

Lettre n°16, novembre 2025



La Lettre

des philanthropes

de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Notre conviction : la recherche vaincra le cancer.
Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie.
Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Même si les défis restent nombreux, notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patientes et les patients, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. En 2035, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 3 cancers sur 4. Nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.

CONTACTS MÉCÉNAT ET PHILANTHROPIE



Benoit Duchier
Directeur du développement
des ressources

06 45 96 91 43
benoit.duchier@fondation-arc.org



Marie-Cécile Clouet
Cheffe de projet mécénat
& philanthropie

01 45 59 59 30 / 06 77 46 37 38
mclouet@fondation-arc.org



Kim-Anh Nguyen
Responsable événementiel
de collecte

06 77 46 37 33
kim-anh.nguyen@fondation-arc.org

76,2 %
de nos dépenses
(39,35 millions d'euros)
consacrés au soutien
à la recherche et à
l'information du public

226
nouveaux projets de
recherche financés
pour un montant de
33,4 millions d'euros

160 000
donateurs

51,4 M €
issus de la générosité
du public



L'agrément depuis
1999 par l'organisme
de contrôle le
« Don en confiance »

Chiffres 2024



Au fil de nos échanges avec les donateurs, une conviction s'impose : la recherche fondamentale demeure trop souvent en retrait de l'attention, tant elle semble éloignée de l'impact court terme. Pourtant, dans des domaines comme l'épigénétique, elle est aujourd'hui plus que jamais essentielle pour comprendre, prévenir et un jour mieux soigner.

Explorer l'épigénétique, c'est s'aventurer au cœur d'un langage encore largement inconnu : celui qui détermine comment nos gènes s'expriment, en fonction de notre environnement, de notre alimentation, ou de nos expositions, y compris les plus précoces. C'est aussi accepter que l'ADN, ce code que l'on pensait immuable, puisse subir des influences diverses pouvant parfois se transmettre sur plusieurs générations.

À travers ces mécanismes, la recherche en épigénétique redéfinit nos repères. Elle nous révèle que des cancers peuvent émerger alors qu'aucune mutation n'est détectable dans les cellules. Elle interroge notre conception même de l'hérédité. Elle ouvre enfin des perspectives totalement nouvelles pour la prévention, la détection et, demain, pour des traitements ciblant non plus le gène, mais sa régulation.

Ces avancées, aussi révolutionnaires soient-elles, ne seraient possibles sans un travail de longue haleine, ancré dans la recherche la plus fondamentale. C'est pourquoi nous avons souhaité, dans cette Lettre des Philanthropes, mettre en lumière le Professeur Giacomo Cavalli, leader de l'épigénétique en France, directeur de recherche CNRS à l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier, et récemment distingué par le Prix Fondation ARC Léopold Griffuel.

Nous espérons que cette lecture permettra à chacun de mesurer à quel point soutenir la recherche fondamentale, loin d'être un pari abstrait, est une nécessité pour les découvertes de demain.

Merci pour votre soutien sans lequel ces recherches si porteuses de thérapie à venir ne pourraient pas être menées à leur terme dans des délais acceptables

Très bonne lecture à toutes et à tous.

Dominique Bazy

Président de la Fondation ARC



Encore aujourd'hui, l'épigénétique demeure un champ de la biologie à la fois fascinant et mystérieux. Dans l'imaginaire collectif, l'ADN est souvent perçu comme le seul responsable de ce que nous sommes, dictant notre apparence, notre santé ou encore notre tempérament. Mais la réalité est tout autre... et c'est l'épigénétique qui bouleverse ce dogme.

Loin de remettre en question le rôle central des gènes, l'épigénétique doit être vue comme une machinerie complémentaire subtile par laquelle l'environnement constitué de facteurs non génétiques comme le métabolisme, le stress cellulaire, les expositions à des facteurs médicamenteux ou encore les expositions environnementales, peut moduler l'expression de notre patrimoine génétique, sans pour autant en modifier la séquence.

En d'autres termes, ce n'est pas seulement ce que nous avons hérité de nos parents qui compte, mais aussi la manière dont ce patrimoine s'active ou se « silence », parfois de façon réversible.

L'épigénétique bouleverse notre compréhension du cancer, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

Ces grandes découvertes sont le fruit de la recherche fondamentale, un travail long, souvent invisible du grand public, mais essentiel pour repousser les frontières de la connaissance. Loin des applications immédiates, elle permet de comprendre le fonctionnement profond du vivant, et prépare les innovations de demain.

Afin de mieux cerner les contours de ce domaine en pleine évolution, nous avons rencontré le Professeur Giacomo Cavalli. À travers son regard, nous explorons les promesses de cette discipline, mais aussi ses défis et ses limites, qui pourraient bien redéfinir notre vision de la biologie humaine.

Nancy Abou-Zeid

Directrice scientifique de la Fondation ARC



Giacomo Cavalli

Directeur de recherche CNRS à l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier

Un pionnier de l'épigénétique au service de la santé

Directeur de recherche au CNRS, Giacomo Cavalli dirige l'équipe « Chromatine et Biologie Cellulaire » à l'Institut de Génétique Humaine de Montpellier. Sa carrière est marquée par des contributions majeures à la compréhension de l'épigénétique, ce domaine qui révèle que le vivant ne se limite pas à l'ADN, mais que des facteurs « épigénétiques » régulent l'expression des gènes et influencent le destin cellulaire ainsi que la survenue de maladies.

Dès le cycle secondaire, à Parme en Italie, Giacomo se passionne pour le vivant, et effectue ses études en biologie au moment où la biologie moléculaire connaissait un essor incroyable. Il choisit ensuite de poursuivre son doctorat dans un laboratoire de l'École Polytechnique Fédérale de Zurich en Suisse et se spécialise dans le domaine de l'épigénétique. Les travaux qu'il effectue à cette époque sur la levure de bière lui permettent d'étudier l'organisation compacte de l'ADN et son impact sur l'expression génétique.

Quelques années plus tard, lors d'un post-doctorat à Heidelberg en Allemagne, il démontre qu'un stress environnemental peut reprogrammer le devenir des cellules de la mouche du vinaigre sans modifier la séquence ADN, un phénomène transmissible sur plusieurs générations et réversible, mettant en lumière l'importance de l'épigénétique dans la plasticité cellulaire.

