



FONDATION ARC
MOTEUR DU
PROGRÈS SCIENTIFIQUE

L'année 2025 avec nos chercheurs



Fondation
pour la recherche
sur le cancer



FONDATION ARC
MOTEUR DU
PROGRÈS SCIENTIFIQUE

Sommaire

Préface
5

Avant-propos
Éric SOLARY
Vice-président de la Fondation ARC
7

L'année 2025 en chiffres
8

**LA NÉTRINE-1 : LE GPS DES NERFS
DANS LES PRÉMICES DU CANCER
DU PANCRÉAS**
Fanny MANN
12

**PRÉDIRE POUR MIEUX GUÉRIR : L'IA
FACE AU DÉFI DU CANCER DU POUMON**
Emmanuel BARILLOT
16

**USP9X : UNE ENZYME À L'ÉCOUTE DU
MICROENVIRONNEMENT TUMORAL**
Alexandrine CARMINATI
20

**LE POUVOIR CACHÉ DES JEUNES
CELLULES « TUEUSES »**
Thierry WALZER
24

**POUR COMPRENDRE LE CANCER,
RÉPARONS L'ADN !**
Gaëlle LEGUBE
28

**NÉCROPTOSE : UNE NOUVELLE
STRATÉGIE ANTI-CANCÉREUSE ?**
Philippe BOUSSO
32

**CANCER SOUS SURVEILLANCE :
QUAND UNE GOUTTE DE SANG
DÉFIE LE CANCER**
Catherine ALIX-PANABIÈRES
36

**DES ANTICORPS 2.0 POUR OUVRIR
LA VOIE AUX CELLULES « TUEUSES »**
Jean-Philippe GIRARD
40

**CHIRURGIE DU CANCER DU POUMON
EN FRANCE : PLUS ON OPÈRE,
MIEUX ÇA SE PASSE**
Catherine QUANTIN
44

**C'EST DANS LES PLIS DU GÉNOME QUE
L'IDENTITÉ SE CONSTRUIT**
Giacomo CAVALLI
48

**QUAND LES CELLULES CANCÉREUSES
S'EMPOISONNENT TOUTES SEULES**
Sophie POSTEL-VINAY
52

**CANCER DU REIN : QUAND
L'IRRIGATION DES TUMEURS REDÉFINIT
LE TRAITEMENT SUR MESURE**
Gabriel MALOUF
56

Préface

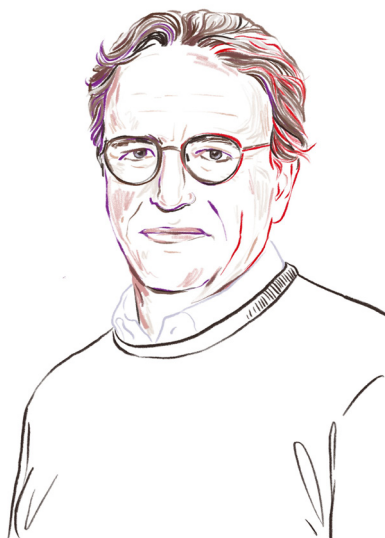
Chaque année, de nombreuses avancées dans le domaine de la cancérologie sont rendues possibles grâce au soutien de la Fondation ARC. Pour en témoigner, nous avons réuni dans cette brochure douze avancées obtenues en 2025. Cette sélection illustre la richesse et la diversité des plus de 300 projets soutenus chaque année grâce à la générosité des donateurs et testateurs de la Fondation ARC. Elle témoigne aussi de l'engagement sans faille des équipes de recherche françaises, mobilisées au long cours dans la quête de nouvelles connaissances et de solutions innovantes contre le cancer.

Les travaux que vous découvrirez dans ce document sont autant de preuves du dynamisme de la recherche biomédicale en France, de son excellence et de sa capacité à relever les grands défis d'aujourd'hui. En favorisant l'émergence de projets ambitieux, la Fondation ARC contribue à renforcer cette position et à faire rayonner notre recherche à l'échelle internationale. Ainsi, des initiatives audacieuses se concrétisent dans les laboratoires, ouvrant la voie à des découvertes majeures et à des applications prometteuses pour les patients.

Ces réalisations témoignent non seulement de l'excellence des équipes de recherche, mais aussi de leur capacité à transformer des idées

novatrices en solutions concrètes au service du patient. Les douze avancées mises en lumière dans cette brochure sont portées par des chercheurs et des médecins aux parcours variés : jeunes talents, chercheurs et médecins chercheurs, experts reconnus à l'international, répartis sur l'ensemble du territoire français. La diversité de leurs profils illustre la richesse de notre écosystème scientifique, mais aussi la force de la collaboration pluridisciplinaire pour faire progresser la recherche contre le cancer.

Nous espérons que cette brochure vous permettra de mesurer l'effet concret de la générosité de nos donateurs et testateurs et de partager notre enthousiasme pour les perspectives qu'elles offrent aux patients !



Professeur Éric SOLARY
Vice-président
de la Fondation ARC

La Fondation ARC a un objectif - contribuer à l'amélioration de la prise en charge des cancers - et une conviction : la recherche est le plus puissant moteur de cette amélioration. Mais savez-vous comment nous accompagnons, grâce à votre générosité, ceux qui travaillent à cette amélioration ?

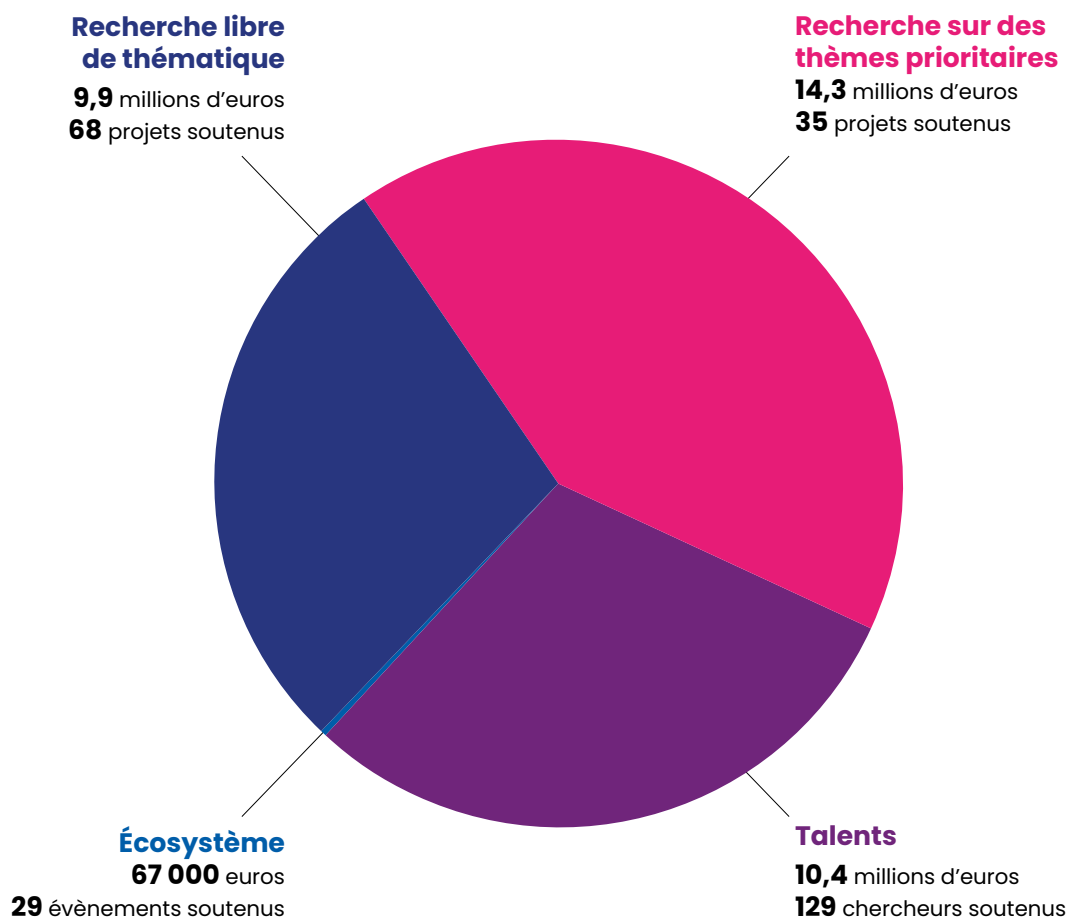
Les chercheurs nous adressent les projets qu'ils ont en tête, qu'il s'agisse de recherche fondamentale ou appliquée. Ils nous décrivent la question qu'ils se posent, la méthode qu'ils envisagent d'utiliser, les résultats qu'ils espèrent obtenir, le contexte dans lequel ils travaillent, les ressources dont ils ont besoin. Ils nous disent les succès qu'ils ont déjà obtenus, l'expérience qu'ils ont accumulée. Tous ces paramètres sont évalués par leurs pairs qui travaillent collectivement et bénévolement dans nos comités scientifiques. Leur sélection est exigeante puisqu'à l'issue de leur évaluation, nous finançons de l'ordre de 20 % des projets proposés, parfois moins.

Commencent alors, pour chacun de ces projets, des années de travail qui permettent d'accumuler des données et de les analyser. Les résultats sont synthétisés, les conclusions sont soumises à publication dans un journal international à comité de lecture. L'éditeur

du journal sollicite à nouveau une évaluation, par des pairs, du travail réalisé. Des travaux complémentaires sont demandés s'il faut consolider les résultats avant d'envisager leur publication, laquelle permet finalement à l'ensemble de la communauté scientifique de prendre connaissance des progrès réalisés. Et chaque fois que c'est possible, de les utiliser pour améliorer la prise en charge de la maladie.

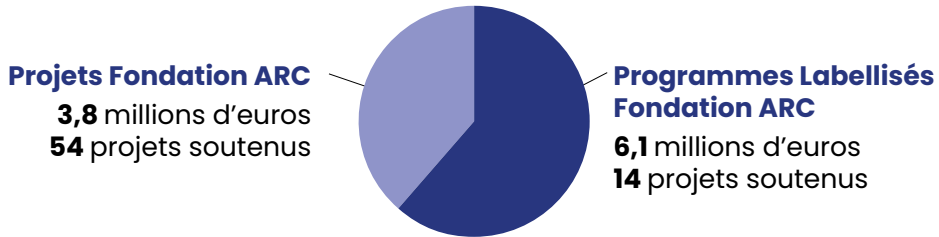
Vous l'aurez compris : si chaque jour, à travers le monde, de nouveaux résultats contribuent à améliorer la prise en charge des cancers, chaque projet demande beaucoup de temps, de connaissances, d'imagination, d'énergie, d'organisation, d'intelligence. Nous avons le plaisir de partager avec vous une sélection des avancées que des chercheurs, que nous avons accompagnés dans leur travail, ont patiemment générées.

2025 en chiffres

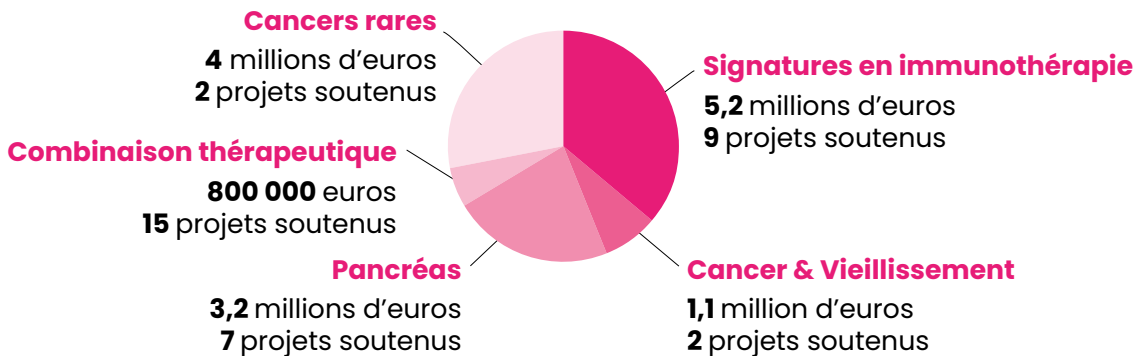


Proportion des domaines de recherche en fonction des montants alloués

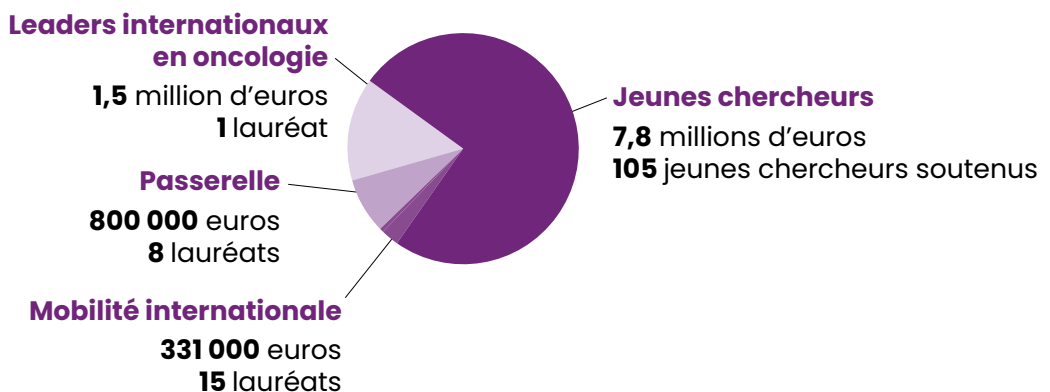
La recherche libre de thématique



La recherche sur des thèmes prioritaires

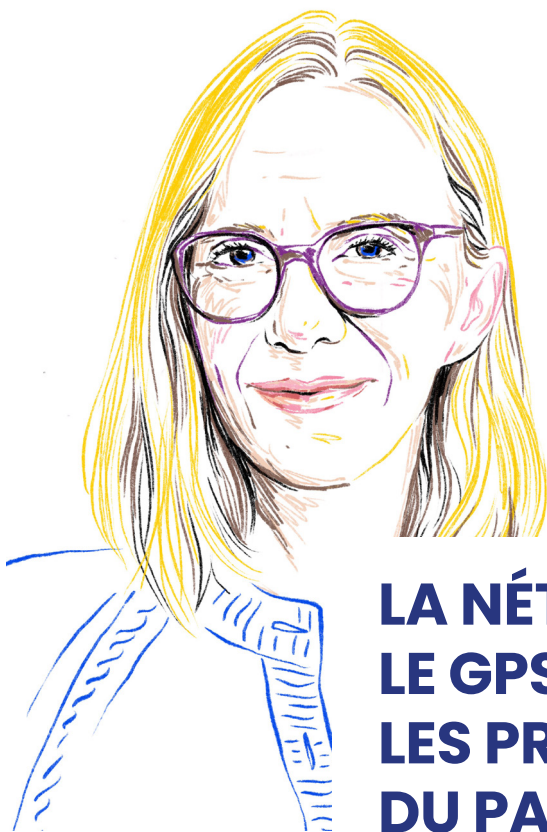


Les talents





**L'année 2025
avec nos chercheurs**



LA NÉTRINE-1 : LE GPS DES NERFS DANS LES PRÉMICES DU CANCER DU PANCRÉAS

Fanny MANN
Institut de Biologie du Développement de Marseille



Une intuition... puis le déclic !

Le cancer du pancréas est l'un des plus redoutés : il évolue longtemps en silence, sans symptômes, et n'est souvent diagnostiqué qu'à un stade avancé auquel les traitements sont trop peu efficaces. Pour mieux comprendre ce qui se passe avant-même l'apparition d'une tumeur, l'équipe de Fanny Mann, spécialiste des interactions entre les nerfs et le tissu pancréatique, a choisi d'étudier une molécule inattendue : la Nétrine-1. Connue pour guider les neurones pendant le développement embryonnaire, elle semble aussi jouer ce rôle dans les lésions précancéreuses du pancréas. Cette découverte met en avant un acteur encore trop peu considéré dans le cancer du pancréas : le système nerveux lui-même.

Soutien de la Fondation ARC

449 000 €

reçus en 2025 dans le cadre de
l'appel à projets « PANCRÉAS »

548 000 €

reçus en 2018 dans le cadre
d'un PAIR pancréas
(en collaboration avec l'INCa
et la Ligue contre le cancer)

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Pour démêler le rôle précis de la Nétrine-1, les chercheurs adoptent une stratégie multidimensionnelle, combinant observations microscopiques, analyses moléculaires et expériences fonctionnelles.

