation des plateformes et de leurs caractéristiques



Anapath-Recherche: (Centre Léon Bérard et HCL-Lyon Sud): plateformes dédiées aux analyses anatomopathologiques pour des projets de recherche



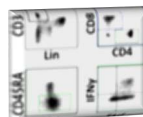
Bioinformatique: Plateforme dédiée au développement d'outils ainsi qu'à l'analyse de données issues du génome humain (expression, séquençage, variant, mutation ...)



Centre de Ressources Biologiques: structure permettant de manipuler et de stocker du matériel biologique à des fins de recherche



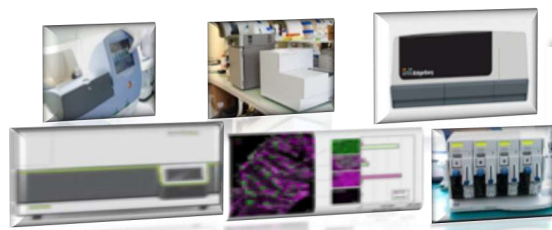
C3D Drug Design et Discovery: Plateforme équipée de matériel robotisé pour tester un grand nombre de molécules pour identifier de nouveaux médicaments



Immunomonitoring: (Centre Léon Bérard et HCL-Lyon Sud): plateforme équipée pour suivre très finement les différentes cellules du système immunitaire pour des projets ou dans le cadre d'essais cliniques



Institut de Chirurgie Expérimentale (ICE): ce laboratoire est dédié à la recherche chirurgicale de transfert et permet de tester rapidement des thérapeutiques innovantes basées sur les agents de destruction physique



Caractérisation moléculaire: technologies permettant d'étudier le génome (séquençage ciblé ou du génome entier, gain et perte de matériel génétique, variation d'expression de gènes couplée à l'histologie pour une analyse complexe).

Lymphome folliculaire: Un score à valeur pronostique

Dans le programme LYric, la thématique du lymphome a été portée par le Pr G Salles (HCL-Lyon Sud). Un projet a reposé sur un essai clinique (PRIMA) qui a démontré que la poursuite de la prise de Rituximab (immunothérapie anti-CD20) après la chimiothérapie, avait un réel bénéfice sur la survie des patients atteints de lymphome folliculaire. Cependant, la réponse est très variable et hétérogène.

A partir de cet essai et des prélèvements de patients ayant donné leur accord pour qu'une analyse moléculaire soit réalisée, une étude a été menée afin d'observer comment les gènes sont exprimés (*forte expres*

sion ou très faible expression: beaucoup ou peu de protéine présente dans la tumeur). Cette étude a permis de sélectionner, suite à des analyses biologiques et bio-informatiques un groupe de **23 gènes dont l'expression transformée en score permet de distinguer 2 groupes de patients**: fort ou faible risque de progression de la maladie. Ce score permettra ainsi d'adapter et personnaliser le traitement en fonction de la catégorie de risque dans laquelle se trouve le patient, dès son diagnostic. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la prestigieuse revue **The Lancet** (Huet et al., 2018).

MyD88-ERK

... de la recherche fondamentale
à la création de start-up

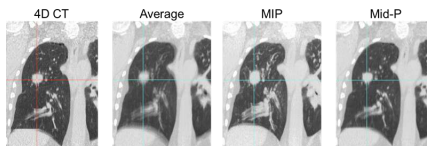


La recherche menée par **Toufic Renno** (*chef d'une équipe au CRCL*) a conduit à l'identification d'une interaction entre 2 protéines (MyD88 et ERK) favorisant une voie connue et activée dans les cancers. Après avoir mené des études fondamentales pour préciser les conditions de cette interaction, des expériences ont alors montré que la perturbation de cette interaction avait un effet délétère pour la cellule cancéreuse. Il est alors apparu intéressant de chercher des molécules pouvant **bloquer cette interaction**. L'équipe a ainsi collaboré avec la **plateforme C3D** (*cf Plateformes Technologiques p3*) et le criblage a permis d'identifier une molécule à fort potentiel thérapeutique. Ces résultats prometteurs ont mené l'équipe à créer une start-up dont l'activité est dédiée au développement de cette molécule médicament.

Destruction MACROscopique des tumeurs par des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)

Parmi les différents projets développés au sein du LYric, un axe de recherche a porté sur la technologie des ultrasons focalisés de haute intensité (**HIFU**). Cette approche a été considérablement améliorée pour le traitement des métastases du foie, les tumeurs du pancréas et de la prostate. L'appareillage utilisé en chirurgie peut ainsi procéder à la destruction de gros volumes du foie de façon rapide, sélective, sûre et bien tolérée. Le passage chez l'humain a été réalisé suite à

des travaux pré-cliniques, qui ont ensuite fait l'objet d'essais cliniques afin d'évaluer la faisabilité et la sûreté de ce type d'ablation. En parallèle de ces travaux, des recherches de mathématiques ont porté sur la correction des mouvements de l'organe (dus à la respiration du patient sous anesthésie).

