

L'Oncopole de Toulouse : moteur de la recherche en cancérologie



>>> Christophe CAZAUX, professeur à l'UPS, vice-président de l'association de l'Oncopole de Toulouse et chercheur à l'Institut de pharmacologie et biologie structurale (IPBS, unité mixte UPS/CNRS)

En novembre 2005, notre magazine scientifique présentait un dossier décrivant la recherche sur le cancer à Toulouse. Il traitait notamment de résultats encourageants obtenus par les équipes du site toulousain. Six ans après, il nous a semblé important de revenir sur cette thématique, compte tenu de ses évolutions rapides à Toulouse.

Les équipes toulousaines ont en effet maintenant à leur très prochaine disposition une structure nouvelle, l'Oncopole (sans ô, car il s'agit bien d'une « cité » – polis en grec- du cancer), avec un programme médico-scientifique désormais défini.

Essais cliniques

L'Oncopole s'appuie sur les points forts et reconnus de Toulouse dans le domaine de la cancérologie. Il s'agit pour la recherche clinique de l'hémo-cancérologie et des cancers gynécologiques, s'appuyant notamment sur le savoir-faire toulousain en termes de gestion des essais cliniques précoces, et pour la recherche translationnelle de l'étude du microenvironnement et de la reconnaissance immunologique de la tumeur ainsi que de l'instabilité de son génome.

L'Oncopole sera toutefois au cœur d'un réseau plus vaste (réuni dans un RTRS, l'un des deux concernant le cancer en France) de laboratoires toulousains reconnus pour d'autres compétences (immunologie, expression des gènes, biologie du développement, etc.). Nous présentons dans ce dossier les principaux axes de recherche actuels, regroupés autour des 4 « piliers » de l'Oncopole : la recherche clinique, la recherche fondamentale et translationnelle, le transfert technologique et le partenariat académique avec l'industrie pharmaceutique.

Hôpital et recherche

L'Université Paul Sabatier est de fait le dénominateur commun de toutes ces initiatives publiques de l'Oncopole : elle est le « U » de l'Institut universitaire du cancer qui comprend la future clinique du cancer et le Centre de recherche en cancérologie

de Toulouse (CRCT, unité mixte avec l'Inserm et le CNRS), l'ITAV au Centre Pierre Potier (unité mixte de service CNRS/UPS/INSA). Elle pilote ainsi actuellement une initiative de la Fondation Innobiosanté destinée à écrire le « projet global » de l'Oncopole afin de répondre à un futur appel d'offre national dédié à la cancérologie. Elle soutient aussi fortement la candidature de l'Oncopole au labex TOUCAN (Toulouse Cancer), à l'appel d'offre SIRIC (Site de recherche intégrée sur le cancer) de l'Institut National du Cancer et au projet d'un futur « musée du cancer », inscrit dans le Plan Campus. Au delà de ce rôle moteur, l'université participera à sa mesure au développement de ce très grand campus (220 ha) qu'est Toulouse-Langlade. En effet la diversification via l'Oncopole du développement industriel toulousain, tel que voulu par ses initiateurs, passera par la création d'emplois et l'implantation sur le site de start-up et sociétés de biotechnologies, dont beaucoup émaneront des travaux des chercheurs et enseignant-chercheurs de l'université.

Contact : christophe.cazaux@ipbs.fr



>>> Vue aérienne de l'Oncopole de Toulouse.

dossier

Trouver de nouvelles approches thérapeutiques : le défi majeur du CRCT



>>> Jean-Jacques FOURNIE, directeur de recherche au CNRS, directeur du Centre de recherche en cancérologie de Toulouse (CRCT, unité mixte Inserm / UPS / ERL / CNRS).

Diagnostic précoce, thérapie génique, traitements adaptés à l'agressivité du cancer et à la réponse de chaque patient: au Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, les approches anticancéreuses se veulent plus précises, plus ciblées et plus efficaces.

Le fait qu'une cellule saine devienne cancéreuse s'explique par un dérèglement génétique. Identifier les gènes altérés dans chaque cancer, et trouver les moyens de réparer ces dérèglements est un axe de recherche majeur. L'équipe dirigée par Louis Buscaïl est en train de tester, dans le cadre d'un essai clinique de phase I/II promu par le CHU de Toulouse, une thérapie génique appliquée au cancer du pancréas et au carcinome hépatocellulaire.

Plus ou moins agressif

Un cancer est plus ou moins agressif selon la façon dont la tumeur se développe dans le tissu. Un des axes de recherche au CRCT consiste notamment à étudier le micro environnement tumoral. De nouveaux marqueurs déterminant l'agressivité de cancer, notamment du pancréas et du poumon ont ainsi été découverts récemment. Les équipes du CRCT s'intéressent également à la manière dont certaines cellules cancéreuses résistent progressivement à la chimiothérapie et provoquent des rechutes. Leur but: augmenter la durée des rémissions et améliorer la qualité de vie des personnes traitées. Cette recherche concerne particulièrement les cancers du sang (leucémie, lymphome et myélome), dont l'incidence augmente de façon préoccupante. Elle se focalise sur les leucémies myéloïdes aigües et sur les lymphomes car il

s'agit de pathologies pour lesquelles existent de solides espoirs d'améliorer l'issue du traitement.

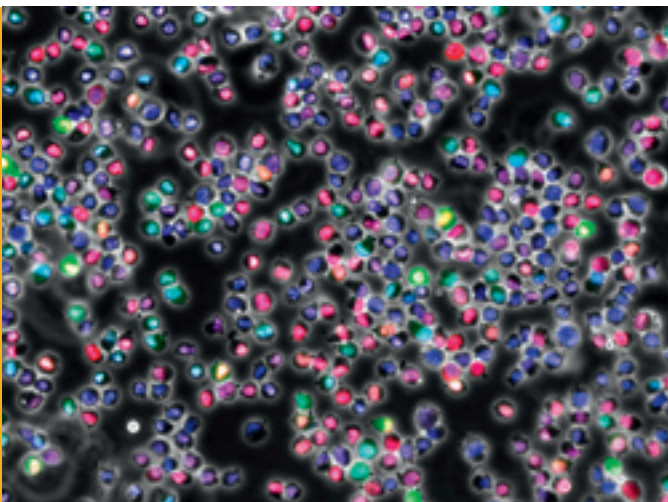
L'efficacité des traitements varie

Enfin, l'efficacité des traitements varie d'un patient à l'autre. Plusieurs équipes du centre étudient l'origine des différences d'efficacité des traitements actuels pour améliorer les cas encore insuffisamment efficaces et bien sûr proposer de meilleurs traitements pour tous. Ces nouvelles options thérapeutiques, encore à un stade expérimental, seront mises en place dans les services de l'Institut universitaire du cancer (IUC), en collaboration avec les équipes de recherche du CRCT. L'originalité de notre démarche repose sur une recherche fondamentale adaptée aux problèmes cliniques posés par chaque patient. À court terme, nous voulons être capables, à partir d'un petit prélèvement de cellules malignes, d'identifier les anomalies du génome responsables de son cancer. Les cliniciens de l'IUC pourront alors traiter ces informations personnalisées et proposer au patient les meilleures options thérapeutiques possibles.

Traitement à la carte

Compte tenu de la personnalisation de la médecine, de l'émergence de nouvelles technologies de diagnostic précoce et de l'arrivée en oncologie du séquençage du génome humain à faible coût, le paysage de cette discipline s'élargit considérablement. Les prochains enjeux de la recherche en cancérologie seront non seulement scientifiques, médicaux et technologiques mais aussi sociologiques, éthiques et économiques. Les équipes du CRCT prévoient d'intégrer des projets de recherche transversaux intégrant notamment des mathématiciens, des physiciens, des informaticiens, mais aussi des spécialistes des sciences sociales et des économistes. Ce centre de recherche a donc une vocation extrêmement multidisciplinaire, qui se manifestera par les thèmes de recherche qu'il abritera dès les prochaines années.

>>> Le cancer se développe par mutation de gènes présents dans le noyau de nos cellules. Par des techniques d'imagerie moléculaire, il est possible de marquer ces gènes pour observer leur expression. Sur cette image, on peut ainsi identifier les gènes pp65 (rouge) et GFP (vert) dans les cellules d'un cancer du sein. © J. Valladeau/Inserm



Contact : jean-jacques.fournie@inserm.fr



>>> Martine KNIBIEHLER, ingénieure de recherche
CNRS et directrice opérationnelle de l'ITAV
(unité mixte de service CNRS/UPS/INSA)

Sphéroïdes et imagerie 3D pour comprendre la prolifération tumorale

Pour étudier la prolifération des cellules cancéreuses et évaluer la réponse aux traitements, des chercheurs de l'Institut des technologies avancées en sciences du vivant ont mis au point de nouveaux modèles de culture cellulaire en 3D.

Un hôtel à projets, voilà comment se définit l'ITAV (Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant). Il est destiné à accueillir des recherches interdisciplinaires et innovantes dans le domaine des technologies pour la santé et de l'étude du vivant. Les équipes-projet bénéficient d'un environnement technologique remarquable, constitué de trois plateformes dans les domaines de l'imagerie photonique multi-échelle, de la synthèse chimique automatisée et des bionanotechnologies.

Les trois plateformes participent aux recherches sur le cancer. Compte tenu de la place disponible, nous avons choisi de présenter ici un des axes de recherche, situé à l'interface entre l'imagerie et les bionanotechnologies.

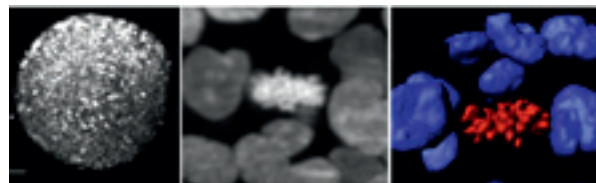
Les équipes de Bernard Ducommun et de Christophe Vieu ont développé de nouveaux modèles de culture cellulaire en 3D, l'ingénierie de micro dispositifs, et mis en place de nouveaux outils d'imagerie pour étudier la prolifération tumorale et évaluer la réponse aux traitements.

Une réalisation majeure a été le développement d'un nouveau système d'imagerie cellulaire, appelé SPIM, qui permet de visualiser en trois dimensions des structures biologiques et des organismes de grande taille dans des conditions compatibles avec la poursuite de leur développement. Un « SPIM de routine » est aujourd'hui ouvert à la communauté scientifique et accessible sur le plateau d'imagerie de l'ITAV intégré à la plateforme d'imagerie TRI du GENOTOUL et labellisé IBISA (*). Cette réalisation et la poursuite de développements originaux en imagerie s'appuient sur des collaborations avec des équipes de l'Institut de recherche en informatique de Toulouse (IRIT) et de l'Institut de mathématiques de Toulouse (IMT).

Sphéroïdes

Pour étudier la prolifération tumorale, les équipes font également porter leurs efforts sur le développement de

modèles originaux de sphéroïdes, un modèle 3D plus proche de la tumeur que les cultures cellulaires en monocouche, mimant in vitro son organisation et son hétérogénéité. Le développement de dispositifs autorisant le contrôle de leur croissance permet d'aborder l'étude des contraintes mécaniques sur la croissance tumorale. L'utilisation de la microscopie SPIM permet l'imagerie

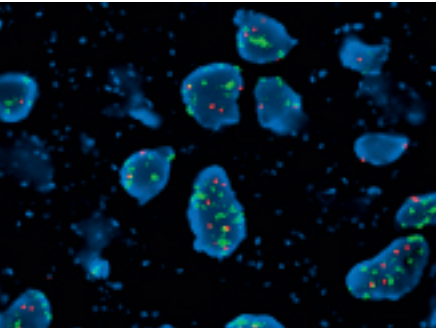


Imagerie de sphéroïdes par SPIM. (Gauche) : Sphéroïde de cellules HCT116 exprimant la protéine nucléaire fluorescente Histone H2B-HcRed (barre : 50µm). (Centre) : région d'une image en profondeur de la reconstruction présentée à gauche sur laquelle une cellule mitotique avec ses chromosomes condensés est visible. (Droite) : Reconstruction 3D de la portion d'image présentée au centre. Les iso-surfaces correspondent aux noyaux en interphase (bleu) et en mitose (rouge). © Valérie Lobjois/ITAV

en profondeur des aspects spatio-temporels de la dynamique de prolifération cellulaire en 3D au sein des sphéroïdes (voir un exemple dans la figure). Ces modèles cellulaires, l'ingénierie de dispositifs originaux, et les outils d'imagerie développés ouvrent également des perspectives dans l'étude des modalités de réponse aux agents chimiothérapeutiques et aux radiations ionisantes dans des structures 3D.

* Le développement de ce nouvel instrument n'aurait pas été possible sans le soutien financier des institutions et associations suivantes : CNRS, Université Paul Sabatier, Région Midi-Pyrénées, MRCT, fondation InNaBioSanté, Cancéropôle Grand-sud Ouest, GIS IBISA, Ligue contre le Cancer, Association pour la Recherche sur le Cancer.

Contact : martine.knibiehler@itav-recherche.fr



>>> Détection d'anomalies chromosomiques tumorale.
© Daniel Pissaloux/Inserm

L'Institut universitaire du cancer, un établissement de soins unique en France

Mariage entre le CHU de Toulouse et l'Institut Claudius Régaud, ce nouvel hôpital de plus de 300 lits résolument tourné vers la recherche ouvrira ses portes en 2013 sur le site de l'Oncopole.

L'Institut universitaire du cancer (IUC), s'élève petit à petit. Il associera, autour des patients et des services de soins, la recherche fondamentale et clinique pour accomplir dans son ensemble le cycle qui va de la recherche au traitement de la maladie. Son principal objectif est de promouvoir la recherche clinique et de garantir aux patients l'offre de soins la plus innovante. L'IUC abritera une direction de la recherche clinique dédiée au cancer. Des lits dédiés à cette recherche, associés à 13 plateformes sur un même site offrant de façon exhaustive la technologie utilisée aujourd'hui en cancérologie, communes avec le Centre de recherche en cancérologie de Toulouse (Unité mixte de recherche Inserm / UPS / CNRS), permettront d'assurer un continuum dans le circuit de la recherche autour du médicament. Enfin un Centre de ressource biologique « oncologique » unique en Midi-Pyrénées doit être mis en place sur le site de l'IUC.

Stratégies thérapeutiques dans le myélome.

En 1990, un patient atteint de myélome avait une espérance de vie de 2 ans. Grâce à plusieurs programmes de recherche clinique de phase II et III, initiés et coordonnés par le centre toulousain d'hématologie, l'espérance de vie moyenne est passée à plus de 10 ans, avec un espoir de guérison pour un nombre croissant de patients. Un nouvel essai de phase III, promu par le CHU de Toulouse et regroupant plus de 100 centres français et américains, est actuellement en cours. Objectif : intégrer à la démarche thérapeutique tous les progrès réalisés dans les 10 dernières années mais aussi procéder à l'analyse du génome complet de 1000 patients atteints de myélome.

Améliorer la prise en charge des patients

Pour accélérer la prise en charge initiale des patients, une plateforme de consultation polyvalente spécialisée sera créée. Pour garantir l'égalité d'accès aux soins des malades de la région, l'IUC organisera un centre de décision thérapeutique et d'orientation des malades. Ce centre regroupera les « réunions de concertation pluridisciplinaire » (RCP) des établissements de soins publics, au cours desquelles la prise en charge d'un patient est décidée de façon collégiale. Par ailleurs, un espace d'échanges et de formations des professionnels de santé est prévu sur les outils diagnostics, les nouvelles stratégies thérapeutiques...

Rationaliser l'offre de soins

La construction de l'IUC était l'occasion de restructurer et de rationaliser l'offre de soin publique en oncologie sur

le grand Toulouse. Ainsi, chacun des 3 établissements (IUC, Rangueil-Larrey et Purpan) sera spécialisé dans un domaine de l'oncologie. Les disciplines propres à l'IUC seront : l'hématologie, l'oncologie de la femme, les cancers ORL, les mélanomes, les sarcomes (tumeurs rares mais très agressives et très résistantes), l'urologie (en dehors de l'urologie chirurgicale qui restera à l'hôpital Rangueil). Les autres types de cancers continueront à être pris en charge à l'hôpital Purpan et l'hôpital de Larrey-Rangueil. De plus l'IUC hébergera un certain nombre de structures très spécialisées qu'il mettra en commun avec les hôpitaux et les établissements partenaires de la région (réanimation oncohématologique, radiothérapie spécialisée, structures de recherche, laboratoires...)

Dépistage

Actuellement, le dépistage est organisé pour un certain nombre de cancers. Cependant, une fois le dépistage réalisé, le patient est souvent laissé à lui-même pour la suite du parcours médical. L'IUC a pour ambition de coordonner l'organisation de la prise en charge de ces patients par la création d'un centre de prise en charge des anomalies révélées lors du dépistage. Cette organisation permettra l'étude épidémiologique et médico-économique de ces cancers précoces et de leur dépistage. Enfin, il est prévu la constitution d'une tumorotheque spécifique de ces tumeurs précoces ou précancéreuses susceptible d'alimenter la recherche.

Michel Attal, professeur hospitalo-universitaire, chef de service d'hématologie au CHU de Purpan, président du Groupement de coopération sanitaire de préfiguration de l'IUC.

Email : attal.m@chu-toulouse.fr

Un nouveau partenariat efficace recherche-industrie pour de nouveaux médicaments anti-cancéreux



>>> Paola B. ARIMONDO, directrice de recherche CNRS, directrice de l'USR CNRS-IRPF ETaC et François SAUTEL, cadre à Pierre Fabre, de l'équipe 1 « Chimie des substances naturelles bioactives » de l'ETaC.

Depuis plus de 20 ans, le CNRS et les Laboratoires Pierre Fabre mènent ensemble des programmes de recherche et développement avec l'objectif de découvrir de nouveaux agents anticancéreux. Ce partenariat a conduit à la mise sur le marché de deux médicaments de la famille des alcaloïdes de la pervenche tropicale (*Catharanthus roseus*): la Navelbine® (vinorelbine), utilisée mondialement pour le traitement des cancers du poumon et du sein, et le Javlor® (vinflunine) récemment enregistré en Europe pour le traitement du cancer de la vessie en seconde ligne thérapeutique.

Engagement fort

Depuis janvier 2011, l'Institut de Recherche Pierre Fabre (IRPF) et le CNRS ont créé une nouvelle structure scientifique partenariale, l'Unité de service et de recherche (USR 3388) intitulée « Pharmaco-chimie de la régulation épigénétique du cancer - ETaC » qui lie intimement recherche fondamentale et recherche appliquée. La création d'une USR constitue un engagement fort des acteurs pour donner un nouvel élan à ce partenariat unique en France. Cette USR ETaC repose sur 3 composantes fonctionnelles complémentaires et intimement intégrées: d'une part deux plateformes à vocation technologique et méthodologique avec une équipe dédiée à la chimie des substances naturelles (biodiversité végétale et microbienne, chimie extractive et analytique, synthèse) et une plate-forme de criblage pharmacologique de visibilité nationale. Cette plateforme de criblage (labellisée IBiSA en 2009) joue un rôle moteur dans la création de la plate-forme intégrée de criblage de Toulouse (PICT) (miniaturisation et automatisation des tests pharmacologiques, criblage de chimiothèques et d'extraits naturels). L'USR ETaC intègre d'autre part une équipe de recherche nouvelle travaillant sur une thématique émergente en oncologie, la régulation épigénétique du cancer. Chimistes et biologistes étudient ensemble au sein de la même unité le rôle et le contrôle des marques épigénétiques dans le cancer, en particulier le mélanome métastatique, en lien étroit avec les équipes de recherche en oncologie Pierre Fabre et les cliniciens. L'Unité travaille sur des aspects fondamentaux innovants (nouvelles cibles, nouveaux mécanismes), tout en maintenant une dimension appliquée (recherche de principes actifs et candidats médicaments). Les recherches de l'USR ETaC aux niveaux moléculaire et cellulaire conduiront à une meilleure compréhension des mécanismes de la régulation épigénétique, en particulier de la méthylation

de l'ADN, essentielle à la tumorigénèse et à certains phénomènes de chimio-résistance. L'identification et la conception d'outils pharmacologiques et chimiques (par exemples de nouveaux inhibiteurs de méthylation de l'ADN) permettront à la fois d'élucider des mécanismes biologiques, de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques et de découvrir de nouveaux agents anti-tumoraux.

Une orientation clinique marquée

L'USR « ETaC » est hébergée sur l'Oncopole de Toulouse-Langlade au sein du nouveau Centre de recherche et développement Pierre Fabre (CRDPF), L'appartenance mixte permet de travailler en étroite collaboration avec les laboratoires de l'un et de l'autre partenaire. Ses interlocuteurs privilégiés sont le Centre Pierre Potier (Institut des technologies avancées du vivant, ITAV) et dans un proche avenir le futur Institut universitaire du cancer et le Centre de recherche en cancérologie de Toulouse. La proximité des différents acteurs du campus de l'Oncopole générera des projets collaboratifs avec une orientation clinique marquée (recherche transversale, de la recherche fondamentale au patient en passant par le développement pharmaceutique).

Cette structuration nouvelle de l'USR CNRS-Pierre Fabre « ETaC », du CRDPF et de l'Oncopole Toulouse-Langlade est un atout considérable en termes de visibilité nationale et internationale. Participant déjà activement à la vie scientifique de la chimie sur Toulouse (l'ETaC est membre de l'ICT), le réseau important de collaborations nationales et internationales dont dispose l'ETaC servira de levier pour attirer de nouveaux talents et de nouveaux projets.

Contact : paola.arimondo@dr14.cnrs.fr



>>> *Poikilospermum suaveolens* (Blume) Merr. (Cecropiaceae) récolté à Koh Kong, nom vernaculaire khmer : buffle bossu. ©Christophe Long/ETaC-IRPF