Ils examinent d'abord des tissus pancréatiques présentant des lésions précancéreuses appelées PanIN (lésions épithéliales asymptomatiques et non invasives). À l'aide des techniques d'histologie classique (coupes fines de tissu colorées et observées au microscope), l'équipe détaille l'architecture du tissu et observe une densité nerveuse anormalement élevée autour des PanIN. Pour aller plus loin qu'une simple vue en deux dimensions, les chercheurs utilisent ensuite l'imagerie tridimensionnelle haute résolution qui consiste à observer l'architecture du tissu en 3D grâce à un microscope spécialisé. Cette approche révèle que les nerfs ne se contentent pas de passer à proximité des PanIN : ils émettent des branches tout autour, formant un réseau qui se complexifie au fur et à mesure que la lésion évolue.

Les équipes recourent ensuite à des marqueurs fluorescents pour suivre spécifiquement les fibres nerveuses, les cellules pancréatiques et la Nétrine-1. Ils mettent en évidence que la Nétrine-1 est fortement produite dans les cellules pancréatiques déjà anormales, bien avant l'apparition d'une tumeur. De plus, sa distribution



Zoom sur...

Fanny Mann est directrice de recherche et responsable de l'équipe « Plasticité neurale dans le développement du cancer » à l'Institut de Biologie du Développement de Marseille.

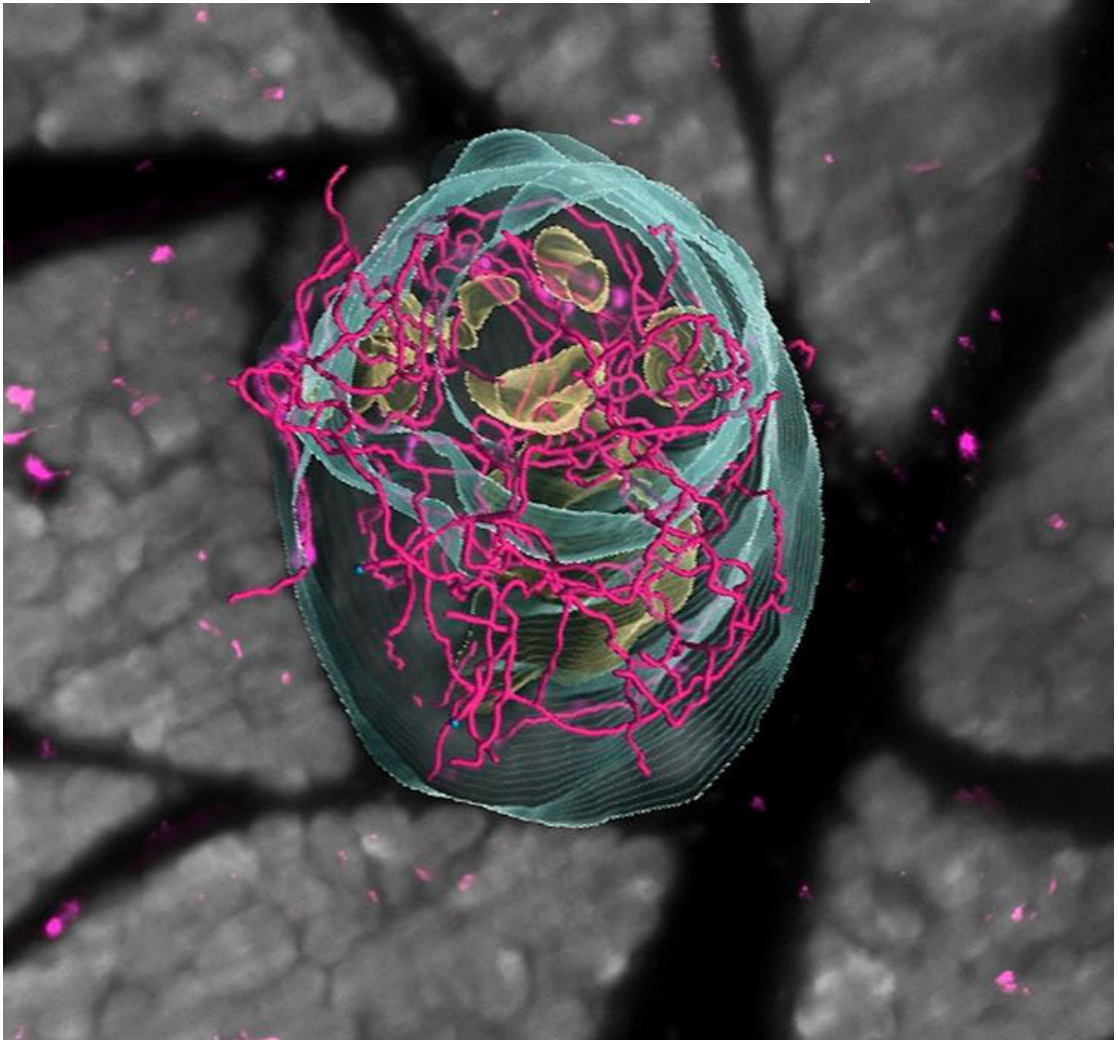
Son équipe explore le rôle du système nerveux dans le développement du cancer. Elle est l'auteure de nombreuses publications parues dans de prestigieuses revues internationales.



2025 • Prix Roy-Vaucouloux, Académie des Sciences

2010 • Médaille de bronze du CNRS

« Ces résultats indiquent que les neurones libèrent des signaux inhibant la prolifération des cellules précancéreuses, soulignant ainsi le rôle protecteur du dialogue entre le système nerveux et les premières cellules anormales du pancréas. »



correspond exactement aux zones où les nerfs se remodelent. Des analyses d'expression génique indiquent également l'expression des récepteurs de la Nétrine-1 dans les nerfs environnants, ce qui suggère une interaction directe entre les cellules précancéreuses et les fibres nerveuses. Des expériences de culture confirment par ailleurs que la Nétrine-1 est capable de stimuler la croissance de ces nerfs.

Pour compléter ces observations, les chercheurs ont bloqué la Nétrine-1 elle-même, ou ses récepteurs sur les nerfs. Cette inhibition entraîne une chute de la densité nerveuse autour des PanIN et une accélération marquée de la progression de ces lésions. Ces résultats indiquent que les neurones libèrent des signaux inhibant la prolifération des cellules précancéreuses, soulignant ainsi le rôle protecteur du dialogue entre le système nerveux et les premières cellules anormales du pancréas.

Cap sur demain

Au-delà de montrer que les nerfs jouent un rôle actif dans le développement de certains cancers, ces découvertes ouvrent des perspectives thérapeutiques majeures. Tout laisse à penser que l'expression précoce de la Nétrine-1, ainsi que la plasticité du système nerveux qu'elle régule, pourraient constituer à la fois des marqueurs clés pour prédire l'évolution des lésions précancéreuses vers un cancer du pancréas et des cibles d'intérêt pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.



Publication

Neural function of Netrin-1 in precancerous lesions of the pancreas.

Nature Communications, août 2025.



PRÉDIRE POUR MIEUX GUÉRIR : L'IA FACE AU DÉFI DU CANCER DU POUMON

Emmanuel BARILLOT
Institut Curie, Paris



**Soutien de la
Fondation ARC**

600 000 €
reçus en 2020 dans le cadre de
l'appel à projets « SIGN'IT »

Une intuition... puis le déclic !

Et si l'intelligence artificielle (IA) était notre meilleure alliée pour prédire qui parmi les patients atteints de cancer du poumon bénéficiera le plus de l'immunothérapie ?

Dans les cancers du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade métastatique qui représentent 85 % des cancers du poumon, l'immunothérapie est le traitement de premier choix. Le hic ? Tous les cancers ne réagissent pas de la même manière. Résultat : du temps perdu pour les patients qui auront reçu un traitement inefficace pour eux, des effets secondaires qui auraient pu être épargnés... et des coûts évitables pour la société.



Zoom sur...

Emmanuel Barillot dirige l'unité de Recherche « Oncologie computationnelle » et est responsable de l'équipe « Biologie des systèmes du cancer ».

Il co-dirige également l'équipe « CurieCoreTech - Bioinformatique (CUBIC) de l'unité : CurieCoreTech ».

Emmanuel Barillot a publié plus de 200 articles dans les domaines de la bioinformatique, des biomathématiques, de la génomique, de la biologie des systèmes, de la biologie du cancer, de la recherche translationnelle et clinique, de la biophysique et de l'informatique.



2019 • Chaire d'Intelligence Artificielle à l'Institut PRAIRIE (Paris Artificial Intelligence Research Institute)

Aujourd'hui, les médecins disposent de quelques outils pour anticiper la réponse au traitement, comme le taux d'expression de PD-L1, protéine exprimée à la surface des cellules cancéreuses, et jouant un rôle dans l'échappement de ces dernières au système immunitaire. Mais ces indicateurs ne sont pas assez précis et restent insuffisants pour guider les décisions thérapeutiques de manière fiable. Il est donc crucial d'identifier d'autres marqueurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie...

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Et c'est le pari ambitieux lancé par plusieurs équipes de chercheurs, dont celle d'Emmanuel Barillot à l'Institut Curie. Ensemble, ils ont une idée brillante : créer une signature prédictive en combinant différents types de données, transcriptomiques, radiologiques, anatomopathologiques, ou encore cliniques, le tout grâce à des algorithmes d'intelligence artificielle ultra-puissants.

Une approche 100 % collaborative, impliquant des experts de disciplines très variées : médecins, chercheurs, mathématiciens, bio-informaticiens ou encore physiciens... tous réunis autour d'un même but : identifier la meilleure combinaison de données pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans les cancers du poumon non à petites cellules. Et le défi a été relevé : leurs recherches ont fait l'objet d'une

publication parue dans la célèbre revue scientifique *Nature Communications*. On appelle cela de la science transdisciplinaire, et ici, c'est du concret !

Mais comment s'y prennent-ils ? L'équipe du Pr Girard, l'une des équipes partenaires, constitue d'abord une cohorte de 317 patients atteints de CPNPC métastatique qui seront traités en première ligne avec de l'immunothérapie, seule ou associée à une chimiothérapie.

Les données transcriptomiques, radiologiques, anatomopathologiques et cliniques sont recueillies pour chaque patient avant le début du traitement.

Les chercheurs utilisent alors des outils informatiques, des « algorithmes d'apprentissage automatique », pour créer des modèles capables d'estimer la probabilité de survie, de progression ou de décès à un an après le diagnostic.

Ils évaluent tout d'abord la valeur prédictive de chaque type de données individuellement, avant de tester différentes combinaisons de données. Ils réussissent ainsi à montrer qu'utiliser uniquement un ou deux paramètres ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie de

manière aussi précise qu'en croisant plusieurs types de données. Le modèle le plus précis est celui qui utilise à la fois les données cliniques du patient, les données transcriptomiques et les données radiologiques ou pathologiques. Il permet de mieux prédire le risque de décès à un an, comparé à l'utilisation d'un seul indicateur comme l'expression de la protéine PD-L1.

Et c'est une première comme le souligne Emmanuel Barillot : « nous avons ainsi découvert que les algorithmes qui combinent les données de trois ou quatre de ces modalités prédisent toujours mieux la réponse au traitement que ceux n'en utilisant qu'une ou deux. Cette preuve de l'intérêt de la multimodalité n'avait pas encore été apportée pour le cancer du poumon non à petites cellules ».

Cap sur demain

Et les prochaines étapes sont déjà lancées : les chercheurs espèrent intégrer encore plus de données pour renforcer la fiabilité des prédictions. L'objectif à terme est de proposer des outils directement utilisables par les médecins pour aider à la décision thérapeutique dans le but de trouver le traitement le plus adapté au patient et à son cancer.

L'espoir est là : en prenant en compte les multiples facettes de la biologie d'un individu, mais aussi d'une tumeur et de son environnement, l'intelligence artificielle pourrait bien devenir un allié précieux pour affiner les décisions thérapeutiques et améliorer les chances de succès de l'immunothérapie.

Un futur où l'IA aide vraiment à prendre les bonnes décisions thérapeutiques, plus vite et plus précisément ? C'est en bonne voie !

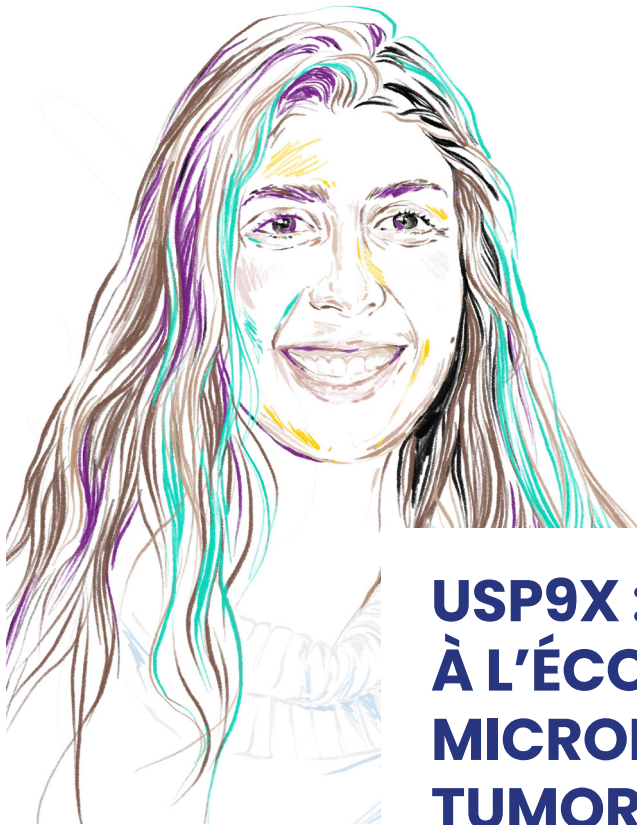
Publication

Integration of clinical, pathological, radiological, and transcriptomic data improves prediction for first-line immunotherapy outcome in metastatic non-small cell lung cancer.

Nature Communications, janvier 2025.



« Nous avons ainsi découvert que les algorithmes qui combinent les données de trois ou quatre de ces modalités prédisent toujours mieux la réponse au traitement que ceux n'en utilisant qu'une ou deux. »



USP9X : UNE ENZYME À L'ÉCOUTE DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

Alexandrine CARMINATI

Travaux menés au Centre Méditerranéen de Médecine
Moléculaire, Nice

Actuellement au Francis Crick Institute, Royaume-Uni



Une intuition... puis le déclic !

On imagine souvent les tumeurs comme des masses de cellules qui prolifèrent sans fin. Mais la réalité est bien plus subtile : la progression d'une tumeur dépend autant des mutations génétiques qu'elle accumule que de son microenvironnement.

En particulier, la rigidité du tissu environnant, la tension mécanique exercée sur les cellules ou encore la composition de la matrice extracellulaire influencent directement leur comportement. Ces paramètres, au cœur d'un champ de recherche appelé mécanobiologie, jouent un rôle majeur dans la prolifération, la migration et la résistance des cellules cancéreuses.

**Soutien de la
Fondation ARC**

33 121 €

reçus en 2022 dans le cadre d'une
4^e année de thèse de sciences



Zoom sur...

Depuis 2024, **Alexandrine Carminati** est post-doctorante au « Francis Crick Institute » à Londres (Royaume-Uni).

En 2023, elle a obtenu sa thèse de science au Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire situé à Nice.

Elle est co-auteure d'une dizaine de publications scientifiques parues dans de prestigieuses revues internationales.



- 2023 • Prix du Meilleur poster, 10^e édition du Séminaire Annuel du Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur
- 2022 • Prix du Meilleur poster, 9^e édition du Séminaire Annuel du Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur
- 2021 • Prix du Meilleur poster, 8^e édition du Séminaire Annuel du Cancéropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur

Dans ce contexte, l'équipe d'Alexandrine Carminati, financée dans le cadre de sa 4^e année de thèse de doctorat, en collaboration avec des chercheurs de Gustave Roussy et du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, s'est intéressée à une enzyme encore peu étudiée : USP9X.

Cette enzyme de la famille des *déubiquitinasés*, enlève des petites étiquettes moléculaires, les ubiquitines, qui marquent normalement les protéines pour signaler et permettre leur dégradation. Des chercheurs ont découvert d'une part que USP9X est sensible aux signaux mécaniques du microenvironnement et, d'autre

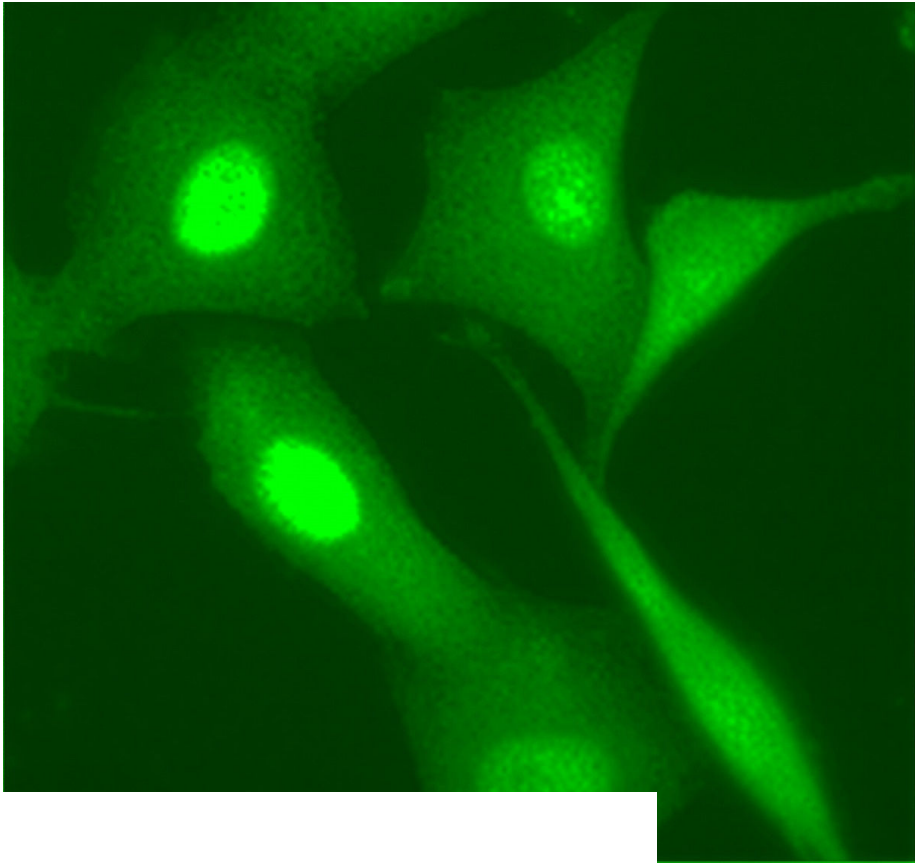
part, qu'elle contrôle la stabilité d'une autre protéine clé de la progression tumorale, YAP, connue pour activer des gènes favorisant la croissance et la survie des cellules cancéreuses.

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Pour confirmer cette idée, Alexandrine Carminati et son équipe combinent plusieurs approches de pointe.

D'abord, ils cultivent des cellules de mélanome sur des matrices de collagène de rigidités différentes. Ces supports reproduisent les conditions d'un tissu sain, plus souple, ou d'un tissu tumoral, souvent plus rigide. À l'aide d'une sonde chimique spécifique permettant de mesurer l'activité des déubiquitinasés, ils observent que certaines de ces enzymes sont particulièrement sensibles à la rigidité de la matrice. Leur activité augmente dans un environnement « dur », typique des tumeurs invasives.

Les chercheurs utilisent ensuite la protéomique quantitative, qui leur a permis d'identifier USP9X parmi les déubiquitinasés activées par la rigidité de la matrice. Ils mesurent alors les effets de USP9X sur YAP et observent que dans des conditions de forte rigidité, USP9X stabilise YAP en empêchant qu'elle soit dégradée. En revanche, lorsque USP9X est bloquée, par la technique d'ARN interférent qui permet de réduire ou d'éteindre l'expression d'un gène précis, YAP perd cette protection : la protéine est dégradée, sa quantité chute. Cette diminution de YAP a des conséquences directes : les cellules deviennent moins mobiles et moins invasives, leur capacité à contracter la matrice diminue, et elles répondent mieux aux traitements anticancéreux.



« Cette découverte met en lumière l'importance de la mécanique du microenvironnement tumoral, un levier encore peu exploité pour lutter contre les cancers les plus résistants. »

Pour vérifier ces effets dans un organisme vivant, l'équipe mène des expériences in vivo chez des modèles murins des souris. Des cellules de mélanome dépourvues de USP9X ont été injectées par voie intraveineuse chez des souris afin d'évaluer leur capacité à coloniser les poumons : ils observent qu'elles développent moins de métastases pulmonaires que les souris greffées de cellules de mélanomes avec USP9X. Ces résultats confirment que l'enzyme favorise la dissémination tumorale.

Enfin, dans un modèle murin de mélanome porteur d'une mutation du gène BRAF muté issu de greffes sous-cutanées, l'inhibition de USP9X améliore la réponse aux thérapies ciblées et retarde la rechute. L'enzyme USP9X semble donc contribuer à la résistance aux traitements ciblés.

Ces résultats positionnent USP9X comme un maillon entre les signaux mécaniques et la survie cellulaire. Plus la matrice est rigide, plus USP9X stabilise YAP, et, en parallèle, plus la cellule cancéreuse devient capable de proliférer, d'envahir les tissus environnants et de résister aux traitements.

Cap sur demain

Ces travaux ouvrent une nouvelle piste thérapeutique : cibler USP9X pourrait rendre les tumeurs plus sensibles aux traitements et limiter leur capacité d'adaptation à leur environnement mécanique.

Si elle s'avère concluante, à terme, cette approche pourrait être combinée aux traitements ciblés du mélanome pour renforcer la réponse antitumorale.

Au-delà du mélanome, cette découverte met en lumière l'importance de la mécanique du microenvironnement tumoral, un levier encore peu exploité pour lutter contre les cancers les plus résistants.



Publication

USP9X is a mechanosensitive deubiquitinase that controls tumor cell invasiveness and drug response through YAP stabilization.

Cell Reports, octobre 2025.



LE POUVOIR CACHÉ DES JEUNES CELLULES « TUEUSES »

Thierry WALZER
Centre International de Recherche en Infectiologie, Lyon



Une intuition... puis le déclic !

Le myélome multiple (MM) est un cancer du sang qui se développe dans la moelle osseuse, là où sont produites les cellules du système immunitaire. Malgré les progrès considérables réalisés ces dernières années, cette maladie reste difficile à contrôler, car elle a tendance à récidiver. Pour mieux comprendre comment le corps réagit face au myélome, une équipe française de l'Intergroupe Francophone du Myélome, avec qui Thierry Walzer collabore, a choisi de se concentrer sur un type particulier de cellule immunitaire : les cellules NK (*Natural Killer*).

Soutien de la Fondation ARC

1 460 875 €

reçus en 2022 dans le cadre
de l'appel à projets « Cancer &
Vieillessement »

400 000 €

reçus en 2016 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

Ces cellules jouent un rôle essentiel de surveillance. Elles circulent dans l'organisme et peuvent éliminer directement des cellules « dangereuses », comme celles infectées par un virus ou certaines cellules cancéreuses. On pourrait donc croire que plus elles sont « matures » et expérimentées, plus elles sont efficaces. Mais des chercheurs ont soupçonné que, dans le myélome multiple, leur comportement pouvait être différent...

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Pour explorer cette question, l'équipe du Dr Walzer analyse des échantillons de moelle osseuse provenant de centaines de patients nouvellement diagnostiqués, inclus dans l'essai clinique IFM2009. Grâce à une technique avancée appelée « cytométrie en flux multiparamétrique », ils examinent de manière très précise la composition des cellules immunitaires. Cette méthode permet de mesurer non seulement le nombre de cellules NK, mais aussi leur état de développement, leur maturité, ainsi que l'expression de récepteurs spécifiques qui leur permettent de reconnaître et d'éliminer les cellules anormales.

Les résultats révèlent que les patients atteints de MM présentent généralement une proportion plus élevée de cellules NK dans la moelle osseuse que les personnes en bonne santé. Cependant, ces cellules



Zoom sur...

Thierry Walzer est directeur du département d'immunologie et responsable de l'équipe LYACTS (*Lymphocyte activation and signaling*), au sein du Centre International de Recherche en Infectiologie de Lyon.

Il est auteur de plus de 150 publications et est co-inventeur de 3 brevets.



2025 • Prix de « Maturation »
pour la création d'entreprise
(programme européen)

sont souvent moins matures. Elles présentent un profil appelé CD56^{bright}, qui correspond à des cellules jeunes, capables de produire des signaux chimiques pour coordonner l'activité du système immunitaire, mais moins spécialisées dans la destruction directe des cellules cancéreuses.

Si cette immaturité pourrait sembler être un désavantage, les chercheurs observent l'effet contraire : les patients dont les cellules NK sont les plus jeunes et « immatures » répondent mieux aux traitements et ont une survie plus longue.

En parallèle, l'équipe étudie le récepteur NKp30, présent à la surface des cellules NK et jouant un rôle clé dans l'activation de ces cellules. Les patients dont les cellules NK expriment fortement NKp30 présentent également un meilleur pronostic. Autrement dit, ces cellules jeunes et dynamiques, lorsqu'elles possèdent les bons outils d'activation, peuvent jouer un rôle très efficace contre les cellules cancéreuses.

Les analyses montrent aussi que ce profil particulier de cellules NK évolue avec la gravité de la maladie. Plus le MM est avancé, plus les cellules NK sont immatures. Cette observation suggère que le cancer influencerait directement le système immunitaire et pourrait réduire l'efficacité des cellules NK plus « matures ».

Cap sur demain

Ces découvertes amènent à revoir notre vision du rôle des cellules immunitaires dans le MM. Elles suggèrent que le profil des cellules NK, leur maturité et leur niveau d'activation, pourraient devenir de nouveaux indicateurs utiles pour prédire l'évolution de la maladie ou la réponse aux traitements.

Elles ouvrent également des pistes thérapeutiques prometteuses. Stimuler les cellules NK jeunes, préserver leur dynamisme ou renforcer la voie d'activation liée au récepteur NKp30 sont autant de pistes à explorer pour améliorer la prise en charge des patients. À plus long terme, ces résultats invitent à repenser la notion même de maturité immunitaire : dans certains cancers, une certaine « jeunesse fonctionnelle » des cellules immunitaires pourrait être un atout plutôt qu'une faiblesse.

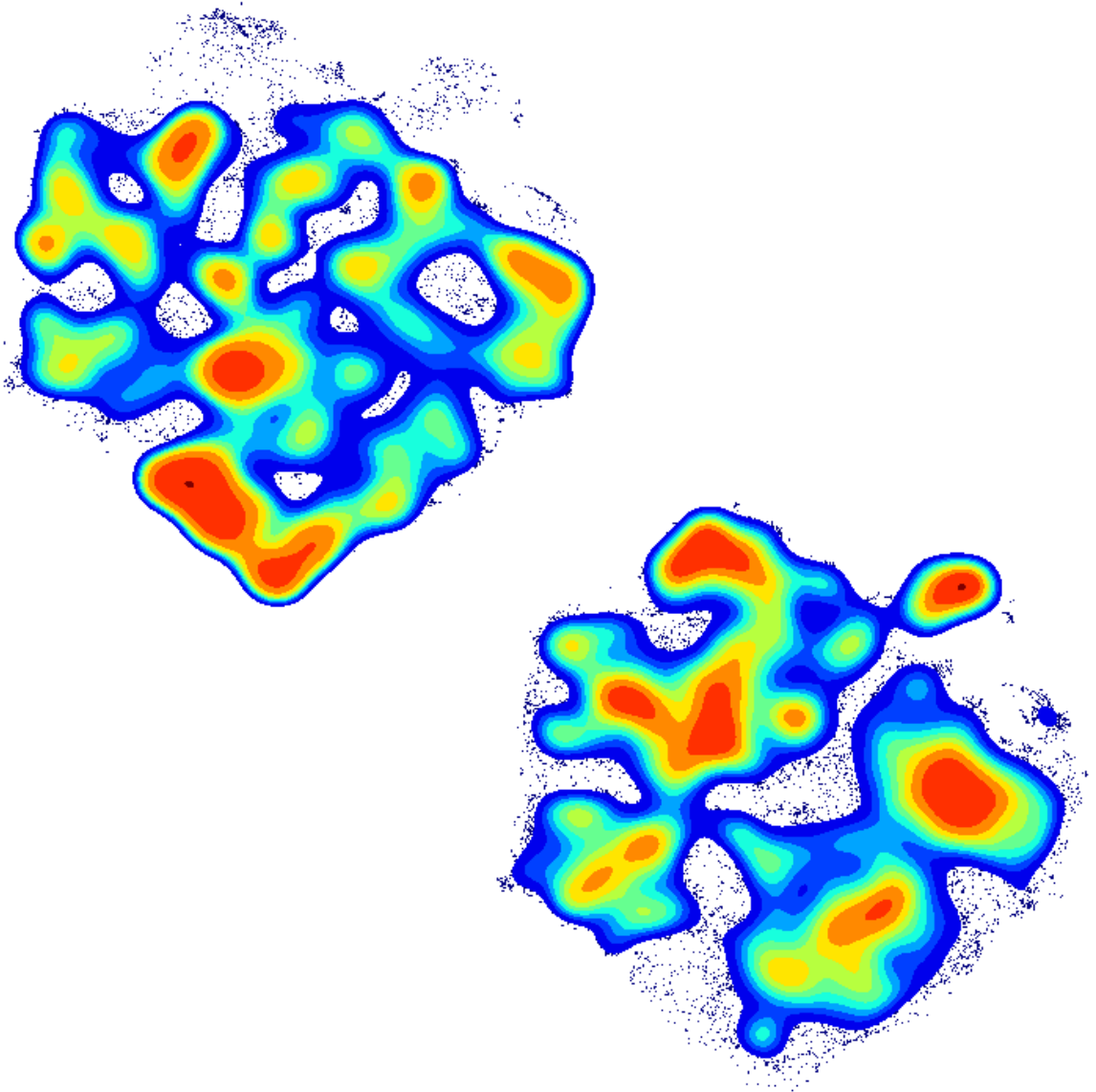


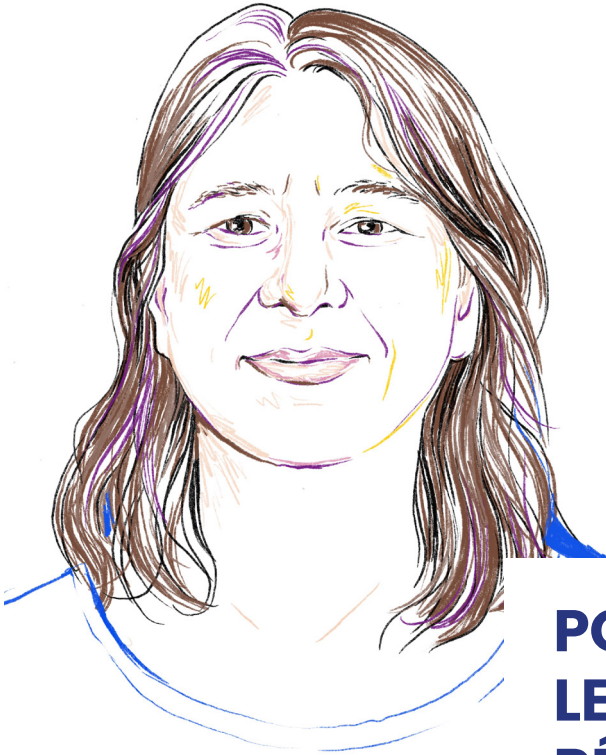
Publication

NK Cell Immaturity and NKp30 Expression Positively Correlate with Clinical Outcome in Multiple Myeloma Patients from the IFM2009 Clinical Trial.

European journal of immunology, février 2025.

« Les cellules NK circulent dans l'organisme et peuvent éliminer directement des cellules "dangereuses", comme celles infectées par un virus ou certaines cellules cancéreuses. »





POUR COMPRENDRE LE CANCER, RÉPARONS L'ADN !

Gaëlle LEGUBE
Centre de biologie Intégrative, Toulouse

Une intuition... puis le déclic !

L'ADN est en permanence agressé : rayonnements, substances chimiques, erreurs lors de la réplication... Parmi toutes les conséquences de ces atteintes, les plus dangereuses sont les cassures double-brin, lorsque les deux brins de la molécule d'ADN sont rompus. Si ces cassures sont mal réparées, elles peuvent conduire à des mutations ou des réarrangements chromosomiques, et favoriser l'apparition de cancers.