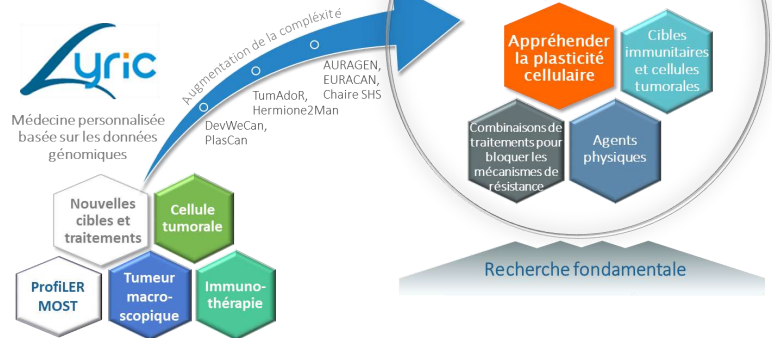


Le LYric a soutenu ces approches innovantes sur les HIFU, mais d'autres projets sur la destruction macroscopique des tumeurs ont aussi été couronnés de succès techniques et sont prometteurs pour les patients.

LE NOUVEAU PROGRAMME DU SIRIC LYONNAIS

Le nouveau projet labellisé par l'INCa, le « LYriCAN » repose sur le concept de **plasticité cellulaire**. La recherche fondamentale qui insuffle une partie des projets repose sur le CRCL (Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon), le LabTau et Créatis. Des projets proviennent aussi de la recherche du Centre Léon Bérard et des Hospices Civils de Lyon (institutions co-porteuses du projet), et font intervenir des chercheurs, ainsi que des médecins-chercheurs. Le LYriCAN a sa propre organisation, et fait intervenir des leaders dits « Juniors » pour faire émerger de nouveaux talents.

Transition du LYric au nouveau projet LYriCAN



WP8	WP1	WP2	WP3	WP9
Dissemination, Communication, Valorization O. Tredan - S. Cox	IRP1: Understanding cell plasticity to generate innovative cancer cell and immune targets C. Caux - A. Traverse Junior: N. Bendriss	IRP2: Combining treatments to prevent primary and secondary resistance through cancer cell plasticity P. Saintigny - S. Dalle Junior: A. Dufresne	IRP3: Physical and mathematical tools to overcome tumor plasticity at the macroscopic level A.L. Giraudet - D. Serrut Junior - A. Dupré	Management M. Rousseau-Tangaris - M. Malheron
	Clinical Research and health economics assessment WP4 D. Pérol - D. Mauvoort			
	Data integration and Mathematical Modeling WP5 A. Vieri - F. Ducray			
	Social Sciences and Humanities WP6 M. Billaud - I. Ray Coquard - Junior: J. Hanry			
	Technical support and Innovations WP7 C. Dumontet - S. Lantuejoul, Junior: S. Tabone			

Structuration

Le programme LYriCAN est composé de 8 lots de travail, ou workpackages (WP). Les 3 premiers WP correspondent aux 3 Programmes de Recherche Intégrée (IRP). Des WP dits « transversaux » (WP4 à WP7) sont dédiés à apporter un support dans différentes disciplines qui peuvent être nécessaires à la réalisation de certains projets des IRP.

Les 3 programmes qui seront développés dans le LYriCAN sont centrés autour d'un concept, qui est la **plasticité cellulaire**. Cette plasticité peut s'appliquer aux cellules tumorales, mais aussi aux cellules du système immunitaire, contre lesquelles sont dirigées les approches d'immunothérapie.

LES OBJECTIFS DES 3 IRP SONT:

- 1- COMPRENDRE LA PLASTICITÉ CELLULAIRE POUR GÉNÉRER DES CIBLES INNOVANTES CONTRE LES CELLULES CANCÉREUSES OU IMMUNITAIRES
- 2- ÉTUDIER LES COMBINAISONS DE TRAITEMENTS POUR PRÉVENIR LA RÉSISTANCE PRIMAIRE ET SECONDAIRE EN LIEN AVEC LA PLASTICITÉ DES CELLULES CANCÉREUSES
- 3- DÉVELOPPER DES OUTILS PHYSIQUES ET MATHÉMATIQUES POUR APPRÉHENDER LA PLASTICITÉ TUMORALE AU NIVEAU MACROSCOPIQUE

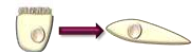
POUR LE DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPIES INNOVANTES

Une Chaire d'excellence en Sciences Humaines et Sociales, issue des efforts conjoints du SIRIC de Lyon, du CLARA et de l'ENS de Lyon verra le jour en 2018, et viendra renforcer cette thématique, intégrée au cœur des programmes de recherche.

Qu'est ce qu'on entend par « plasticité cellulaire »?

La plasticité cellulaire fait référence à la capacité des cellules à **changer** selon un environnement donné, ou au cours d'un processus. Ce changement s'accompagne par des gains ou pertes de fonctions ou propriétés.

Il existe un mécanisme de plasticité par lequel les cellules gardent leur identité, mais changent de forme et de propriétés, c'est la **transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)**.



Les cellules passent d'un état **sédentaire** à un état **mobile**. Ce mécanisme peut présenter des obstacles dans le développement de nouvelles thérapies, car les cellules **résistent** ou **échappent** au traitement dans leur conformation « effilée ».

Partenaires



Associations de patients qui soutiennent le LYriCAN



!! Site www.cancer-lyrican.com en construction !!

Suivez-nous: LYriCAN SIRIC: