

Chaire de professeur junior

Établissement/organisme porteur : INSERM

Nom du chef d'établissement/d'organisme : Pr. G. Bloch

Site concerné : Institut de recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM U1194 C. Sardet)

Région académique : Occitanie

Établissements/organismes partenaires : Université de Montpellier (Président : Pr. P. Augé, VP Recherche : Pr. J Mercier) – Isite MUSE (Dir: Pr. F. Pierrot)

Unité de recherche : IRCM – U1194

Nom du projet : Etude de l'écosystème immunitaire des tumeurs cérébrales pour de nouvelles options thérapeutiques renforçant l'immunité anti-tumorale

Mots-clés : tumeurs cérébrales primaires ou métastatiques, immuno-oncologie, thérapies

Durée visée : 6 ans

Thématique scientifique : cancérologie, immunothérapie

Section (s) CNU/CoNRS/CSS correspondante (s) : CSS2

Stratégie d'établissement :

Comme partout en France, anticiper le renouvellement des équipes INSERM en place et de leurs cadres apparaît comme un objectif essentiel et urgent pour préserver l'avenir de l'institut, et ce tout particulièrement dans les cinq ans à venir qui verront de très nombreux départs en retraite déstabiliser l'ossature actuelle de la recherche française, notamment dans le domaine de la cancérologie. Afin d'identifier ces leaders de demain en cancérologie et préserver sa visibilité internationale dans ce domaine, l'INSERM doit amplifier rapidement et fortement tous ses leviers de recrutements de candidats à fort potentiel en coordination étroite avec les directions de ses Instituts de recherche et des universités à même de définir précisément les points critiques de cette vague de renouvellements à venir, site par site. Dans ce contexte, la mise en place d'une chaire INSERM au sein de l'IRCM (Institut sous co-tutelle de l'INSERM, Université de Montpellier et ICM/CLCC de Montpellier) nous apparaît comme un parfait exemple de cette stratégie d'anticipation et de renforcement du leadership du campus Montpelliérain dans le domaine de la cancérologie. Le / la Candidate devra présenter un excellent CV et développer un projet fondamental très innovant avec des perspectives cliniques claires dans le domaine de l'immunité anti-tumorale, notamment dans le contexte des tumeurs cérébrales, l'un des axes prioritaires que souhaite renforcer l'unité. Ce projet devra s'appuyer sur des collaborations cliniques et plateformes originales sur lesquels des moyens financiers importants ont été investis. Au-delà de l'unité, le projet du Candidat(e) devra renforcer l'expertise de l'INSERM et du site Montpelliérain dans le domaine prioritaire des immunothérapies anti-Cancer, tout particulièrement en abordant frontalement la partie immergée de cette thématique qui, au-delà de ses succès remarquables, comporte encore aujourd'hui de très nombreuses limitations et échecs thérapeutiques inexplicables. Le projet devra avoir l'ambition de

proposer des innovations thérapeutiques à même de surmonter ces échecs au profit des patients. Cette expertise est et continuera probablement à être une source importante de valorisations et de collaborations de l'établissement avec le monde industriel.

Enfin, un soutien de l'INSERM à ce projet convergera avec ceux apportés par l'ICM, le SIRIC Montpellier Cancer (ICM) et l'Université de Montpellier (via son I-Site Muse), une convergence de moyens qui confortera la co-tutelle réussie de l'IRCM et les liens de l'INSERM avec l'Université de Montpellier et l'ICM.

Stratégie du laboratoire d'accueil :

L'Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM U1194, www.ircm.fr/, INSERM Université de Montpellier, ICM) est localisé sur le Campus Hospitalier du CLCC de Montpellier (ICM) et accueille 240 chercheurs, enseignants-chercheurs, cliniciens (38 de l'ICM et des CHUs de Nîmes et Montpellier), techniciens et étudiants regroupés au sein de 15 équipes INSERM et 2 équipes "junior/émergentes". La mission de l'IRCM est d'assurer dans le domaine de la cancérologie des tumeurs solides un continuum depuis la recherche fondamentale, la recherche translationnelle et pré-clinique, jusqu'à la clinique. Les projets sont axés sur un thème central intitulé : "Recherche sur le cancer : Des concepts aux biomarqueurs et aux innovations en médecine de précision " et trois axes stratégiques prioritaires: 1/ Anticorps thérapeutiques & onco-immunologie ; 2/ Plasticité des cellules tumorales et microenvironnement: échappement aux traitements et vulnérabilités: 3/ Radiobiologie et radio-oncologie. Ces projets s'appuient sur des plateaux techniques de haut niveau dont certains sont originaux dans le paysage local ou national (CYTOF-Hyperion, Anticorps recombinants, analyse du métabolisme...).

Anticiper le renouvellement des équipes INSERM en place et de leurs cadres apparaît comme un objectif essentiel et urgent pour préserver l'avenir et la compétitivité de nos Instituts, et ce tout particulièrement dans les cinq ans à venir qui verront de très nombreux départs en retraite déstabiliser l'ossature actuelle de la recherche en cancérologie française. Afin d'identifier des leaders de demain dans ses trois axes stratégiques, l'IRCM a lancé depuis 2017 plusieurs appels d'offres internationaux visant à recruter et incuber des équipes junior/émergentes appelées à développer des recherches innovantes en étroite collaboration avec les départements cliniques de l'ICM et du CHU, et en s'appuyant sur les plateformes innovantes récemment mises en place (notamment CYTOF/Hyperion et mAb-Recombinants, fortement encouragée par une convergence de soutiens de la Région Occitanie, du SIRIC Montpellier Cancer, d'Inserm-Tranfert, de l'AVIESAN, du LabEx MabImprove et de l'I-Site MUSE).

Dans le cadre d'une chaire INSERM, l'IRCM souhaite recruter un leader de demain dans le domaine de l'écosystème immunitaire des tumeurs cérébrales (pédiatriques et / ou métastases). La chaire permettra de renforcer l'expertise de l'IRCM et du site de Montpellier dans le domaine des nouvelles options thérapeutiques renforçant l'immunité anti-tumorale. L'implantation à l'IRCM sera également soutenue par l'I-Site MUSE de l'Université de Montpellier, l'ICM et des fonds propres de l'IRCM. Les objectifs du projet devront aussi être en adéquation avec ceux du SIRIC Montpellier Cancer, du labEx MabImprove, du FHU EVOCAN de et de la KIM " Biomarkers & Therapy " de l'I-site MUSE.

Résumé du projet scientifique :

Les tumeurs cérébrales (primaires et métastatiques) sont traitées par des combinaisons associant chirurgie, irradiation crano-spinale et chimiothérapies. En dépit de ces approches multimodales agressives, beaucoup de patients restent incurables et les survivants souffrent souvent d'importants effets secondaires. Le développement de thérapies plus efficaces et moins toxiques est une priorité. Les immunothérapies ont émergé comme des approches efficaces dans le traitement du cancer, mais cette efficacité reste très variable d'un type de cancer à l'autre et n'auraient qu'une efficacité limitée sur les tumeurs cérébrales. Néanmoins, des travaux récents suggèrent que ces limitations à l'efficacité des immunothérapies pourraient être contournées. L'amélioration de ces traitements passe obligatoirement par une analyse approfondie de l'écosystème des tumeurs cérébrales, notamment sur les plans immunitaire et métabolique. Il est également important de mieux définir les conséquences des thérapies standards (radio- et chimio-thérapies) sur cet écosystème tumoral très particulier, afin d'identifier des nouvelles synergies de traitement ainsi que des biomarqueurs d'efficacité et de résistance aux immunothérapies dans les formes les plus agressives de ces tumeurs.

Le projet du/de la Candidat(e) devra aborder cette thématique qui est en adéquation avec les objectifs, expertises et thématiques prioritaires de l'IRCM, du SIRIC Montpellier Cancer, du LabEx MablImprove et de l'I-Site MUSE dans le domaine du micro-environnement tumoral et des immunothérapies. Il pourra s'appuyer sur des expertises scientifiques multidisciplinaires et des équipements de pointe disponibles au sein de l'IRCM (notamment sur les plateformes CYTOF-Hyperion et d'immunophénotypage, d'essai pré-cliniques, et de productions d'anticorps recombinants) et sur des bio-banques et services cliniques de haut niveau à l'ICM et au CHU de Montpellier.

Résumé du projet d'enseignement :

L'Université de Montpellier soutient l'implantation d'un projet scientifique dans le domaine de l'immunité anti-tumorale à l'IRCM via l'attribution d'un "starting grant" (chaire junior) de son I-Site MUSE. L'université de Montpellier (UM) propose dans le cadre de son Master Biologie-Santé, un parcours « Cancer Biology » en anglais suivi par des étudiants des facultés des Sciences, Pharmacie et de Médecine, offrant une formation étendue allant des bases de la biologie moléculaire du cancer aux nouvelles thérapies antitumorales. Ces dernières années, le micro-environnement des tumeurs solides est apparu comme un élément clé de leur progression et de la réponse aux traitements.

Le projet d'enseignement de la chaire INSERM devra aborder ce domaine de recherche en pleine mutation : 1/ Donner aux étudiants une vue d'ensemble des étapes du développement tumoral, des événements intrinsèques initiaux, en passant par l'adaptation et échappement aux contrôles de l'environnement (communications cellulaires, échappement immunitaire, adaptation métabolique, angiogenèse, notions de cellules souches cancéreuses, etc...), jusqu'aux métastases. 2/ Donner aux étudiants une formation complète sur les modèles pré-cliniques en cancérologie, des aspects techniques de leur développement jusqu'à leur utilisation pour identifier et valider des nouvelles cibles thérapeutiques, des biomarqueurs de résistance aux traitements, ou de nouvelles thérapies (avec des exemples comparant immunothérapies, thérapies ciblées, radiothérapies et chimiothérapies). En partie, ou en totalité, ces enseignements trouveront leur place au sein non seulement du Master "Cancer Biology" de l'UM mais aussi des formations à la recherche des facultés de Médecine et de Pharmacie, ou dans le cadre de la mise en place récente d'un DU de Recherche

translationalnelle en Oncologie de la Faculté de Médecine de Montpellier. Certains aspects techniques de ces enseignements, notamment sur les modèles pré-cliniques pourraient également trouver leur place au sein des formations IUT (Génie Biologique, IUT Montpellier-Sète).

Diffusion scientifique :

Le projet comportera plusieurs axes de recherche qui constitueront des sous-projets publiables indépendamment qui devraient aboutir à plusieurs publications dans des journaux de cancérologie à comité de lecture international, dont au moins une dans une revue à très fort facteur d'impact assorti d'une communication vers les associations de patients et /ou le grand public. Au-delà de l'utilisation de technologies de pointe, le projet devra également lever des verrous technologies par le développement de nouveaux outils. Ces outils conduiront à diverses collaborations sur le plan technique et méthodologique, ainsi qu'à de la valorisation (brevet, collaboration industrielle). Ces résultats seront présentés lors de conférences internationales au moins 4 fois au cours de la durée estimée du projet.

Science ouverte :

Les données générées lors d'analyses « Omique » (génomique, transcriptomique, protéomique etc...) seront partagées avec le reste de la communauté scientifique. Les publications seront déposées sur HAL. La mise en place de nouveaux outils seront d'intérêt pour d'autres domaines d'études et seront partagés au sein de la communauté scientifique locale, nationale et internationale.

Science et société :

Des communications auprès du grand public seront envisagées, notamment lors de rencontre avec les représentants des associations de patients ou famille de patients. La publication d'un article de vulgarisation au sujet des immunothérapies des tumeurs cérébrales est souhaitée à moyen ou plus long terme.

Indicateurs :

Ce projet devra chercher à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment par la compréhension de l'impact des traitements par radiothérapie et chimiothérapies sur l'environnement des tumeurs cérébrales pour améliorer les immunothérapies. Une des premières étapes devra passer par une description immunologique détaillée du modèle de tumeurs cérébrales choisies, en particulier : une cartographie du microenvironnement tumoral avec comme objectif l'identification de populations de cellules immunosuppressives, l'identification des cytokines et récepteurs impliqués dans le recrutement de cellules immunitaires anti-tumorales et leur validation. Ces résultats conduiront à publications et communications orales.

La réussite de l'établissement de nouveaux outils se traduira par la mise en place de nouvelles collaborations au sein de la communauté Montpellieraine et au-delà, ainsi que par diverses communications.

Enfin l'objectif global de ces recherches sera de bénéficier aux patients et pour ce faire d'être transféré dans la pratique clinique. Le succès de ce projet devra se matérialiser par la mise en place de collaborations fortes avec des cliniciens et à terme par la mise en place d'essais cliniques sur les tumeurs cérébrales primaires ou métastatiques.