Pendant longtemps, les scientifiques ont étudié ces mécanismes de réparation comme s'ils se déroulaient sur un ADN « nu ». Or, dans la cellule, l'ADN est en réalité enroulé autour de protéines et compacté sous forme de chromatine. C'est précisément cet environnement que Gaëlle Legube explore. Elle est reconnue pour avoir profondément renouvelé notre compréhension de la réparation de l'ADN, notamment en montrant que ce processus est intimement lié à l'organisation de l'ADN dans le noyau de la cellule.



Zoom sur...

Gaëlle Legube est responsable de l'équipe « Chromatine et réparation de l'ADN » dans l'unité de « biologie moléculaire cellulaire et du développement ».

Son équipe de recherche participe à plusieurs programmes internationaux qui visent à adopter une recherche multidisciplinaire, notamment dans le but de mieux comprendre l'origine de certains cancers pédiatriques du cerveau.



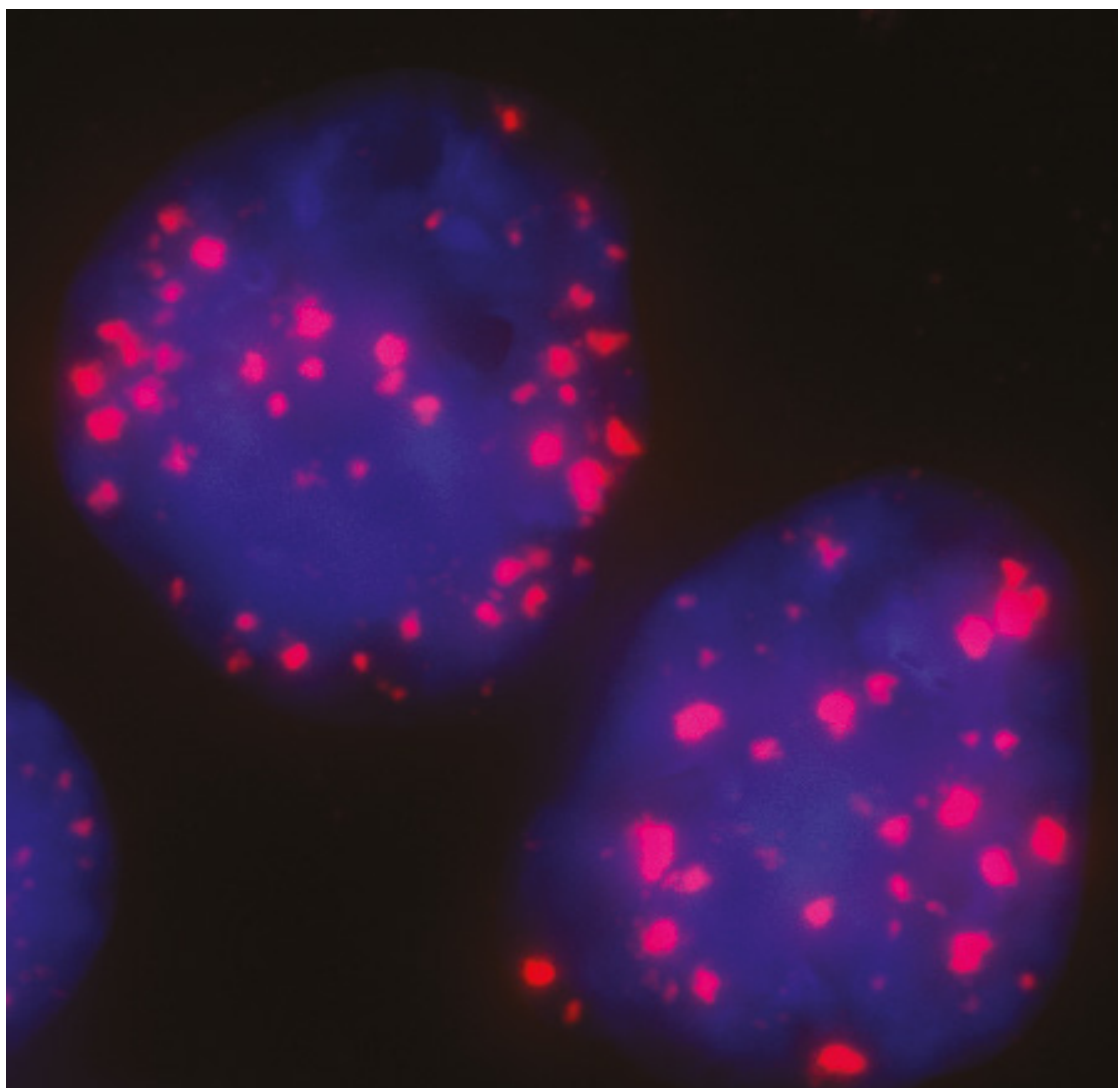
- 2025 • Grand Prix Oberling-Haguenau Fondation ARC
- 2024 • Prix Allianz, Fondation de l'Institut de France
- 2023 • Élu membre EMBO
- 2022 • Prix Raymond Rosen, Fondation pour la Recherche Médicale
- 2020 • Médaille d'argent du CNRS Grand Prix de l'association Robert Debré (orientation fondamentale)
- 2019 • Prix de Cancérologie de la Fondation Del Duca, Académie des sciences
Prix Coup d'Élan, Fondation Bettencourt Schueller
- 2012 • Médaille de bronze du CNRS

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Son équipe a développé des outils expérimentaux comme le modèle cellulaire, appelé DivA, qui permet d'induire, de façon contrôlée, de multiples cassures à des endroits connus du génome humain, afin d'observer comment la cellule réagit selon que l'ADN est plus ou moins compact. Grâce à cette technique, elle montre que toutes les cassures ne sont pas réparées de la même manière : dans les régions de l'ADN qui sont activement utilisées pour produire des protéines, la cellule favorise une réparation dite « fidèle », plus précise. Ailleurs, elle peut utiliser des mécanismes plus rapides, mais plus imprécis.

En mémoire du Professeur Charles OBERLING et du Docteur Françoise HAGUENAU, la Fondation Oberling-Haguenau sous l'égide de la Fondation ARC a été créée fin 2019 dans l'objectif de promouvoir activement la recherche sur le cancer notamment en récompensant chaque année, un chercheur et son équipe ayant apporté des avancées majeures dans la compréhension ou la prise en charge des cancers.

Ce Grand Prix récompense le porteur d'un « Programme labellisé Fondation ARC » ayant abouti à une production scientifique remarquable et permis des avancées significatives. Il est doté d'un montant total de 150 000 €.



« Les travaux de Gaëlle Legube participent à une vision plus moderne du génome, considéré non plus seulement comme une suite de bases, mais comme un objet complexe, mobile, organisé dans l'espace et le temps. »



Soutien de la Fondation ARC

150 000 €

reçus en 2025 pour le Grand Prix Oberling-Haguenu Fondation ARC

2 500 €

reçus en 2024 dans le cadre du soutien aux manifestations scientifiques

450 000 €

reçus en 2020 dans le cadre d'un « Programme Labellisé Fondation ARC »

50 000 €

reçus en 2010 pour un « Projet Fondation ARC »

50 000 €

reçus en 2008 pour un « Projet Fondation ARC »

40 800 €

reçus en 2005 dans le cadre de l'appel à projets « Post-doctorants en France »

Un autre résultat majeur de ses travaux concerne l'organisation en trois dimensions de l'ADN dans le noyau. Lorsqu'une cassure se produit, les chromosomes se réorganisent localement : certaines régions endommagées se rapprochent, formant de véritables « zones de réparation ». Cette organisation facilite l'activation des systèmes de secours de la cellule, mais elle peut aussi, dans certains cas, augmenter le risque d'erreurs et de translocations chromosomiques.

Enfin, ses recherches mettent en lumière le rôle inattendu des ARN, les molécules issues de la lecture de l'ADN, dans la réparation des cassures. Ces ARN peuvent s'associer transitoirement à l'ADN brisé, influencer les mécanismes de réparation et, s'ils sont mal contrôlés, contribuer à l'instabilité génétique.

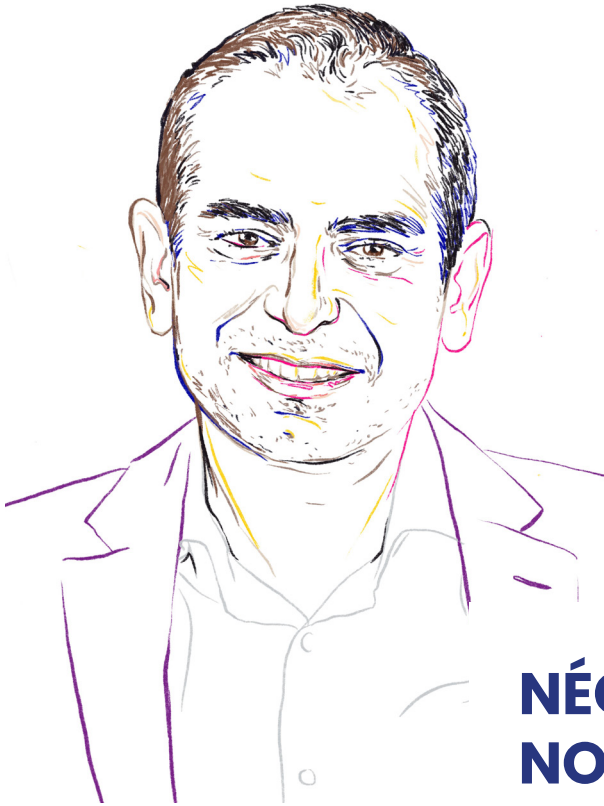
Les travaux de Gaëlle Legube occupent aujourd'hui une place centrale dans la recherche internationale sur la stabilité du génome. Ils ont profondément modifié la façon dont les biologistes pensent la réparation de l'ADN : non plus comme un simple mécanisme technique, mais comme un processus intégré, étroitement lié à l'architecture du noyau, à l'activité des gènes et à la dynamique des chromosomes.

Cap sur demain

Ses découvertes ont des implications directes pour la recherche sur le cancer. Radiothérapie et chimiothérapie reposent souvent sur l'induction de lésions de l'ADN dans les cellules tumorales.

Mieux comprendre comment les cellules réparent les lésions qu'elles subissent sur leur ADN permet d'imaginer de nouvelles stratégies thérapeutiques : soit pour empêcher les cellules cancéreuses de se réparer, soit pour protéger plus efficacement les cellules saines.

Les travaux de Gaëlle Legube participent à une vision plus moderne du génome, considéré non plus seulement comme une suite de lettres, mais comme un objet complexe, mobile, organisé dans l'espace et le temps.



NÉCROPTOSE : UNE NOUVELLE STRATÉGIE ANTI-CANCÉREUSE ?

Philippe BOUSSO
Institut Pasteur, Paris



Soutien de la Fondation ARC

360 000 €

reçus en 2023 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

150 000 €

reçus en 2021 pour le
Prix Oberling-Haguenu
de la Fondation ARC

Une intuition... puis le déclic !

Dans l'univers en constante évolution de l'immunoncologie, une approche novatrice attire de plus en plus l'attention : utiliser la mort cellulaire pour activer les défenses de l'organisme contre le cancer. Le Dr Philippe Bouso et son équipe s'intéressent aux cancers, particulièrement les lymphomes et les leucémies qui touchent les cellules immunitaires B. Ces cellules lorsqu'elles sont saines sont normalement responsables de la production d'anticorps, des protéines qui aident à neutraliser les agents pathogènes tels que les virus ou les bactéries. Dans certains cancers, comme les lymphomes ou les leucémies, ces cellules B deviennent malignes et se multiplient de manière incontrôlée.



L'équipe de Philippe Bousso démontre qu'en induisant une mort cellulaire particulière des cellules malignes, la nécroptose, il est possible de les transformer en puissants signaux d'alerte pour le système immunitaire. Contrairement à l'apoptose, une mort cellulaire fréquente, discrète et programmée, la nécroptose est plus « bruyante ». Elle libère des signaux puissants, dits signaux de danger, qui attirent l'attention du système immunitaire. Ces signaux activent d'autres cellules du système immunitaire, spécialisées dans la capture et la présentation des fragments de cellules mortes, qui vont ensuite permettre aux lymphocytes T de détecter et détruire plus efficacement les cellules tumorales.

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Lors de cette étude, les scientifiques utilisent des cellules B tumorales, qu'ils ont modifiés pour mourir par nécroptose via l'activation de RIPK3, un acteur essentiel pour ce type de mort cellulaire. Une fois cette activation déclenchée, les cellules cancéreuses entrent dans un processus de mort qui libère des signaux inflammatoires puissants. L'objectif est d'évaluer si cette mort cellulaire qui est particulièrement immunogène peut attirer et stimuler d'autres acteurs clés de la réponse immunitaire anti-cancer. Les résultats obtenus par microscopie en temps réel, décrivent un phénomène remarquable : les cellules B cancéreuses qui meurent par nécroptose sont éliminées par les macrophages en quelques minutes. L'inflammation associée à ce type de mort cellulaire permet par la suite la mise en place d'une réponse immunitaire anti-cancéreuse efficace.

Cependant chez les patients, les cellules B malignes ne meurent pas naturellement par nécroptose. Les chercheurs ont donc souhaité développer à l'aide de modèles

Zoom sur...

Philippe Bousso dirige l'unité « Dynamiques des réponses immunes » et occupe le poste de directeur de recherche.

Immunologiste passionné, il consacre sa carrière à repousser les limites de notre compréhension du système immunitaire.

Aujourd'hui, son défi majeur consiste à percer les mécanismes des immunothérapies contre le cancer afin de les rendre plus efficaces et accessibles au plus grand nombre.

Pionnier en Europe dans l'observation en temps réel du système immunitaire, Philippe Bousso a ouvert des perspectives inédites pour visualiser ce qui se passe réellement au cœur des tissus vivants.

Philippe Bousso a un parcours scientifique exemplaire, marqué par des avancées majeures dans la compréhension des réponses immunitaires et par un engagement constant au service de la recherche biomédicale.



- 2026 • Membre de l'Académie des sciences
- 2024 • Grand Prix Scientifique, Fondation Simone et Cino Del Duca
- 2023 • Médaille de biologie humaine et sciences médicales, Académie des sciences
- 2021 • Prix Oberling-Haguenau de la Fondation ARC
- 2016 • Prix Robert Debré pour la recherche fondamentale
- 2015 • Prix annuel de l'Académie nationale de médecine

murins, une nouvelle approche thérapeutique leur permettant de reprogrammer la mort cellulaire des cellules cancéreuses vers la nécroptose. Les souris ayant reçu cette nouvelle tri-thérapie affichent un ralentissement significatif de la croissance de leurs tumeurs, et une proportion notable d'entre elles présente même une guérison complète. Les données immunologiques confirment que cette protection est maintenue dans le temps puisqu'elle s'accompagne de l'établissement d'une mémoire immunitaire capable de répondre rapidement à une rechute de la croissance tumorale. Les chercheurs observent également une infiltration accrue de lymphocytes T au cœur des sites tumoraux, signe que la nécroptose permet à la tumeur d'être plus visible pour le système immunitaire. L'ensemble de ces observations converge vers une idée forte : la mort induite par nécroptose confère aux cellules malignes un pouvoir d'alerte capable de mobiliser durablement les défenses de l'organisme.

Cap sur demain

Cette découverte ouvre des perspectives nouvelles pour le développement de futures thérapies anti-cancer reposant sur la reprogrammation de la mort cellulaire. Philippe Bousso explique que « *cette nouvelle stratégie d'immunothérapie, testée avec succès dans des modèles précliniques, transforme les cellules tumorales en déclencheurs du système immunitaire, ouvrant ainsi une voie thérapeutique potentielle pour certains cancers, tels que les lymphomes ou les leucémies affectant les lymphocytes B. En modifiant la façon dont les cellules cancéreuses meurent, nous pouvons exploiter le soutien de notre système immunitaire pour lutter contre la tumeur* ».

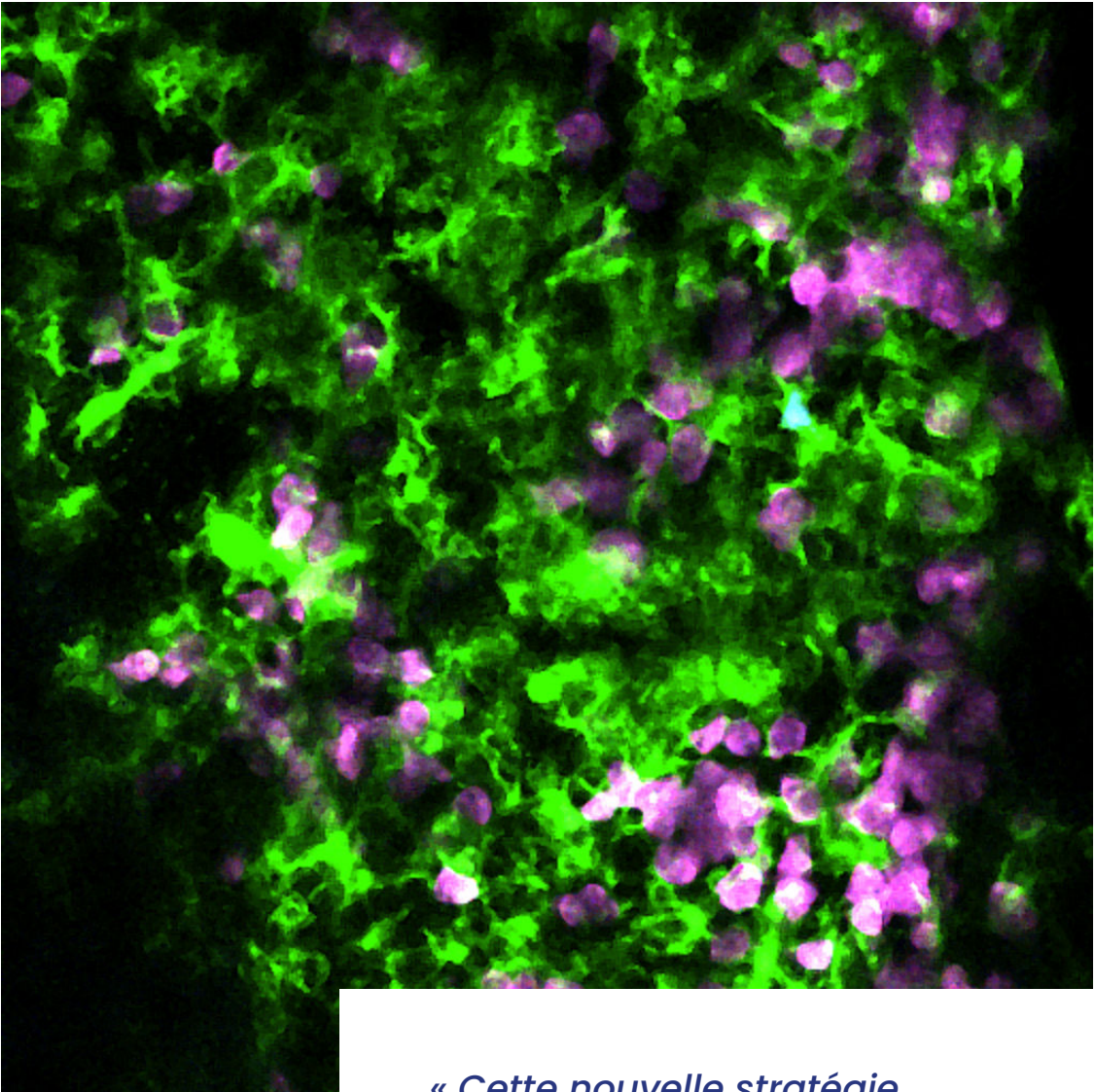
Cette avancée démontre que la mort cellulaire, longtemps vue comme un simple mécanisme biologique, peut devenir un levier thérapeutique puissant contre le cancer si l'on parvient à en maîtriser les règles.



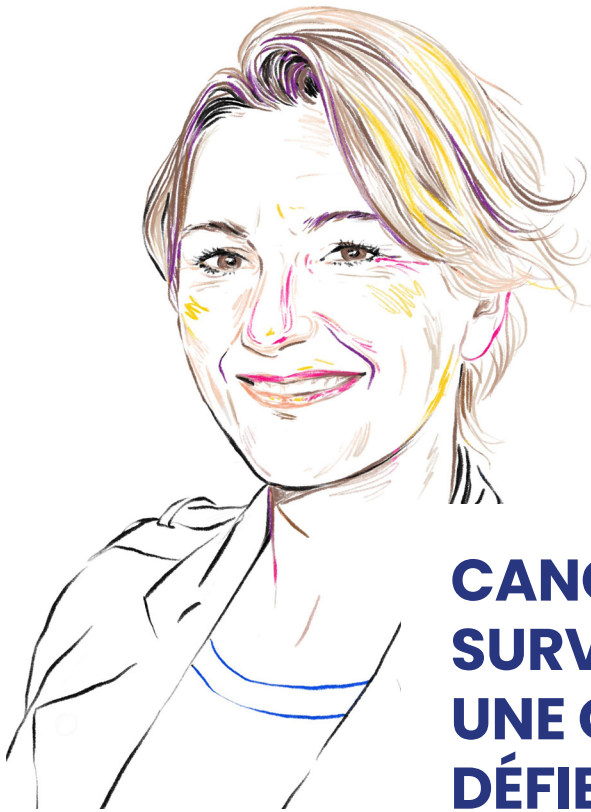
Publication

Reprogramming RIPK3-induced cell death in malignant B cells promotes immune-mediated tumor control

Science Advances, août 2025



« Cette nouvelle stratégie d'immunothérapie, testée avec succès dans des modèles précliniques, transforme les cellules tumorales en déclencheurs du système immunitaire, ouvrant ainsi une voie thérapeutique potentielle pour certains cancers, tels que les lymphomes ou les leucémies affectant les lymphocytes B ».



CANCER SOUS SURVEILLANCE : QUAND UNE GOUTTE DE SANG DÉFIE LE CANCER

Catherine ALIX-PANABIÈRES
Centre hospitalier universitaire de Montpellier



Une intuition... puis le déclic !

Imaginez qu'une simple prise de sang puisse révéler la présence d'un cancer avant même l'apparition de symptômes ou que les scanners ne le détectent... C'est le pari audacieux de la biopsie liquide, une technique qui révolutionne la détection et le suivi des cancers ! Fini le temps des biopsies lourdes et invasives : il suffirait d'une goutte de sang pour traquer les traces laissées par la tumeur ou ses métastases, comme les cellules tumorales circulantes (CTC) ou l'ADN tumoral circulant (ctDNA), mais aussi les biomarqueurs induits par la tumeur, tels que certaines

Soutien de la Fondation ARC

594 400 €

reçus en 2025 dans le cadre de
l'appel à projets « SIGN'IT »

888 750 €

reçus en 2023 dans le cadre de
l'appel à projets « PANCRÉAS »

329 958 €

reçus en 2018 dans le cadre de
l'appel à projets « TRANSCAN »



Zoom sur...

Catherine Alix-Panabières dirige le laboratoire « Cellules Circulantes Rares Humaines et Biopsie Liquide » au CHU de Montpellier, Faculté de Médecine de Montpellier. Elle est également professeure invitée à l'Université de Hambourg en Allemagne.

Elle est l'auteure de plus de 170 publications dans le domaine de la biopsie liquide. Elle est également co-inventeur de 3 brevets en partenariat avec le CHU et l'Université de Montpellier.

Elle est impliquée dans de nombreuses collaborations internationales notamment à travers de nombreux projets européens.



- 2023 • Berthe Péan, Antoine et Claude Béclère, Académie Nationale de Médecine
- 2022 • Prix Savchuk, Biennales Monégasque de Cancérologie
- 2017 • Award de l'article scientifique le plus cité de 2015, American Association
- 2012 • Prix Gallet et Breton, Académie Nationale de Médecine

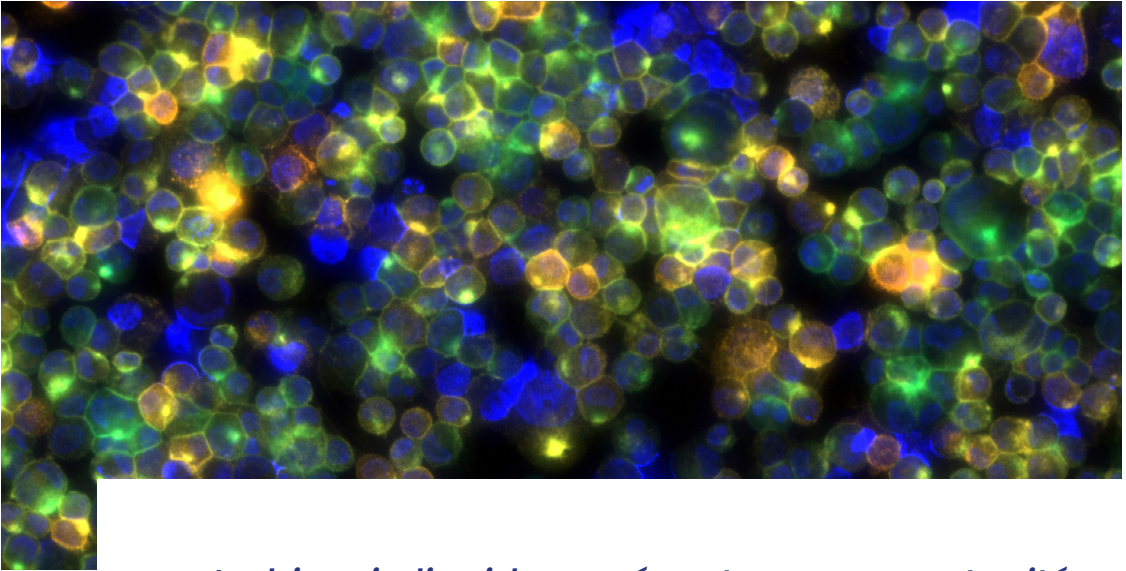
cellules du système immunitaire et les signaux qu'elles émettent.

Le cancer reste une des principales causes de mortalité dans le monde. Son diagnostic repose souvent sur des biopsies tissulaires complexes et parfois risquées... mais nécessaires pour s'assurer de choisir le traitement le plus adapté aux spécificités du cancer détecté. Jusqu'à présent, seules ces interventions étaient capables d'informer sur la nature et l'état du cancer en puisant l'information directement au cœur des tumeurs. De la même manière, le suivi de l'évolution d'un cancer (réponse au traitement, progression, rechute...) était jusque-là limité à des marqueurs sanguins parfois peu spécifiques, ou à l'imagerie médicale.

C'est dans ce contexte qu'est née l'idée de biopsie liquide : détecter dans le sang les traces laissées par les tumeurs, sans scalpel ni anesthésie. Parmi les pionniers du domaine, on retrouve la chercheuse française Catherine Alix-Panabières, figure emblématique de cette révolution médicale.

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Dans une récente publication scientifique, la professeure Catherine Alix-Panabières et son collègue allemand Klaus Pantel, tous deux à l'origine du concept de « biopsie liquide » en 2010, dressent un panorama complet des avancées spectaculaires de ce domaine.



« La biopsie liquide représente une opportunité unique d'optimiser le dépistage précoce, le suivi en temps réel de l'efficacité des traitements et la détection des mécanismes de résistance. »

Le principe est simple : analyser, dans un échantillon de sang, les composants libérés par les tumeurs, comme les CTC ou le ctDNA. Cette simple prise de sang fournit une mine d'informations permettant de détecter un cancer ou de suivre son évolution, sans recourir à une chirurgie invasive.

La biopsie liquide offre ainsi une vision plus précise, globale et dynamique de la maladie. Contrairement à la biopsie classique, qui ne reflète qu'un échantillon local et ponctuel, le sang transporte des informations provenant de différentes zones de la tumeur ou de ses métastases, permettant de mieux comprendre l'hétérogénéité du cancer et son évolution dans le temps.

Les chercheurs détaillent les méthodes disponibles pour capturer et analyser ces biomarqueurs. Pour les CTC, on commence par isoler les cellules tumorales perdues au milieu des milliards de cellules normales. Elles peuvent alors être analysées en détail : on y cherche des caractéristiques tumorales, des mutations révélatrices de sous-types cancéreux, des

signes de résistance aux traitements, voire le potentiel à former des métastases.

Pour le ctDNA, la méthodologie repose sur l'extraction de l'ADN présent dans le plasma sanguin. Des techniques de séquençage ultra-sensible permettent de détecter des mutations d'ADN très rares qui sont révélatrices de la présence de tumeur. Un exploit, et surtout une porte ouverte sur la possibilité de suivi en temps réel d'une tumeur, même si cette dernière n'est pas ou plus visible par des techniques d'imagerie.

Ces avancées méthodologiques ouvrent la voie à un large éventail d'applications concrètes. La biopsie liquide représente une opportunité unique d'optimiser le dépistage précoce, le suivi en temps réel de l'efficacité des traitements et la détection des mécanismes de résistance, grâce à l'analyse combinée de différents biomarqueurs circulants adaptés à chaque question clinique.

Dans le cadre du dépistage, la détection simultanée de plusieurs biomarqueurs circulants dérivés et/ou induits par la tumeur pourrait révéler la présence d'une tumeur bien avant l'apparition de symptômes ou sa visualisation à l'imagerie, permettant ainsi une intervention plus précoce et une meilleure chance de guérison.

Pour le suivi thérapeutique, la mesure régulière et combinée de certains biomarqueurs circulants permet d'évaluer en temps réel la réponse au traitement : une diminution générale des marqueurs indique souvent une bonne efficacité, tandis qu'une augmentation ou l'apparition de nouvelles altérations peut signaler une rechute imminente ou une adaptation tumorale.

Enfin, la détection précoce des résistances thérapeutiques devient possible grâce à l'analyse génétique du ctDNA et au suivi des modifications phénotypiques des CTC et d'autres biomarqueurs associés. Cette approche combinée permet d'identifier rapidement l'émergence de mutations et/ou l'absence d'une cible thérapeutique protéique responsables d'une perte d'efficacité du traitement, offrant aux médecins la possibilité d'ajuster la stratégie thérapeutique avant que la tumeur ne se manifeste cliniquement.

L'intégration de l'intelligence artificielle, et plus particulièrement du « machine learning », est un levier clé pour accéder à la NextGen Biopsie liquide : en combinant de nombreuses données issues de différents biomarqueurs circulants, ces algorithmes permettent de générer LA signature sanguine personnalisée la plus pertinente pour répondre précisément à LA question clinique posée.

Des travaux de recherche sont en cours pour valider ces approches intégrées de biopsie liquide sur ces trois volets, avec l'espoir d'une médecine toujours plus précise, personnalisée et proactive.

Cap sur demain

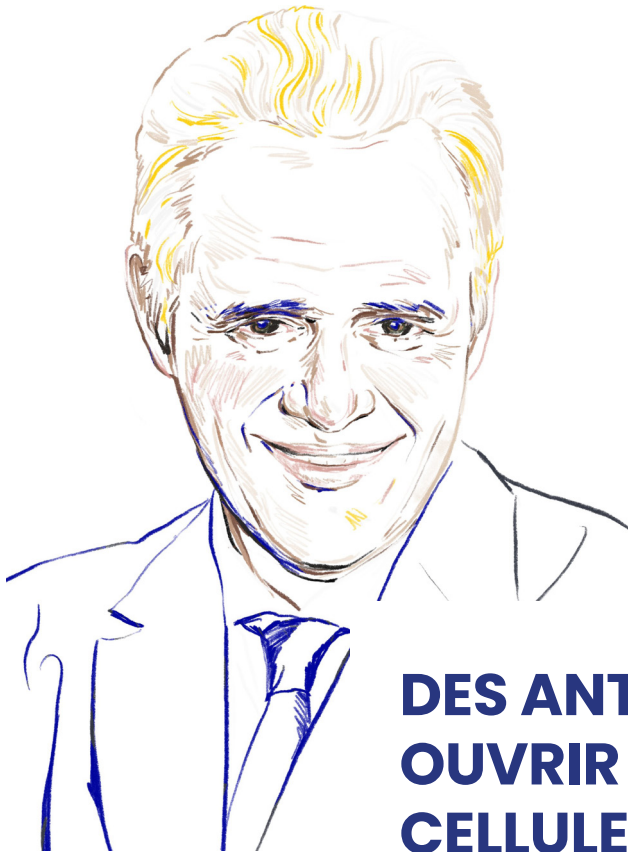
Bien sûr, tout n'est pas encore parfait. Détecter des quantités infimes de biomarqueurs dans le sang, surtout lorsque la tumeur est encore minuscule, reste un défi. Heureusement, des technologies de pointe et des innovations constantes permettent d'identifier ces marqueurs avec une précision et une sensibilité de plus en plus grande. Parallèlement, la standardisation des méthodes entre laboratoires est essentielle pour éviter les différences d'interprétation, d'où l'importance de la Société Européenne de Biopsie Liquide (ELBS), dans laquelle Catherine Alix-Panabières est fortement impliquée et très active. De plus, de larges études cliniques sont en cours pour confirmer l'utilité clinique de la biopsie liquide pour l'introduire en pratique clinique.

Mais une chose est sûre : la biopsie liquide n'est plus un simple gadget de laboratoire. Elle devient un outil phare de la médecine de demain. Suivre un cancer à la trace grâce à une simple prise de sang ? Ce n'est plus de la science-fiction, c'est déjà réalité. Demain, un seul tube de sang pourrait suffire à offrir une médecine véritablement personnalisée, à optimiser la prise en charge des patients et, surtout, à sauver des vies. Une preuve éclatante que la révolution médicale est en marche.



Publication

Advances in liquid biopsy: From exploration to practical application.
Cancer Cell, février 2025.



DES ANTICORPS 2.0 POUR OUVRIR LA VOIE AUX CELLULES « TUEUSES »

Jean-Philippe GIRARD
Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Toulouse



Une intuition... puis le déclic !

Depuis une dizaine d'année, l'immunothérapie révolutionne la lutte contre le cancer. Elle repose sur l'utilisation d'anticorps capables de bloquer certaines molécules présentes à la surface des cellules immunitaires ou des cellules cancéreuses. Ces molécules, telles que PD-1 ou CTLA-4, freinent l'action des lymphocytes T, les cellules du système immunitaire chargées de repérer et d'éliminer les cellules cancéreuses. En levant ces freins, l'immunothérapie permet à ces cellules tueuses d'entrer en action contre la tumeur. Ce traitement permet des guérisons spectaculaires chez beaucoup de patients, mais malheureusement, il ne fonctionne pas chez tous. Dans certains cas, les lymphocytes T peinent à pénétrer dans la tumeur :

Soutien de la Fondation ARC

150 000 €

reçus en 2023 dans le cadre du
Grand Prix Oberling-Haguenau

420 000 €

reçus en 2018 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

300 000 €

reçus en 2015 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

on parle alors de « tumeur froide », moins sensible à l'attaque du système immunitaire. En effet, les lymphocytes T doivent accéder à l'intérieur de la tumeur pour être vraiment efficaces.

Comment expliquer cette différence d'accessibilité des tumeurs ? Des chercheurs pointent du doigt les vaisseaux sanguins autour de celles-ci : mal formés et peu accueillants pour les cellules immunitaires, ils limitent l'accès des lymphocytes à la tumeur. Pourtant, dans certaines zones du corps, comme les ganglions lymphatiques, des vaisseaux spéciaux appelés HEV (*High Endothelial Venules*) servent de portes d'entrée naturelles pour les lymphocytes.

Partant de ce constat, des scientifiques, dont le Dr Jean-Philippe Girard, se posent une question pleine d'espoir : et si l'on pouvait créer ces « portes d'entrée » pour permettre aux lymphocytes T d'accéder directement au cœur des tumeurs ?

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Jean-Philippe Girard et son équipe s'intéressent à l'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4 déjà utilisé en soins courants, mais qui n'influence pas les vaisseaux sanguins pour permettre aux lymphocytes d'infiltrer la tumeur. Les chercheurs décident alors de « booster » cet anticorps, en modifiant non pas la partie qui reconnaît la cible, le CTLA-4, mais sa région « Fc », la queue de l'anticorps qui interagit avec les composants du système immunitaire. En la renforçant, ils observent, dans un modèle de souris, que ces anticorps déclenchent la formation de vaisseaux spécialisés TA-HEV (*Tumor-Associated High Endothelial Venules*), capables de faciliter l'arrivée des lymphocytes T au cœur



Zoom sur...

Jean-Philippe Girard est responsable de l'équipe « Biologie Vasculaire : cellules endothéliales dans l'immunité, l'inflammation et le Cancer ».

Il est l'auteur de plus de 100 publications dont 60 articles en premier ou dernier auteur dans de grandes revues scientifiques prestigieuses.

Jean-Philippe Girard est régulièrement listé parmi les 1 % des chercheurs les plus cités au monde selon le classement Clarivate*.



- 2025 • Grand Prix de la Recherche, Fondation Toulouse Cancer Santé
- 2023 • Grand Prix Oberling-Haguenu, Fondation ARC
- 2018 • Prix Jean Valade, Fondation de France
- 2016 • Prix Jean-Paul Binet, Fondation pour la Recherche Médicale
- 2013 • Prix de Cancérologie Gallet et Breton, Académie de Médecine
- 2013 • Médaille d'Argent du CNRS
- 2012 • Grand Prix de Cancérologie René Turpin, Académie des Sciences

*classement international qui met en lumière les chercheurs ayant une influence significative dans leur domaine de recherche au cours de la dernière décennie.

de la tumeur, et de rendre celle-ci plus sensible à l'immunothérapie. L'espoir devient un peu plus concret...

Pour confirmer ce résultat prometteur, les scientifiques utilisent alors des souris « humanisées », qui sont génétiquement modifiées pour reproduire certaines caractéristiques humaines. Ils comparent la capacité à créer des TA-HEV de différentes versions d'anticorps anti-CTLA-4 : une forme classique, une forme sans activité du fragment Fc et la forme optimisée. Ils mesurent ensuite la densité des TA-HEV, l'infiltration des lymphocytes T, et la croissance tumorale. Les résultats espérés se confirment : les anticorps optimisés entraînent l'augmentation du nombre des TA-HEV, permettant une infiltration accrue des lymphocytes dans la tumeur.

Forts de ces premiers résultats, ils montrent ensuite que la combinaison de ces anticorps optimisés avec une immunothérapie anti-PD-1 permet de sensibiliser des tumeurs auparavant résistantes, entraînant une réduction marquée de la croissance tumorale et une amélioration de la survie des souris.

Ces résultats montrent que l'optimisation du fragment Fc des anticorps anti-CTLA-4 peut transformer le micro-environnement tumoral, en ouvrant « des portes d'entrée » aux lymphocytes, et ainsi renforcer l'efficacité des immunothérapies dans les cancers réfractaires.

Cap sur demain

Que nous dit cette découverte ? Qu'un nouveau chapitre s'ouvre dans la recherche contre le cancer.

Ces anticorps « optimisés » pourraient rendre accessibles aux cellules immunitaires les tumeurs dites « froides », qui jusqu'ici échappaient aux immunothérapies. Grâce aux « portes d'entrée » qui s'ouvrent alors, les cellules immunitaires atteignent le cœur de la tumeur, là où elles peuvent agir.

En les combinant aux traitements anti-PD-1 déjà disponibles, les chercheurs espèrent étendre les bénéfices de l'immunothérapie à des patients qui n'en bénéficient pas encore.

La prudence reste toutefois de mise : ces résultats proviennent d'études pré-cliniques. Les essais chez l'humain devront confirmer la sécurité du traitement, évaluer ses effets secondaires et vérifier que ces progrès se traduisent en réel avantage clinique.

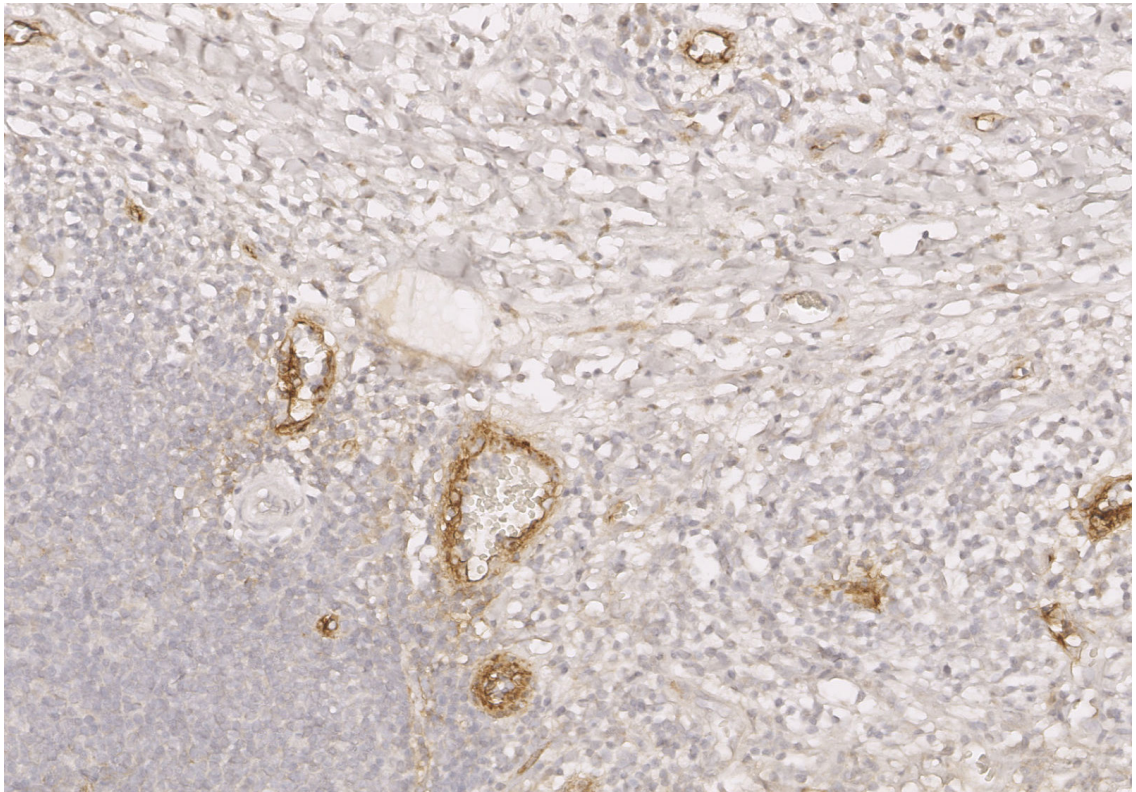
Mais une perspective se dessine : l'immunothérapie de demain ne se contentera plus de libérer les freins des lymphocytes T, elle leur permettra aussi d'accéder jusqu'au cœur des tumeurs, là où ils sont le plus efficaces.



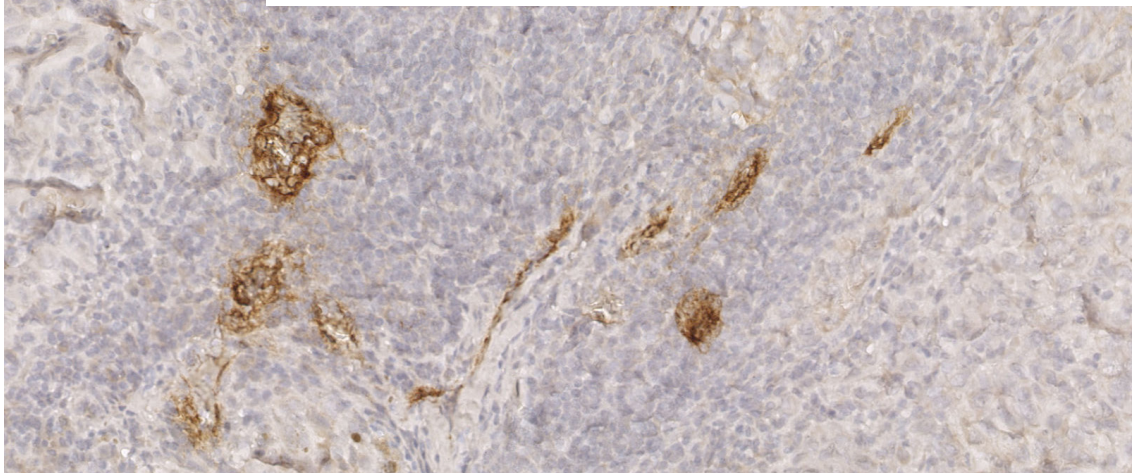
Publication

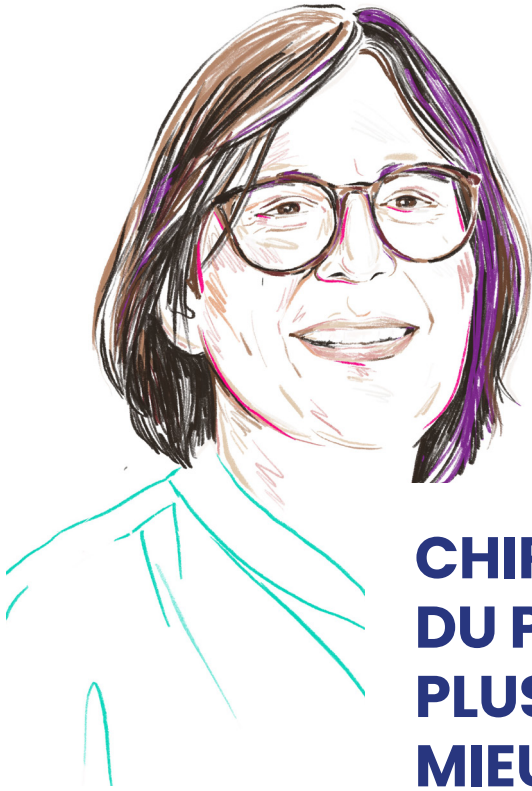
Fc-optimized anti-CTLA-4 antibodies increase tumor-associated high endothelial venules and sensitize refractory tumors to PD-1 blockade.

Cell Reports Medicine, juin 2025.



« Ces anticorps "optimisés" pourraient rendre accessibles aux cellules immunitaires les tumeurs dites "froides", qui jusqu'ici échappaient aux immunothérapies. »





CHIRURGIE DU CANCER DU POUMON EN FRANCE : PLUS ON OPÈRE, MIEUX ÇA SE PASSE

Catherine QUANTIN
Centre hospitalier universitaire, Dijon



Soutien de la Fondation ARC

427 874 €
reçus en 2023 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

50 000 €
reçus en 2020 dans le cadre
de l'appel à projets « Cancer &
COVID-19 »

Une intuition... puis le déclic !

Chaque année, plus de 50 000 français découvrent qu'ils ont un cancer du poumon, une maladie redoutable au pronostic qui reste sombre. Face à cet adversaire, la chirurgie est l'une des armes les plus efficaces : retirer la tumeur rapidement et avec précision ouvre une voie vers la guérison. Les chirurgiens procèdent à l'ablation du ou des lobes atteints (lobectomie, bilobectomie) ou de la totalité du poumon (pneumectomie). Il est parfois nécessaire d'intervenir également sur des structures voisines (ablation d'une côte, d'un gros vaisseau sanguin par exemple). La chirurgie peut aussi être « mini-invasive » : à travers de petites incisions, le chirurgien introduit une caméra



et des outils miniaturisés qui permettent de visualiser la tumeur et de réaliser l'opération en limitant l'impact sur tous les tissus environnants.

Mais du côté du patient, une question se pose très rapidement : dans quel hôpital se faire opérer ? Et d'ailleurs, tous les hôpitaux se valent-ils sur ce sujet ? Le succès de l'intervention ne dépend-il pas uniquement du talent du chirurgien ?

Le professeur Alain Bernard, chirurgien thoracique, et la chercheuse Catherine Quantin se sont penchés sur cette question, et leur verdict est sans équivoque : tous les hôpitaux ne se valent pas quand il s'agit d'effectuer ce type d'opération. Son étude nationale, qui a analysé la prise en charge de plus de 64 000 patients opérés entre 2019 et 2023, le confirme et les résultats sont... révélateurs !

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Pour mener cette étude, la professeure Quantin et son équipe utilisent la base nationale PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), qui recense toutes les hospitalisations en France. Leur objectif est d'avoir une vue d'ensemble de toutes interventions réalisées sur le territoire. Ils incluent dans leur analyse tous les patients ayant subi une résection pulmonaire pour un cancer du poumon entre 2019 et 2023, ce qui représente un total de 64 304 personnes. Ils recensent parmi l'ensemble de ces cas les complications sévères après l'opération et le nombre de décès dans le mois suivant l'intervention.

Pour comparer les hôpitaux entre eux, les chercheurs calculent alors des taux de

Zoom sur...

Catherine Quantin est médecin épidémiologiste, professeur des universités et praticien hospitalier. Elle dirige le service de « Biostatistiques et Information Médicale » du CHU de Dijon Bourgogne et est membre de l'équipe « Biostatistique en grande dimension » du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP).

Catherine Quantin est l'auteure principale de 629 publications internationales, dans de nombreux domaines de la Santé Publique.

Elle est auteure d'un brevet national et international sur le logiciel ANONYMAT sur le développement de nouvelles méthodes de pseudonymisation.



2013 • Remise de l'ordre national des Palmes Académiques par le Président de l'Université de Bourgogne



« Les chercheurs recommandent de concentrer les opérations complexes dans les hôpitaux les plus expérimentés et de recueillir davantage de données cliniques sur le patient. »

complications et observent que ces résultats varient selon le nombre d'opérations réalisées chaque année dans chaque établissement. Les modèles statistiques qu'ils utilisent tiennent compte de l'âge, du sexe et d'autres caractéristiques des patients, afin que la comparaison soit la plus juste possible. Enfin, ils simulent ce qui se serait passé si tous les hôpitaux avaient atteint un seuil minimal d'activité, qu'ils définissent eux-mêmes par l'analyse des données, et qu'ils fixent à 100 interventions annuelles, pour estimer combien de complications graves auraient pu être évitées.

L'étude montre que près d'un patient sur trois a rencontré des complications sévères après son opération du poumon dans le cadre d'une prise en charge de cancer. Ils observent que ce résultat est lié, non pas à l'expérience du chirurgien, mais plutôt au volume d'activité de l'hôpital. Effectivement, l'étude montre que les établissements qui réalisent moins de 100 interventions de ce type par an présentent des taux de complications plus élevés, tandis que ceux qui réalisent entre 101 et 250 opérations annuelles voient leurs résultats nettement s'améliorer. Les hôpitaux très actifs, avec plus de 250 interventions annuelles, affichent les meilleures performances. Selon les chercheurs, si tous les hôpitaux avaient atteint le seuil de 100 interventions par an, près de 500 complications graves auraient pu être évitées sur la période étudiée.

Cela s'explique par le fait que les hôpitaux à fort volume d'activité accumulent de l'expérience, améliorent la coordination de leurs équipes et maîtrisent mieux les interventions complexes. L'étude souligne ainsi que l'expérience et l'organisation de l'établissement jouent un rôle crucial dans la sécurité et la qualité des soins.

Cap sur demain

Pour améliorer les résultats et réduire les inégalités, les chercheurs recommandent de concentrer les opérations complexes dans les hôpitaux les plus expérimentés, de recueillir davantage de données cliniques sur le patient, comme le stade de la tumeur et son état général, et de développer des techniques chirurgicales moins invasives, comme la chirurgie vidéo-assistée ou robotisée permettant de limiter les cicatrices et d'accélérer la récupération. Optimiser la formation et la coordination des équipes est également essentiel pour que chaque membre connaisse parfaitement son rôle et que l'opération se déroule dans les meilleures conditions possibles.

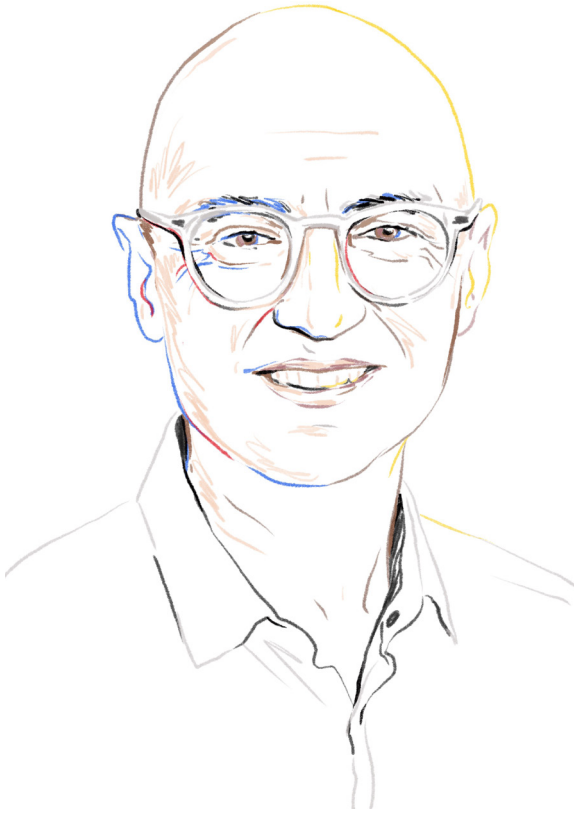
Pour garantir plus de sécurité et de meilleures chances de guérison aux patients, l'expérience des hôpitaux est donc centrale. Pour les autorités sanitaires, cela implique de repenser l'organisation des services et de concentrer les interventions là où elles sont le mieux maîtrisées. Un challenge d'envergure pour notre système de soins !



Publication

Evaluation of the Quality of Results of Lung Cancer Surgery in France Using the PMSI National Database.

Cancers, février 2025.



C'EST DANS LES PLIS DU GÉNOME QUE L'IDENTITÉ SE CONSTRUIT

Giacomo CAVALLI
Institut de Génétique Humaine, Montpellier



Soutien de la Fondation ARC

100 000 €

reçus en 2024 pour le Prix
« Fondation ARC Léopold Griffuel »

400 000 €

remportés en 2013 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

10 000 €

obtenus en 2013 dans le cadre du
Prix « Équipe à l'honneur »

Une intuition... puis le déclic !

Pourquoi une cellule de peau ne devient-elle jamais un neurone alors qu'elle possède exactement le même ADN ? Depuis des années, cette question intrigue les biologistes. Une partie de la réponse réside dans la manière dont le génome se replie dans l'espace. Son organisation en trois dimensions a une influence directe sur quels gènes sont activés et quels gènes sont éteints. Le génome ne fonctionne donc pas seulement comme une séquence de « lettres » : sa forme devient une dimension supplémentaire du langage qui façonne l'identité de chaque cellule.

Giacomo Cavalli, figure majeure de l'épigénétique, a largement contribué à révéler ce rôle fondamental

de la structure du génome. Ses travaux montrent que l'expression des gènes dépend aussi, au-delà de leur séquence propre, de facteurs « épigénétiques ». L'épigénétique met en oeuvre des mécanismes qui modulent l'accès à l'ADN et influencent par là-même le comportement des cellules, y compris dans certaines maladies telles que le cancer.



Zoom sur...

Giacomo Cavalli, directeur de recherche, est responsable de 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.

Auteur de nombreux articles dans des journaux internationaux et récompensé par plusieurs prix prestigieux, il incarne une carrière où curiosité scientifique et engagement pour la santé humaine se rejoignent.



2024 • Prix Fondation ARC Léopold Griffuel

2013 • Prix Équipe à l'honneur, Fondation ARC

2012 • Prix de la Fondation Allianz, Académie des Sciences

2011 • Médaille d'argent, CNRS

2008 • Grand Prix quadriennal Paul Doisteau Émile Blutet, Académie des Sciences-Institut de France

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Dans sa revue, le professeur Giacomo Cavalli dresse un panorama clair des avancées majeures en épigénétique.

Pour analyser l'architecture tridimensionnelle du génome, plusieurs méthodes de pointe ont été développées ces dernières années. La plus emblématique, l'Hi-C, permet de « figer » les contacts entre fragments d'ADN physiquement proches dans le noyau. Elle produit ensuite des cartes montrant quelles régions du génome se rencontrent régulièrement. D'autres techniques, comme le ChIA-PET ou l'HiChIP, ciblent plus spécifiquement des interactions associées à certaines protéines régulatrices. Enfin, l'ATAC-seq identifie les régions d'ADN qui sont « ouvertes », c'est-à-dire accessibles aux facteurs de transcription, des protéines qui activent ou répriment l'expression des gènes. Ensemble, ces approches offrent une véritable cartographie dynamique de la structure physique du génome.

Ces travaux ont permis de mettre en évidence les domaines d'association topologique, ou TADs (*Topologically Associating Domains*). Un TAD peut être imaginé comme un « quartier » du génome : à l'intérieur de ce quartier, les gènes interagissent plus souvent entre eux qu'avec les régions voisines. Ces domaines sont relativement stables, même si leurs frontières peuvent se réorganiser lors de changements majeurs dans l'état de la cellule.

D'autres éléments structurants ont également été identifiés. L'ADN forme notamment des boucles grâce à deux acteurs clés : la cohésine, un complexe protéique qui agit comme un anneau maintenant ensemble différentes régions d'ADN, et la

CTCF, une protéine jouant le rôle de point d'ancrage qui délimite où ces boucles peuvent se former.

Ces boucles rapprochent parfois un gène d'un *enhancer*, une courte séquence d'ADN capable d'amplifier l'activation d'un gène, même si cet *enhancer* se trouve très loin sur la séquence linéaire. De telles interactions confèrent au noyau une organisation en modules régulateurs très spécifiques.

Le génome est également organisé en deux grands compartiments. Le compartiment A regroupe les régions actives, où l'ADN est plus ouvert et les gènes fréquemment exprimés. Le compartiment B, au contraire, correspond à des zones plus compactes et silencieuses, riches en hétérochromatine. Les transitions entre ces deux compartiments, notamment lors du développement ou lors de la reprogrammation cellulaire telle que celle qui peut être observée dans les cellules cancéreuses, constituent un mécanisme essentiel de régulation épigénétique.

Les études menées pendant la différenciation cellulaire montrent que les changements de forme du génome précèdent souvent les modifications d'expression des gènes. Autrement dit, le repliement de l'ADN semble préparer le terrain avant que la cellule n'active ou n'éteigne certains programmes génétiques.

Des marques épigénétiques, comme la méthylation de l'ADN ou les modifications d'histones, les protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, stabilisent ces structures et forment une véritable mémoire cellulaire. La structure 3D du génome et les signaux épigénétiques constituent ainsi un système intégré qui scelle durablement l'identité des cellules.

Cap sur demain


L'étude de cette architecture tridimensionnelle ouvre aujourd'hui des perspectives majeures. De nombreuses pathologies pourraient résulter non pas de mutations, mais d'erreurs d'organisation spatiale du génome. Manipuler la structure de la chromatine pourrait devenir un moyen de moduler de manière ciblée l'expression de certains gènes. Explorer ce paysage 3D représente ainsi un levier prometteur pour la cancérologie de précision et, plus largement, les biotechnologies de demain.



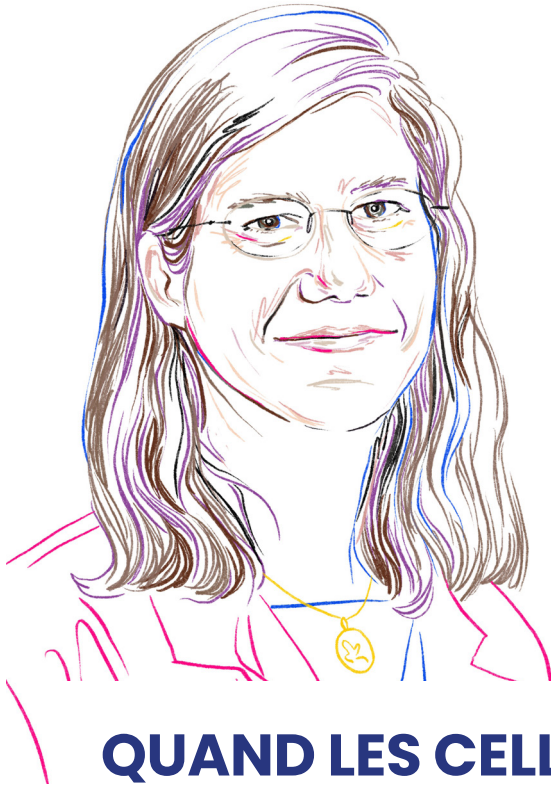
Publication

3D genome folding in epigenetic regulation and cellular memory.

Cell Biology, avril 2025.



*« Explorer ce paysage 3D
représente ainsi un levier
prometteur pour la cancérologie
de précision et, plus largement,
les biotechnologies de demain. »*



QUAND LES CELLULES CANCÉREUSES S'EMPOISONNENT TOUTES SEULES

Sophie POSTEL-VINAY
Gustave Roussy, Villejuif



Soutien de la Fondation ARC

449 477 €

reçus en 2023 dans le cadre d'un
« Programme Labellisé Fondation ARC »

442 387 €

reçus en 2022 dans le cadre de l'appel à
projets « Partner INCa CLIP² »

449 830 €

reçus en 2019 dans le cadre d'un
« Programme Labellisé Fondation ARC »

Une intuition... puis le déclic !

Et si une enzyme pouvait devenir une nouvelle cible contre les cancers liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* ? Ces gènes sont essentiels à la réparation des cassures de l'ADN, code génétique de la cellule. Lorsqu'ils sont mutés, cette réparation ne se fait pas correctement, conduisant à l'accumulation d'anomalies génétiques et la formation de tumeurs, notamment des formes agressives de cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas touchant de jeunes patient(e)s.



Des médicaments appelés inhibiteurs de PARP exploitent déjà cette vulnérabilité des cellules où *BRCA* est muté, en bloquant une voie alternative de réparation, et entraînant spécifiquement leur mort. Mais certaines tumeurs développent des résistances en restaurant partiellement la réparation ou en activant des voies de contournement. D'où une question cruciale : quels autres mécanismes pourraient être ciblés pour toujours parvenir à spécifiquement causer la mort des cellules cancéreuses, tout en épargnant les cellules saines où *BRCA* fonctionne correctement ?

C'est la question posée par l'équipe de Sophie Postel-Vinay à Gustave Roussy, qui s'est intéressée à ADAR1, une enzyme clé dans les modifications (aussi appelées « édition ») de l'ARN. Son équipe a découvert que l'inhibition d'ADAR1 déclenchait une réponse immunitaire incontrôlée, spécifiquement dans les cellules *BRCA*-mutées, qui aboutit à leur empoisonnement et cause la mort des cellules cancéreuses.

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

Leur attention s'est portée sur la molécule ADAR1 (pour *Adenosine Deaminase Acting on RNA*), une enzyme qui modifie certaines molécules d'ARN pour empêcher qu'elles ne soient reconnues comme étrangères par la cellule, donc dangereuses pour elle. En d'autres termes, ADAR1 agit comme un « frein modérateur » qui évite que la cellule déclenche de façon inadaptée une alarme immunitaire délétère. Les chercheurs ont voulu savoir si cette enzyme pouvait devenir essentielle pour la survie des cellules tumorales mutées pour les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Zoom sur...

Sophie Postel-Vinay est médecin et chercheuse, spécialisée en oncologie médicale. Elle exerce dans le Département d'Innovation Thérapeutique et d'Essais Précoces de Gustave Roussy, à Villejuif, et elle dirige l'équipe de recherche « Vulnérabilités génétiques et épigénétiques des tumeurs solides et sarcomes » au sein de l'unité « Prédicteurs moléculaires et nouvelles cibles en oncologie » (Inserm - Gustave Roussy - Université Paris-Saclay).

Elle collabore également avec différentes équipes européennes (Royaume-Uni, Allemagne).

Sophie Postel-Vinay est l'auteure de plus de 110 publications scientifiques et co-inventrice d'un brevet lié à l'utilisation d'ADAR1 comme biomarqueur thérapeutique.



- 2023 • Prix Raymond Rosen, Fondation pour la Recherche Médicale
- 2023 • Chevalier de l'Ordre National du Mérite, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
- 2019 • Prix Irène Joliot-Curie, Académie des sciences
- 2019 • Prix Gallet et Breton, Académie nationale de médecine
- 2018 • Prix des Sœurs Lucie et Olga Fradiss, Fondation de France

À l'aide de techniques de criblage génétique à grande échelle, notamment des approches de type CRISPR-Cas9, l'équipe a testé l'effet de la suppression d'ADARI dans différentes lignées cellulaires de cancers porteurs de mutations *BRCA1/2*.

Les résultats ont montré que lorsque ADARI est absente ou défectueuse, les cellules *BRCA1/2* mutées ne survivent pas. Ce phénomène n'est pas observé dans les cellules saines ou dans celles possédant une fonction BRCA intacte. Cette spécificité de la dépendance à ADARI des cellules cancéreuses est importante, car elle signifie que bloquer ADARI pourrait causer uniquement la mort des cellules cancéreuses chez un patient, tout en épargnant les cellules saines et donc limitant les effets toxiques d'un médicament. Ce mécanisme illustre ce qu'on appelle une létalité synthétique : ni la mutation BRCA seule ni la perte d'ADARI seule ne sont fatales, mais les deux concomitamment le sont.