Depuis son installation à Montpellier en 1999, il approfondit ses recherches, découvrant notamment l'organisation supérieure des chromosomes en domaines fonctionnels et le rôle des protéines Polycomb dans la régulation génétique. Ces protéines sont impliquées dans certaines formes de cancers et maladies neurologiques.

Giacomo Cavalli s'investit aujourd'hui dans la recherche translationnelle, collaborant avec des cliniciens pour transformer ses découvertes fondamentales en avancées thérapeutiques. Ses travaux ont entre autres abouti à un brevet pour le diagnostic du myélome multiple, une forme rare de cancer de la moelle osseuse.

Récompensé par plusieurs prix prestigieux, il incarne une carrière où curiosité scientifique et engagement pour la santé humaine se rejoignent.

L'épigénétique : le secret bien gardé de nos gènes

Rencontre avec le Professeur Giacomo Cavalli

Nous sommes faits de milliards de cellules, provenant toutes d'une seule et même cellule à l'origine. Chacune de nos cellules contient le même patrimoine génétique inscrit dans nos gènes. C'est quoi au juste le patrimoine génétique ?

À la base de l'information génétique se trouve la molécule d'ADN, qui porte les gènes. Le patrimoine génétique correspond à l'ensemble de la séquence d'ADN contenue dans les cellules d'un individu.

Lors de la fécondation, nous héritons de l'ADN contenu dans les chromosomes de nos deux parents : 23 chromosomes provenant de la mère et 23 du père, formant un total de 46 chromosomes chez l'Homme. Chaque gène est donc présent en deux exemplaires, appelés allèles, l'un hérité de chaque parent. C'est ainsi que les caractéristiques sont transmises d'une génération à la suivante.

Au cours du développement, les cellules se divisent pour former un individu jusqu'à atteindre son état « adulte ». Avant chaque division cellulaire, l'ADN des 46 chromosomes est fidèlement copié afin que chaque cellule « fille » reçoive la même information génétique. Cette duplication de l'ADN garantit que l'ensemble des cellules d'un individu possède le même patrimoine génétique et c'est comme cela que l'information génétique est héritée fidèlement.

Nos cellules portent toutes le même patrimoine génétique, pourtant elles sont toutes différentes...

Effectivement, malgré une information génétique identique, toutes les cellules ne se ressemblent pas : une cellule de cœur est très différente d'un

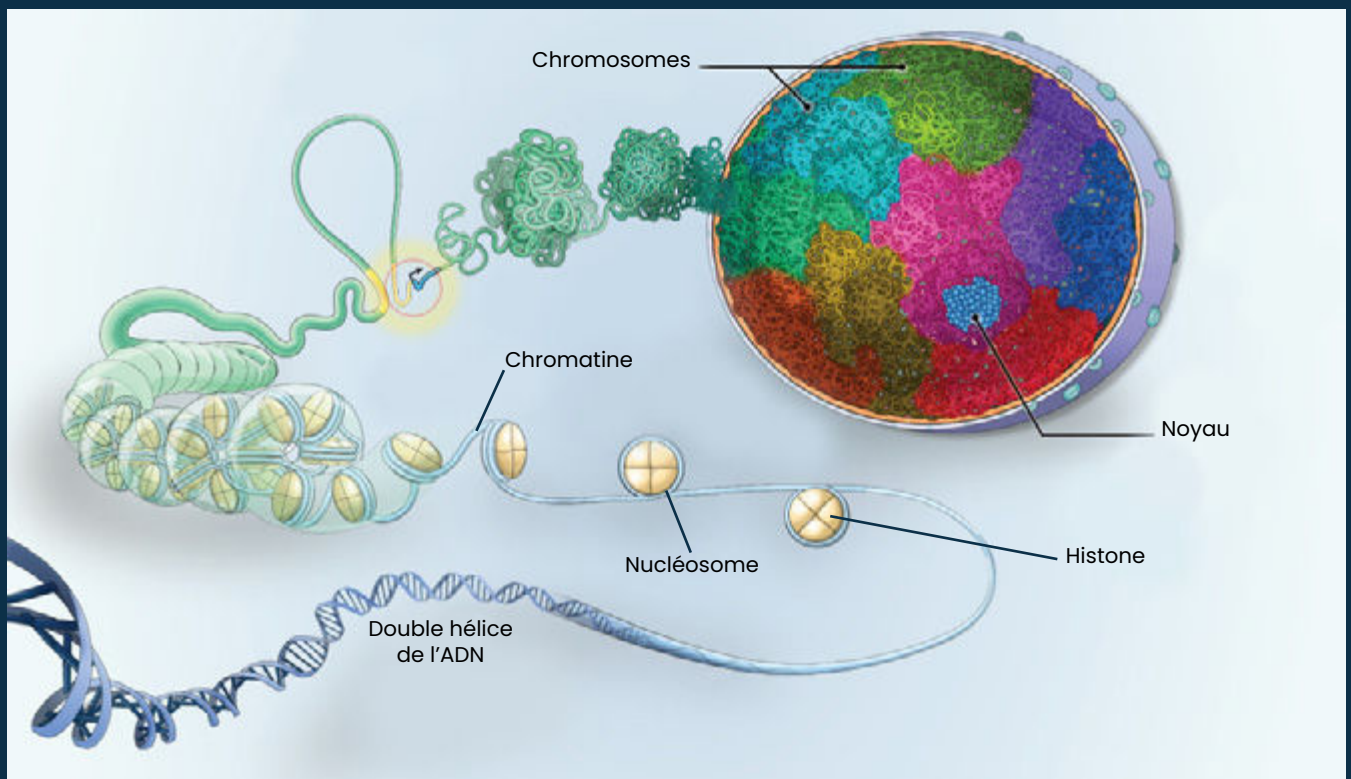
neurone, par exemple. Cela s'explique par un processus appelé différenciation cellulaire, où chaque cellule active une partie spécifique de l'ADN selon son rôle. Cette diversité cellulaire montre que l'information génétique n'est pas la seule chose transmise à la descendance : d'autres mécanismes ou des signaux environnementaux, jouent aussi un rôle essentiel dans le développement de l'organisme...

Intéressant ! Mais alors, qu'est-ce qui peut bien être hérité en plus de la séquence d'ADN ?

Pour mieux comprendre, il faut s'intéresser de plus près à la structure de la molécule d'ADN. Notre génome correspond à environ 6 milliards de bases, réparties entre les 23 paires de chromosomes. Ces bases sont de quatre types : l'adénine (A), la thymine (T), la cytosine (C) et la guanine (G). Elles s'associent pour former une séquence unique propre à chaque individu.

Dans chaque chromosome, l'ADN est constitué de deux brins complémentaires enroulés l'un autour de l'autre, formant une double hélice. Chaque paire de bases constitue un nucléotide. Si l'on « déplie » les 6 milliards de bases constituant notre ADN, on obtient une longueur totale d'environ 2 mètres par cellule ! Or, le noyau d'une cellule humaine mesure une dizaine de micromètres environ : pour tenir dans un espace aussi restreint, l'ADN doit donc être extrêmement compacté.

Ce compactage est un véritable défi physique. En effet, la molécule d'ADN est chargée négativement, en raison de la présence de groupes phosphates. Ces charges identiques devraient naturellement se repousser, empêchant la molécule de se replier



d'après Thomas Misteli, NCI, Bethesda, MD, USA.

sur elle-même. Heureusement, l'ADN s'associe à des protéines spécifiques appelées histones, qui sont chargées positivement. Ces protéines s'assemblent en groupes de huit pour former une sorte de « bobine » appelée nucléosome, autour de laquelle l'ADN s'enroule. Ce premier niveau d'empaquetage donne naissance à une structure plus dense : la chromatine, permettant à l'ADN d'être contenu dans le noyau cellulaire.

Mais alors, quel est le lien avec l'héritage ?

Les chercheurs ont découvert que ces histones peuvent subir des modifications chimiques (comme l'ajout de groupes acétyl ou méthyl). Ces modifications influencent le degré d'interaction entre l'ADN et les histones : lorsque cette interaction est faible, l'ADN est plus accessible, les gènes peuvent être exprimés, on parle de gènes actifs. En revanche, si l'interaction est forte, l'ADN est trop compacté pour être lu : les gènes sont

alors réprimés, bien que toujours présents.

Cela signifie que l'expression des gènes peut être modulée sans modifier la séquence même de l'ADN. Ce phénomène est au cœur d'un domaine appelé épigénétique.

« L'expression des gènes peut être modulée sans modifier la séquence même de l'ADN. Ce phénomène est au cœur d'un domaine appelé épigénétique. »

L'épigénétique étudie les facteurs non génétiques, comme le métabolisme, le stress cellulaire, les expositions à des facteurs médicamenteux ou encore les expositions environnementales, qui influencent la structure de la chromatine et donc l'accessibilité des gènes et ce, de manière héritable, on reviendra d'ailleurs sur cette notion par la suite. L'épigénétique permet ainsi à un organisme de conserver un héritage stable tout en l'adaptant aux conditions de vie ou aux signaux reçus. Ces modifications peuvent par exemple expliquer les différences observées entre vrais jumeaux, qui partagent pourtant la même séquence d'ADN.

Très bonne transition ! Cela pose une question essentielle sur la place de l'ADN dans la construction de ce que nous sommes. On a longtemps pensé que notre ADN dictait tout : notre apparence, notre santé, notre tempérament... Est-ce finalement bien le cas ? Peut-on pour autant dire que notre destin biologique est gravé ailleurs que dans le marbre de notre ADN ?

Pour mieux répondre à la question du rôle réel de l'ADN dans notre destinée biologique, Kari Stefansson, un généticien, fondateur d'une société spécialisée dans l'analyse et la compréhension du génome humain, a étudié le patrimoine génétique de la population en Islande. Ce pays présente un contexte unique : ses habitants descendent d'un petit groupe de colons venus d'Europe il y a un peu plus de mille ans, environ 8 000 à 20 000 personnes originaires de Scandinavie, d'Irlande et d'Écosse. Depuis, la population est restée relativement isolée, avec peu de brassage génétique.

Cette population présente une faible diversité génétique, ce qui constitue un atout pour les chercheurs.

Dans ce cadre, Kari Stefansson s'est penché sur les origines génétiques de la dépendance à la nicotine et du cancer du poumon. Il a découvert que certaines régions du génome seraient systématiquement présentes chez les fumeurs, suggérant une prédisposition génétique au tabagisme. En d'autres termes, chez certaines personnes, le risque de fumer, et d'en subir les conséquences, pourrait être inscrit dans leur ADN. Mais cette observation seule n'explique pas tout puisqu'il a été montré que d'autres individus, également fumeurs, ne possédaient pas ces séquences spécifiques. Cela montre que tout n'est pas prédéterminé par notre génome. Et c'est là qu'intervient l'épigénétique.

En effet, notre mode de vie, les facteurs non génétiques cités plus haut, influencent l'expression de nos gènes. Ces facteurs épigénétiques peuvent activer ou désactiver certains gènes, favorisant ou freinant l'apparition de maladies, indépendamment de la séquence d'ADN elle-même. Ainsi, notre bagage génétique ne suffit pas à tout expliquer : ce que nous vivons modèle en partie l'expression de ce bagage.

« Notre bagage génétique ne suffit pas à tout expliquer : ce que nous vivons modèle en partie son expression. »





***Est-ce que l'épigénétique est un concept nouveau ?
Quand est-ce que les scientifiques ont commencé à
explorer l'épigénétique ?***

L'épigénétique, bien qu'au cœur des discussions actuelles, remonte à plusieurs décennies. Le terme a été introduit en 1942 par Conrad Waddington, qui étudiait le développement embryonnaire et cherchait à comprendre comment les gènes influençaient la différenciation cellulaire.

Ce n'est qu'entre les années 1970 et 1980 que la compréhension de l'épigénétique a progressé avec la découverte que l'ADN pouvait être modifié chimiquement, notamment par la méthylation. Ces marques chimiques pouvaient être copiées lors de la division cellulaire, ce qui a conduit à l'idée d'un héritage épigénétique transmis indépendamment de la séquence d'ADN.

Pendant longtemps, certains chercheurs soutenaient que l'expression des gènes était uniquement dictée par la séquence génétique et les facteurs de transcription qui sont des protéines se fixant sur l'ADN. Cependant, des expériences, notamment sur la drosophile, ont montré que des modifications stables de la fonction cellulaire pouvaient survenir sans altération de l'ADN, via des facteurs épigénétiques.

Ainsi, l'épigénétique apparaît aujourd'hui comme un mécanisme complémentaire au génome, jouant un rôle clé dans le contrôle du développement et du fonctionnement cellulaire.

***Vous avez parlé d'un mécanisme d'épigénétique, la
méthylation de l'ADN... Est-ce qu'il en existe d'autres ?***

En plus de la modification directe de l'ADN, il existe deux autres grands mécanismes épigénétiques.

Le premier concerne les histones. Ces protéines peuvent elles-mêmes subir des modifications chimiques, comme l'ajout de groupes méthyl, acétyl ou phosphate, qui influencent la structure de la chromatine. Par exemple, l'ajout d'un groupe acétyl neutralise une charge positive, ce qui diminue l'attraction entre l'ADN et les histones.

Le second grand mécanisme implique les ARN non codants, issu de la transcription de l'ADN. Contrairement aux ARN classiques, qui sont traduits en protéines, ces ARN ne produisent pas de protéines. Pourtant, ils jouent un rôle clé dans la régulation

de l'expression génétique. Certains restent dans le noyau pour interagir avec l'ADN ou des protéines et contribuent aussi à la mémoire cellulaire, en maintenant des états d'activation ou de répression des gènes au fil du temps.

En résumé, il existe trois grandes familles de mécanismes épigénétiques : 1) les modifications chimiques de l'ADN, 2) les modifications des histones, et 3) l'action des ARN non codants qui régulent l'activité des gènes sans modifier la séquence.

On entend beaucoup parler d'épigénome. Qu'est-ce que c'est ?

L'épigénome, c'est l'ensemble des modifications épigénétiques présentes dans une cellule donnée.

Prenons un exemple : dans une même cellule, le gène 1 peut être modifié par méthylation de l'ADN, le gène 2 par phosphorylation des histones, le gène 3 par acétylation, et le gène 4 peut présenter à la fois une méthylation de l'ADN et des histones. Il existe ainsi une grande variété de combinaisons possibles, qui vont activer ou réprimer les gènes selon les besoins de la cellule.

Mais l'épigénome ne se limite pas à un instant précis : ces modifications ont une mémoire, c'est-à-dire qu'elles peuvent persister dans le temps, même après des divisions cellulaires. Certaines sont même transmissibles à la génération suivante.

En résumé, le génome, c'est la séquence complète de l'ADN et l'épigénome, c'est l'ensemble des marques chimiques qui régulent ce génome.

Il est désormais acquis que notre mode de vie peut modifier notre épigénome.

Qu'est-ce qui peut l'influencer ? Est-ce que notre alimentation, le stress que l'on subit ou encore la pollution peut impacter notre épigénome ?

Absolument ! Et l'alimentation joue un rôle central dans les mécanismes épigénétiques. Comme nous l'avons vu, ces mécanismes reposent sur l'ajout ou le retrait de petits groupes chimiques. Mais d'où viennent ces groupes ? En grande partie... de ce que nous mangeons !

Prenons l'exemple du butyrate : c'est un composé présent dans le beurre. Il a la capacité d'agir sur l'ex-

pression des gènes en inhibant une enzyme appelée histone désacétylase, qui modifie les histones. Et ce n'est qu'un exemple parmi tant d'autres : de nombreux nutriments ont un effet sur nos cellules à travers des mécanismes épigénétiques.

En temps normal, une alimentation variée et équilibrée permet aux cellules de maintenir leur équilibre grâce à des mécanismes d'homéostasie. Mais lorsque le régime est déséquilibré ou extrême (carences, excès, régimes prolongés), cela peut dépasser les capacités d'adaptation des cellules, entraînant des modifications épigénétiques durables.

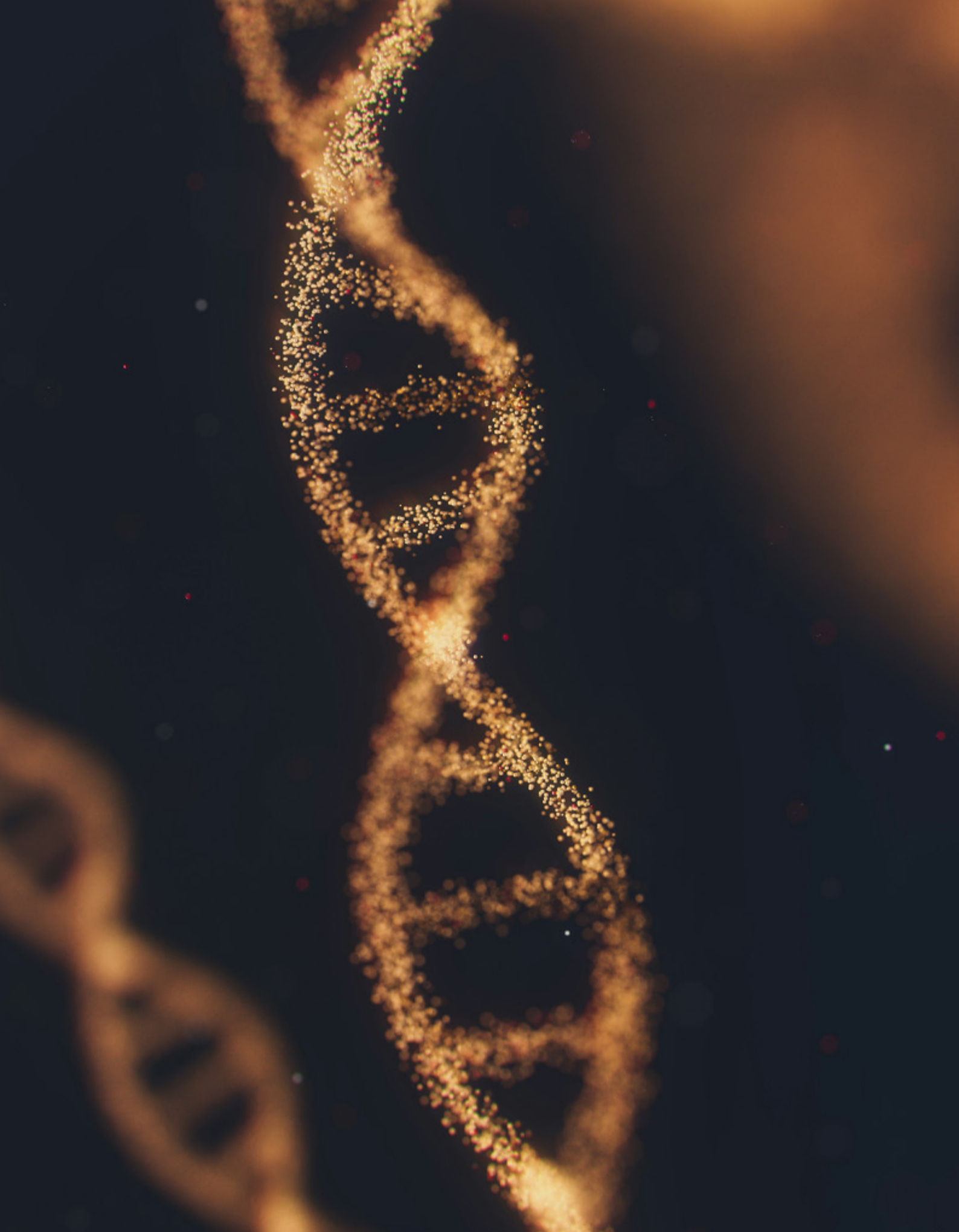
Il existe aussi une théorie appelée « origine développementale des pathologies » (aussi connue par son acronyme anglais « DOHAD ») qui va plus loin : elle suggère que des expositions précoces et prolongées, comme le stress, le tabac, l'alcool ou une mauvaise alimentation, durant des périodes critiques (vie fœtale, petite enfance, adolescence) peuvent marquer durablement l'épigénome. Ces marques peuvent ensuite augmenter le risque de maladies bien plus tard, comme l'obésité, l'asthme ou d'autres troubles chroniques, sans que la séquence d'ADN n'ait été altérée.

En somme, notre environnement, et particulièrement notre alimentation, peut laisser une trace profonde et durable sur notre santé future, à travers notre épigénome.

Vous l'avez dit, les chercheurs se sont rendu compte que l'épigénétique jouait un rôle dans de nombreux processus biologiques. Qu'en est-il du lien entre épigénétique et cancer ?

Pendant longtemps, on a pensé que le cancer résultait exclusivement d'une accumulation de mutations génétiques. Cette idée remonte au début du XX^e siècle, lorsque Theodor Boveri, un biologiste allemand a formulé la théorie selon laquelle le cancer est une maladie cellulaire. Selon sa théorie, une cellule initialement altérée présentait une anomalie chromosomique dans son noyau, qui était ensuite transmise à toutes les cellules issues de cette cellule d'origine, constituant ainsi la tumeur.

Un siècle plus tard, ses intuitions se sont confirmées. Dans les années 1980, grâce aux avancées du séquençage de l'ADN, des chercheurs ont identifié les premières mutations de gènes associées aux cancers.





Mais un tournant s'est opéré dans les années récentes. Des scientifiques ont comparé le génome de tumeurs et celui de tissus sains issus des mêmes patients, et à leur grande surprise, ils ont parfois trouvé plus de mutations dans les tissus sains que dans les tumeurs. Ce paradoxe a profondément ébranlé la communauté scientifique : si les mutations seules suffisaient, pourquoi ne sommes-nous pas tous atteints de cancer ?

Les mutations sont donc souvent associées au cancer... mais pas suffisantes. Il manque une pièce au puzzle. Et c'est là qu'intervient l'épigénétique.

Le lien entre épigénétique et cancer n'a eu de cesse de s'approfondir depuis. En 2024, par exemple, notre équipe a publié une étude révélant qu'il est possible, dans un organisme modèle, de provoquer des cancers sans aucune mutation détectable dans l'ADN. Ces cancers sont provoqués par des altérations épigénétiques. Cela ouvre une nouvelle voie dans la compréhension du cancer : le dérèglement de l'expression des gènes peut, à lui seul, déclencher une transformation cellulaire maligne.

Peut-on dire que nous connaissons désormais précisément la place de l'épigénétique dans l'établissement d'un cancer ? Qu'en est-il de son rôle dans la croissance tumorale ou encore dans la réponse ou la résistance aux traitements ?

Aujourd'hui, malgré les avancées technologiques, nous ne savons toujours pas précisément comment un cancer se déclenche. Même si les diagnostics sont de plus en plus précoces et que l'on peut détecter une tumeur de quelques millimètres, à ce stade, celle-ci est déjà composée de millions de cellules. Cela signifie que le moment clé, l'événement initial qui a déclenché la transformation cellulaire, nous échappe encore...

Nous savons que la génétique joue un rôle important, tout comme l'épigénétique, et de plus en plus d'études suggèrent que ces deux dimensions sont étroitement liées. Cependant, comprendre com-

ment elles interagissent pour initier un cancer reste extrêmement complexe.

Aujourd'hui, les chercheurs essaient de répondre à ces questions à l'aide de modèles simplifiés, comme ceux de la drosophile. Cela permet de formuler de nombreuses hypothèses prometteuses, mais les réponses concrètes nécessitent des temps longs, tant les mécanismes en jeu sont subtils et multiples.

Revenons un instant sur l'exposome : c'est l'ensemble de ce à quoi un individu est exposé tout au long de sa vie et qui peut modifier l'épigénome. Il peut avoir un effet sur le développement d'un cancer à l'âge adulte suite à des expositions sur des décennies. Mais alors, existe-t-il un lien entre exposome et cancers chez l'enfant, chez qui la durée d'exposition est moins importante ?

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, les enfants ne sont pas moins exposés aux facteurs environnementaux. Leur exposition commence dès la vie fœtale, et elle peut être particulièrement marquante.

Chez une fille à naître, par exemple, les cellules de sa future lignée germinale, c'est-à-dire les ovocytes qu'elle développera plus tard, sont déjà présentes. Cela signifie que toute exposition de la mère à des substances toxiques pendant la grossesse peut potentiellement affecter deux générations en même temps.

Après la naissance, les enfants restent fortement exposés : au tabagisme passif, aux pesticides, aux microplastiques, ou encore à d'autres polluants de l'environnement. Leur organisme, en pleine croissance, est particulièrement vulnérable à ces agressions.

C'est l'ensemble de ces expositions précoces, cumulées et parfois invisibles, qui pourrait jouer un rôle déterminant dans la survenue de certains cancers pédiatriques. Les origines de ces maladies sont donc souvent multifactorielles, mêlant environnement, vulnérabilité biologique et parfois hérédité.

« Notre environnement, et particulièrement notre alimentation, peut laisser une trace profonde et durable sur notre santé future, à travers notre épigénome. »

Revenons sur vos travaux : vous avez remporté le Prix Fondation ARC Léopold Griffuel 2024 dans la catégorie « Recherche fondamentale ». Félicitations ! Ce prix récompense des chercheurs internationaux ayant permis des avancées majeures en cancérologie. Qu'avez-vous ressenti à cette annonce ?

J'ai ressenti une immense joie en recevant ce Prix... mais c'était aussi une vraie surprise ! Je ne m'y attendais pas du tout, dans la mesure où notre travail relève de la recherche très fondamentale, trop peu mise en lumière car complexe. À l'origine, mes recherches portent avant tout sur les mécanismes du fonctionnement cellulaire, et ne se limitent pas strictement au cancer. Même si le cancer est une cause qui me tient particulièrement à cœur. Alors être récompensé pour ma contribution au domaine de la cancérologie, au travers de mes recherches fondamentales, relève d'une très grande satisfaction.

Ce qui me touche le plus, c'est que ce Prix représente la reconnaissance du travail collectif. Une équipe entière est derrière ces avancées : doctorants, post-doctorants, ingénieurs, chercheurs et enseignants-chercheurs... des dizaines de personnes s'y consacrent au quotidien, depuis des années. Je leur dédie ce Prix.

C'est aussi, pour moi, une belle manière de souligner l'importance de la transmission du savoir. J'ai tenu à inviter à la cérémonie le Professeur Renato Paro, mon mentor, celui qui m'a formé au domaine complexe de l'épigénétique et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui.

Ce Prix récompense plus particulièrement une découverte singulière que vous avez faite : l'hérédité épigénétique transgénérationnelle. Ce terme est impressionnant ! Que se cache-t-il derrière ?

Nous avons rapidement évoqué le sujet : l'hérédité épigénétique transgénérationnelle est le fait de transmettre certains traits moléculaires ou caractères au fil des générations, sans changement de la séquence d'ADN. Elle se distingue de l'hérédité génétique classique.

Notre recherche s'est centrée sur une question clé : des facteurs environnementaux peuvent-ils influencer durablement les générations futures ?

Nous avons pu documenter des exemples concrets d'effets environnementaux sur la régulation épigénétique dans plusieurs espèces.

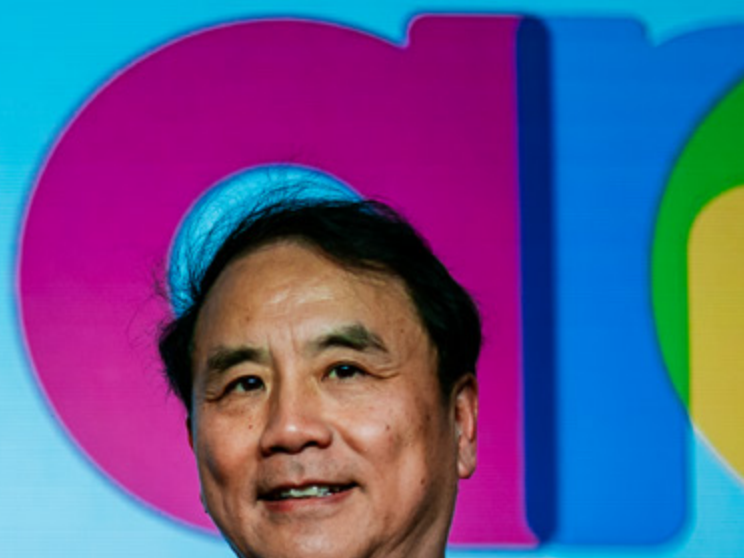
Dans notre laboratoire, nous travaillons avec la drosophile. En perturbant l'organisation 3D des chromosomes, nous avons induit des modifications épigénétiques affectant un gène qui détermine la couleur des yeux. De manière très intéressante et inédite, nous avons observé que ces modifications pouvaient être transmises sur plusieurs générations. L'idée que ces modifications pouvaient être héritées était un concept totalement nouveau ! Ces résultats illustrent clairement la possibilité d'un passage transgénérationnel de marques épigénétiques, et a ouvert la voie à tout un nouveau champ de recherche.

En 2024, vous publiez un article dans la célèbre revue scientifique « Nature » dans laquelle vous montrez que le développement d'un cancer peut résulter uniquement d'altérations épigénétiques, en l'absence de toute mutation de l'ADN. Cette découverte « casse » la théorie qui, depuis plus de 30 ans, suppose que les cancers sont des maladies majoritairement génétiques. Comment cela va-t-il bouleverser la recherche sur le cancer ?

Aujourd'hui, je ne peux pas encore dire avec certitude jusqu'où iront nos recherches, mais une chose est claire : elles sont utiles et nous allons poursuivre nos explorations car nous sommes persuadés que cela bénéficiera à terme aux patients.

Les résultats publiés dans Nature ont été obtenus dans un modèle de mouche, mais le domaine s'ouvre déjà. Par exemple, j'ai récemment reçu un message d'un confrère travaillant sur le gène suppresseur de tumeurs BRCA1, impliqué dans les cancers du sein et de l'ovaire. Il a découvert que chez environ 10 % des patientes atteintes, l'une des deux copies de ce gène ne s'exprime pas, non pas à cause d'une mutation, mais en raison d'une méthylation de l'ADN. Or, cette modification épigénétique suffit à réprimer l'expression du gène. En d'autres termes, sans altération de la séquence ADN, mais uniquement par un mécanisme épigénétique, un cancer peut se développer. Il faut poursuivre les explorations pour voir dans quelle mesure ces altérations épigénétiques pourraient devenir, à l'avenir, les cibles d'une nouvelle génération de traitements.

lation
la rec che
sur le cer





Vous travaillez de manière fascinante sur un modèle de mouche. C'est contre-intuitif : en quoi ce modèle est un bon modèle d'expérimentation ? Allez-vous utilisé d'autres modèles expérimentaux ?

Comme tout modèle, la mouche du vinaigre présente des avantages mais aussi des limites. Premièrement, elle est facile à manipuler, sans contraintes éthiques majeures, et ne pose pas de risque environnemental – d'autant plus que nos recherches se font en conditions strictement confinées.

Sur le plan scientifique, elle possède dans son génome de nombreux gènes homologues d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs humains. Elle est donc bien adaptée à l'étude de processus cellulaires fondamentaux comme la prolifération ou la perte de polarité des cellules.

Cela dit, nous élargissons nos recherches à d'autres modèles, comme des lignées de cellules humaines issues de prélèvements de tissus normaux ou tumoraux effectués chez des patients, et maintenues en culture, pour mieux étudier la tumorigénèse, à savoir les étapes de transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Nous travaillons également sur des organoïdes, ces structures 3D qui imitent des micro-tumeurs en laboratoire.

Par ailleurs, nous collaborons avec des cliniciens à Montpellier spécialistes du myélome multiple, un cancer de la moëlle osseuse marqué à la fois par des mutations génétiques et des dérèglements épigénétiques. Au-delà de comprendre les processus épigénétiques en œuvre dans la cancérisation, la prolifération et la réponse aux traitements, cela nous permet de tester de nouvelles approches thérapeutiques combinant démarches épigénétiques et thérapies classiques.

Enfin, nous nous intéressons à des tumeurs cérébrales pédiatriques. Elles présentent une altération de la fonction des Polycomb – facteurs qui modifient épigénétiquement la chromatine. Nous menons nos recherches au sein d'un large consortium international qui réunit chercheurs, cliniciens, mathématiciens et chirurgiens. Ce réseau permet notamment l'analyse de tissus issus de patients, mais aussi la mise en commun de compétences de chercheurs issus de domaines variés.

Finalement, la recherche avance en s'appuyant sur différents modèles en fonction des questions

qu'elle pose : cellules en culture, drosophiles, cellules issues de biopsies humaines... C'est l'ensemble de ces outils qui nous permet d'avancer !

Vous avez obtenu le Prix Fondation ARC Léopold Grifuel aux côtés du Professeur Yang Shi qui mène ses recherches à Oxford (UK). Ses recherches sont complémentaires des vôtres : il a révolutionné le domaine de l'épigénétique en identifiant, pour la première fois en 2004, la protéine LSD1 qui est capable d'inverser la méthylation des histones. Les modifications épigénétiques sont donc réversibles. Qu'est-ce que cette découverte apporte à la recherche sur le cancer ?

Je suis très heureux de partager le Prix avec le Pr Shi qui est un remarquable scientifique. Sa découverte a déjà eu un impact considérable sur la recherche et ouvre des perspectives intéressantes.

On sait aujourd'hui que certaines protéines peuvent méthyler les histones. Pour exemples, le facteur Polycomb qui est un répresseur de l'expression de gènes ou encore les protéines Trithorax qui sont des activatrices de l'expression de gènes. D'autres protéines, comme LSD1, peuvent inverser la méthylation des histones et rétablir une activité génique normale. On connaît désormais la plupart des acteurs impliqués dans la déméthylation, preuve que l'épigénétique est réversible.

Cette découverte a ouvert la voie au développement des épidrogues : des molécules capables de cibler et d'inhiber certaines enzymes, comme les ADN méthyltransférases, impliquées dans le transfert de groupe méthyl.

Cette avancée, bien que prometteuse, a parfois été surinterprétée. On a été tenté de conclure que, puisque les mutations génétiques sont irréversibles, alors les modifications épigénétiques, étant pour leur part réversibles, ces épidrogues offriraient une voie de guérison facile. La réalité est plus nuancée.

Les cellules ont une mémoire, elles tendent à conserver un état anormal même lorsque les conditions redeviennent optimales. Elles ne sont pas « programmées pour revenir en arrière », et c'est cette inertie biologique qui limite, pour l'instant, l'efficacité complète de ces nouveaux traitements alors que, d'autre part, les changements épigénétiques qu'ils induisent peuvent avoir des effets toxiques.

Malgré ces réserves, certaines épidroques sont-elles tout de même utilisées en clinique ? Ou bien en est-ou encore au stade de la recherche expérimentale ?

Oui, certaines épidroques sont utilisées en clinique notamment dans le traitement des leucémies. Mais elles sont rarement utilisées seules, elles sont plutôt utilisées en combinaison avec d'autres traitements plus classiques. Elles ont certes des effets bénéfiques mais n'ont pas induit une révolution dans la prise en charge... pour le moment !

Les épidroques agissent sur les modifications épigénétiques, notamment sur la plus courante d'entre elles, la méthylation de l'ADN. Les premières molécules utilisées en clinique avaient une toxicité très importante car ces molécules étaient non spécifiques : elles n'agissaient pas de façon ciblée sur un gène ou deux, mais sur l'ensemble des marques épigénétiques de l'individu, avec des conséquences que l'on ne maîtrise pas encore complètement.

Il y a donc de nouvelles molécules en cours de développement avec l'espoir d'en identifier des très spécifiques. C'est vraiment une voie prometteuse.

Si l'on se place en amont dans la chaîne du développement d'un cancer, est-ce que l'on peut envisager que certaines marques épigénétiques deviennent des biomarqueurs pouvant être utilisés pour le diagnostic précoce ou l'évaluation du pronostic du cancer ?

Absolument, et cela se vérifie déjà sur le terrain : des chercheurs et cliniciens de différents hôpitaux parisiens ont récemment présenté une étude portant sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le cancer du pancréas. Cette nouvelle approche, reposant sur une simple prise de sang, permet de détecter très tôt des marqueurs de méthylation spécifiques à cette pathologie. Moins coûteuse et plus rapide qu'un séquençage à haut débit, si cette piste est confirmée, elle pourrait offrir la possibilité d'instaurer un traitement de manière plus précoce et plus ciblée.

Dans le cas du myélome multiple, plusieurs publications ont déjà mis en évidence l'existence de profils épigénétiques distincts entre les patients. Ces différences nous ont permis d'identifier des sous-groupes de patients avec des caractéristiques tumorales différentes, une avancée majeure dans le cadre de la médecine personnalisée. En effet, la réponse aux traitements varie en fonction de ces profils épigénétiques, ce qui ouvre la voie à une prise en charge plus individualisée et potentiellement plus efficace.

Le concept même de l'épigénétique, la découverte de la transmissibilité et de la réversibilité des modifications épigénétiques ont révolutionné la compréhension du cancer et ouvrent désormais la voie au développement de nouveaux traitements. Que reste-t-il à faire ? Quels sont, selon vous, les grands objectifs de la recherche épigénétique dans les 5 à 10 prochaines années en ce qui concerne le cancer ?

Ce que l'on peut affirmer aujourd'hui, c'est que nous sommes encore loin d'avoir disséqué toutes les chaînes mécanistiques précises nécessaires à une compréhension globale du cancer, une maladie d'une grande complexité. Contrairement au génome, désormais entièrement séquencé et relativement bien compris, l'épigénome reste en grande partie mystérieux, en particulier dans le contexte tumoral. Cela souligne l'importance cruciale de poursuivre les recherches fondamentales dans ce domaine.