Les scientifiques ont ensuite cherché à comprendre le mécanisme en jeu. Sans ADARI, les cellules accumulent une certaine forme d'ARN qui déclenche un signal habituellement associé à la présence d'une infection de la cellule par un virus. Ce signal, appelé réponse interféron, est une réponse immunitaire de la cellule qui pense être infectée. Cette activation interne provoque un stress intense et une inflammation locale incontrôlée qui conduit à la mort cellulaire. Les chercheurs parlent d'un phénomène d'« *autocrine interferon poisoning* », une sorte d'auto-intoxication par la réponse immunitaire.

Pour confirmer ces observations, l'équipe a reproduit ces expériences sur plusieurs modèles, dont des cultures cellulaires humaines de cancers du sein, de l'ovaire et d'autres tumeurs présentant des mutations de *BRCA1/2*, et chez le poisson-zèbre. Elle a également observé que ADARI ou son activité étaient différents dans des séries de cancers du sein mutés pour *BRCA1* et dans des modèles de tumeurs devenues résistantes aux inhibiteurs de PARP, transplantées chez la souris.

Les résultats ont été convergents : l'inhibition d'ADARI a systématiquement conduit de manière sélective à la mort des cellules mutées pour les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. De plus, lorsque les chercheurs ont bloqué la voie de la réponse interféron, l'effet disparaissait et les cellules pouvaient survivre, confirmant le rôle central de cette réponse immunitaire interne dans le processus.

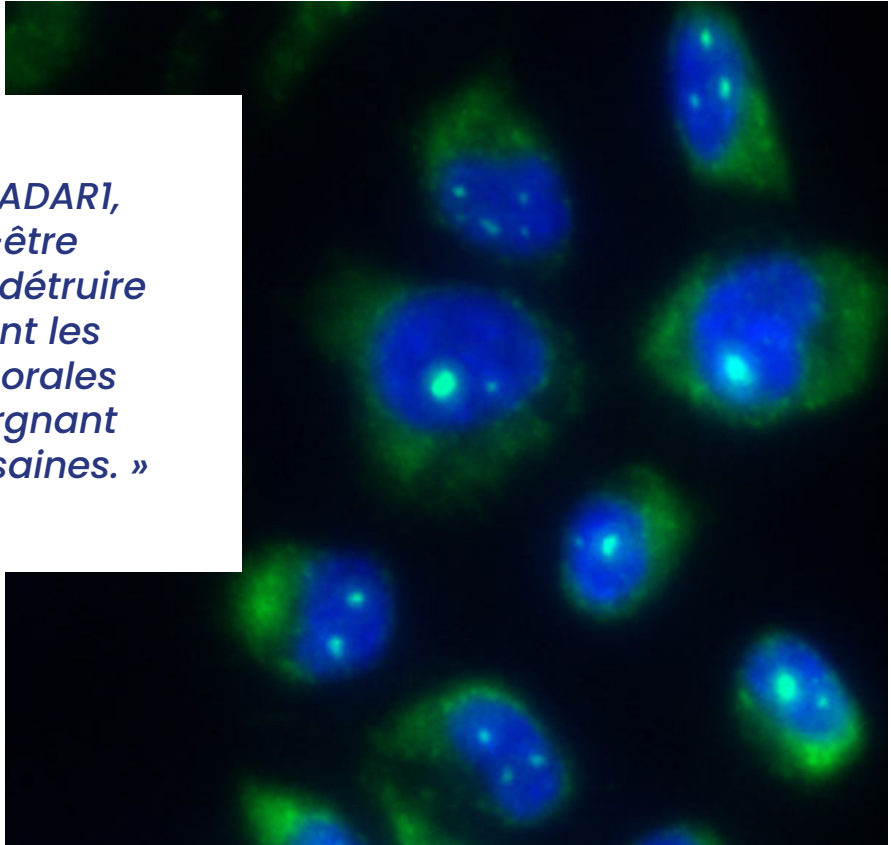


Publication

Autocrine interferon poisoning mediates ADARI-dependent synthetic lethality in BRCA1/2-mutant cancers.

Nature Communications, juillet 2025.

« En ciblant ADAR1, il sera peut-être possible de détruire sélectivement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. »



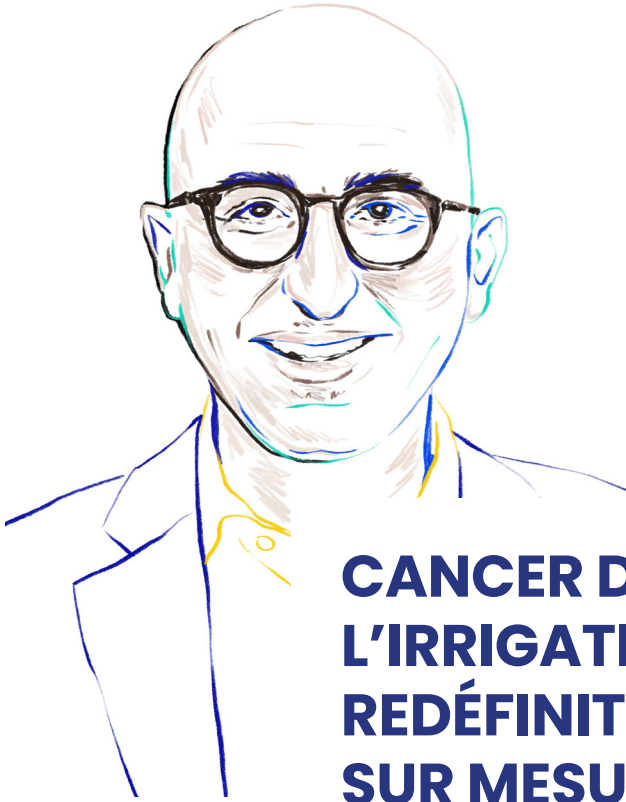
Cap sur demain

Cette découverte ouvre une nouvelle piste thérapeutique pour les cancers associés à des mutations de *BRCA1* et *BRCA2*. En ciblant ADAR1, il sera peut-être possible de détruire sélectivement les cellules tumorales tout en épargnant les cellules saines. Cette approche pourrait également contourner les résistances observées avec les traitements de référence actuels, puisque son mécanisme d'action est différent et complémentaire.

Les prochaines étapes consisteront à évaluer cette stratégie dans des études sur des modèles animaux, dès que les molécules en cours de développement seront disponibles, afin d'en mesurer la sécurité et l'efficacité avant d'envisager des essais chez l'homme.

Au-delà de BRCA, ces recherches illustrent une évolution majeure de la cancérologie : mieux comprendre les liens entre réparation de l'ADN, régulation de l'ARN et réponse immunitaire pour identifier de nouvelles vulnérabilités des tumeurs.

Une stratégie plus fine, intégrée et potentiellement plus efficace pour vaincre les cancers les plus résistants... qui exploite leur propre vulnérabilité jusqu'à l'empoisonnement cellulaire.



CANCER DU REIN : QUAND L'IRRIGATION DES TUMEURS REDÉFINIT LE TRAITEMENT SUR MESURE

Gabriel MALOUF
Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire,
Strasbourg



Soutien de la Fondation ARC

450 000 €

reçus en 2024 dans le cadre
d'un « Programme Labellisé
Fondation ARC »

442 782 €

reçus en 2018 dans le cadre de
l'appel à projets « SIGN'IT »

Une intuition... puis le déclic !

On les pensait plus agressives, plus coriaces, mais les tumeurs du rein métastatiques les plus vascularisées, pourraient bien se révéler être... les plus sensibles !

Aujourd'hui, deux grandes approches thérapeutiques coexistent pour traiter ces tumeurs : la combinaison de deux immunothérapies (IT/IT) et la combinaison d'une immunothérapie avec un traitement anti-angiogénique appelé « Inhibiteur de tyrosine kinase » (IT/TKI). Plusieurs études cliniques avaient montré que les patients présentant des tumeurs très vascularisées répondent bien au duo IT/TKI mais voilà que l'étude



Zoom sur...

Gabriel Malouf, médecin chercheur, dirige l'équipe « Oncologie Moléculaire et Translationnelle » du département « Génomique fonctionnelle et cancer » à l'IGBMC à Strasbourg.

Il est coordinateur national du réseau des cancers rares du rein « CARARE » labellisé par l'Institut National du Cancer.

Il a publié plus de 110 articles et ses travaux focalisent sur la compréhension des bases moléculaires des cancers du rein et la prédiction de la réponse à l'immunothérapie permettant de personnaliser le traitement des patients.



2025 • Prix de cancérologie, Fondation Del Cuca

2020 • Prix Guy Ourisson, Cercle Gutenberg

BIONIKK vient rebattre les cartes : elle révèle que ces mêmes tumeurs répondent en réalité encore mieux à la combinaison IT/IT avec un taux de réponse complète 5 fois plus élevé comparé à un traitement IT/TKI !

Ce paradoxe intrigue les chercheurs. Pourquoi une telle efficacité là où on ne l'attendait pas ? Et surtout : comment guider les oncologues dans le choix du bon traitement pour chaque patient ?

C'est en tout cas à ces questions que le professeur Gabriel Malouf et son équipe tentent de répondre. Et s'ils y parviennent, cela pourrait concrètement changer la façon de prendre en charge le carcinome rénal à cellules claires métastatique (ccRCC), le plus fréquent des cancers du rein à un stade avancé, connu justement pour sa forte angiogenèse c'est-à-dire sa capacité à créer de nouveaux vaisseaux sanguins.

La Fondation ARC, partenaire de l'innovation

C'est ici qu'interviennent les travaux de Gabriel Malouf, soutenus par la Fondation ARC. Son équipe a analysé l'expression des gènes à partir de biopsies tumorales issues de 49 patients traités par IT/IT dans l'étude BIONIKK, ce qui leur permet de les classer selon quatre sous-types moléculaires (ccRCC1 à ccRCC4).

Résultat marquant : les sous-types les plus angiogéniques (ccRCC1 et ccRCC2) sont ceux qui répondent le mieux à la combinaison IT/IT. Ils observent un taux de réponse objective de 70 % chez les patients présentant des tumeurs de ces sous-groupes contre 45 % chez les autres, des réponses complètes exclusivement chez ces patients et une survie sans progression plus longue.

Une question se pose alors : qu'est-ce qui explique cette sensibilité inattendue ? Les chercheurs avancent plusieurs hypothèses. Premièrement, les tumeurs très vascularisées pourraient être plus « accessibles », plus faciles à infiltrer par les cellules immunitaires puisque ces dernières ont plus de chance d'arriver au plus près de la tumeur grâce aux réseaux de vaisseaux sanguins. Autre hypothèse,

ce serait le microenvironnement inflammatoire qui environne les tumeurs angiogéniques qui attirerait davantage de cellules immunitaires prêtes à agir. Enfin, il est possible que l'angiogenèse elle-même active certains mécanismes immunitaires tumoraux qui rendraient la tumeur plus sensible à l'immunothérapie. Les travaux en cours de Gabriel Malouf tentent de préciser laquelle de ces trois hypothèses se rapproche le plus de la réalité.

Cap sur demain

Comme le souligne Gabriel Malouf « *L'arrivée des immunothérapies a changé la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, mais il est urgent de mieux prédire l'action des immunothérapies* » et ce type de résultats illustre parfaitement le tournant de la cancérologie moderne : adapter les traitements au profil biologique de chaque patient.

Des essais cliniques sont déjà en cours pour tester des combinaisons encore plus puissantes, en ajoutant, par exemple, un anti-angiogénique classique à ce cocktail d'immunothérapies.

L'objectif est clair : maximiser l'efficacité des traitements dès le départ, et offrir aux patients une stratégie adaptée et efficace. Mais pour cela, il faudra d'abord valider ces résultats sur de plus larges cohortes, et développer des tests simples pour identifier rapidement le profil angiogénique des tumeurs.

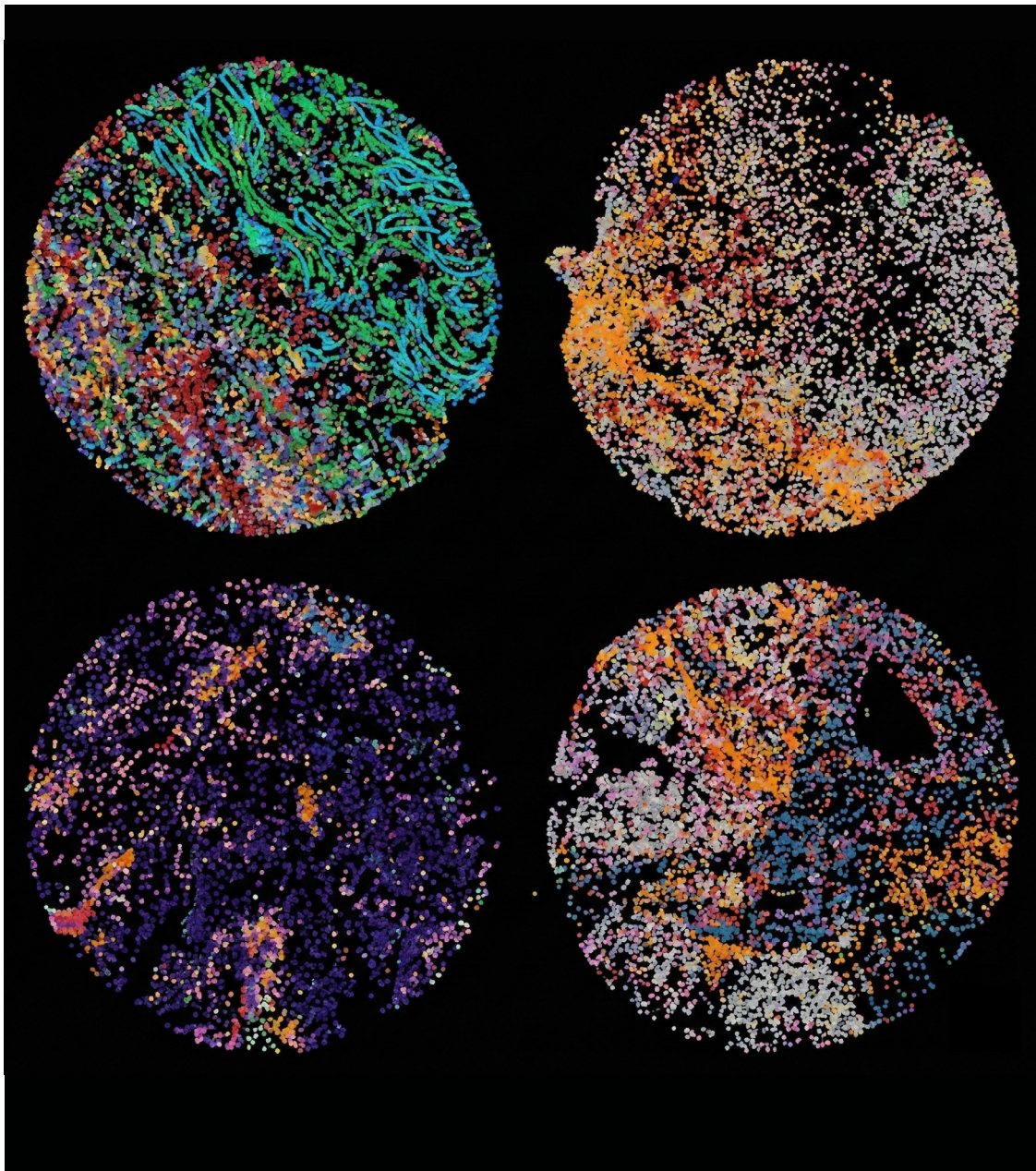
Une chose est sûre : une nouvelle voie s'ouvre dans le cancer du rein pour une oncologie de précision, vraiment taillée sur-mesure...



Publication

Enhanced efficacy of ipilimumab plus nivolumab in angiogenic subtypes of metastatic clear-cell renal cell carcinoma.

NPJ precision oncology, mai 2025.



« L'arrivée des immunothérapies a changé la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, mais il est urgent de mieux prédire l'action des immunothérapies. »

Crédits

Rédaction, comité éditorial et conception graphique

Fondation ARC

Images scientifiques

iStock et Droits réservés

Images fournies par les chercheurs

Illustrations portraits de chercheurs

Ségolène Derudder



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

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.

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 et testateurs aux chercheurs, pour les patients, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60 % des cancers. Nous avons la conviction que **nous finirons par remporter la victoire : vaincre le cancer.**