À mon sens, les efforts de recherche devraient se concentrer sur la compréhension des mécanismes qui expliquent pourquoi un traitement fonctionne chez un patient donné. L'objectif est de pouvoir transposer ces découvertes à d'autres profils de patients : d'origines différentes, de tranches d'âge variées, ou présentant des comorbidités diverses. Ce niveau de personnalisation est essentiel à l'avenir de la médecine oncologique.

Un autre espoir majeur contre les cancers réside dans l'immunothérapie. Certaines altérations épigénétiques permettent aux cellules cancéreuses d'échapper à la surveillance immunitaire. Cela suggère un lien étroit entre épigénétique et réponse immunitaire. En modifiant le paysage épigénétique des cellules tumorales, on pourrait potentiellement les rendre plus vulnérables à l'action du système immunitaire. Combiner épidroques et immunothérapies constitue donc une piste prometteuse qui mérite d'être explorée en profondeur.

En somme, l'épigénétique offre des perspectives d'intervention particulièrement intéressantes. Contrairement aux mutations génétiques, souvent complexes à corriger (notamment en présence d'oncogènes), les modifications épigénétiques sont plus plastiques. Le fait qu'elles soient modulables et réversibles en fait de potentielles cibles thérapeutiques de choix dans la lutte contre le cancer.





Giacomo Cavalli

L'homme derrière le chercheur

Qu'est-ce qui vous anime dans la recherche ? Pourquoi avoir choisi cette voie ? un chercheur vous a-t-il inspiré ?

Je suis arrivée dans le monde de la recherche un peu par hasard. Après un bac en filière « économie », un domaine qui ne me passionnait pas vraiment, j'ai décidé de ne pas poursuivre dans cette voie. Je cherchais quelque chose qui éveillerait ma curiosité, et c'est naturellement que je me suis tournée vers la biologie, attirée par certaines découvertes fascinantes.

Mon intérêt pour l'épigénétique ne vient pas de nulle part. À cette époque, la génétique connaissait un essor spectaculaire : on parlait de clonage, on commençait à séquencer l'ADN... Je me demandais comment une simple séquence alternant quatre bases pouvait tout déterminer. J'étais convaincu qu'une autre forme d'information devait exister ailleurs. Par chance, une équipe de l'école Polytechnique fédérale de Zurich en Suisse (ETH), dirigée par le professeur Fritz Thoma, travaillait précisément sur l'épigénétique, et j'ai eu l'opportunité d'y effectuer ma thèse de sciences et commencer ainsi mon chemin dans ce domaine de recherche.

Ce métier est merveilleux. Je suis financé par des organismes comme la Fondation ARC, elle-même soutenue par des donateurs. C'est un privilège de pouvoir exercer un métier passionnant où je me sens utile tout en menant d'une richesse incroyable au quotidien. En plus, on voyage beaucoup, on échange avec des chercheurs du monde entier, c'est une expérience enrichissante à tous points de vue.

Je ne peux que conseiller aux chercheurs de poursuivre leurs travaux, aux jeunes de se lancer dans ce domaine passionnant, et à la société de continuer à soutenir la recherche. C'est un investissement indispensable pour notre avenir.

Que vous a apporté la Fondation ARC tout au long de votre carrière ?

Je suis arrivé en France avec le programme ATIP-avenir financé par le CNRS. Par la suite, j'ai personnellement obtenu de nombreux financements de cette Fondation, qui ont permis de finaliser mon installation puis de soutenir le développement de mes recherches. De plus, plusieurs jeunes chercheurs de mon équipe ont également bénéficié d'aides, qui ont été à la fois nombreuses et importantes en termes de montant.

Ces financements représentent un appui précieux, avec des retombées significatives tant sur le plan humain que scientifique.

Vous êtes italien. On note que vous vous êtes installé dans le Sud de la France. Est-ce que c'est parce que vous y retrouvez un petit côté « dolce vita » ?

Je suis venu m'installer dans le Sud de la France grâce à une opportunité professionnelle, alors que je n'y étais jamais venu auparavant. Pourtant, j'ai été immédiatement séduit par la région. Travailler dans un nouvel institut me motivait beaucoup, même si j'étais ouvert à l'idée de partir ailleurs plus tard.

Finalement, j'y suis resté. La proximité entre les chercheurs et la facilité avec laquelle nous pouvons échanger sont des atouts majeurs. Tous les instituts de la région sont à proximité, ce qui rend les interactions très accessibles et agréables.

Qu'est-ce qui vous passionne dans la vie en dehors de votre travail ?

J'aime ma vie ici, à Montpellier. Être en Méditerranée me rappelle beaucoup mon enfance. J'ai vécu à Parme, en Italie, que j'adorais, et ici j'ai retrouvé cette végétation méditerranéenne, l'arrière-pays, les collines, la nature... J'apprécie aussi le fait de pouvoir faire du ski pas très loin en hiver.

Je suis passionné de lecture, principalement de romans, mais j'aime aussi m'intéresser à la science et à la philosophie. Par-dessus tout, ce que j'aime vraiment, ce sont les échanges avec mes amis et les personnes qui me sont chères, en donnant un peu de moi-même aux autres. Au fond, je suis assez simple !

La science n'a pas de frontière : l'inquiétude continue de grandir autour de la mise en danger de la recherche scientifique aux Etats-Unis qui remet en cause la liberté des chercheurs. Qu'en pensez-vous personnellement en tant que chercheur installé en France ?

Ce qui se passe aux États-Unis affecte directement la communauté scientifique mondiale. Les jeunes chercheurs y sont désormais moins nombreux à y envisager une mobilité. Certains se tournent vers l'Europe, y compris la France. C'est une opportunité pour nous, mais c'est surtout dommage car ces laboratoires d'excellence menaient jusque-là des travaux essentiels à l'avancée des connaissances contre le cancer...

La communication scientifique y est aussi fragilisée : les conférences, moteurs d'échanges riches, risquent de disparaître faute de financements, notamment à cause de décisions administratives restrictives. Ce climat difficile met les chercheurs américains en danger.

Tout en préservant les moyens attribués aux chercheurs déjà en activité en France, il est important d'offrir des alternatives aux chercheurs affectés, mais sans chercher non plus à les débaucher massivement. La science doit rester ouverte et transparente, elle est avant tout un partage de connaissances...



Fondation ARC
pour la **recherche**
sur le **cancer**

