



Programme Hétérogénéité Tumorale et Ecosystème (Programme HTE) 2016

Ce Programme HTE est organisé par l'ITMO Cancer, en collaboration avec l'ITMO BCDE (Biologie cellulaire, développement et évolution) et de l'ITMO Technologies pour la santé de l'alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN) avec l'Institut National du Cancer (INCa) et l'Inserm dans le cadre du Plan Cancer. La gestion opérationnelle est confiée à l'Inserm.

Soumission en ligne :

https://www.eva2.inserm.fr/EVA/jsp/AppelsOffres/CANCER/index_F.jsp

Date limite de soumission de la lettre d'intention : 15 Avril 2016

Date limite de soumission du projet complet : 12 Juillet 2016

Contact: plancancer-HTE@inserm.fr

SOMMAIRE

1. Contexte et objectifs du Programme HTE.....	3
1.a. Contexte.....	3
1.b. Objectifs du Programme HTE.....	4
2. Acteurs et Instances du Programme HTE.....	6
2.a. Acteurs du Programme HTE.....	6
2.b. Instance d'évaluation du Programme HTE.....	6
2.c. Instance de suivi du Programme HTE.....	7
3. Phase I : Appel à projets pour la mise en place du WP1.....	7
3.a. Equipes éligibles.....	7
3.b. Etape 1: Lettre d'intention.....	7
1. Soumission des lettres d'intention.....	7
2. Sélection des lettres d'intention par le comité d'évaluation.....	8
3.c. Etape 2 : Projets Complets.....	8
1. Séminaire de co-construction des projets.....	8
2. Dépôts des projets complets.....	8
3. Sélection des projets par le comité d'évaluation.....	9
3.d. Calendrier.....	9
3.e. Soumission du dossier de candidature.....	10
1. Modalités de soumission.....	10
2. Dossier de candidature.....	10
a) Lettre d'intention.....	10
b) Projet complet.....	10
3.f. Publication des résultats.....	10
4. Phase II : Mise en place du Programme HTE global (WP2, WP3, WP4).....	11
5. Suivi du Programme HTE.....	11
6. Contacts.....	11

1. Contexte et objectifs du Programme HTE

1.a. Contexte

Ces dernières années, l'approche des tumeurs a introduit les notions d'hétérogénéité tumorale et de micro-environnement ou écosystème tumoral.

Plusieurs modèles de l'évolution des tumeurs ont été proposés et dans chaque cas il est forcé de constater que plusieurs sous-clones des cellules tumorales se développent et rivalisent à différents stades du développement de la tumeur (initiation, développement, dissémination). Cette hétérogénéité est un problème majeur pour la décision thérapeutique lorsque le traitement échoue et que le patient est confronté à une dissémination métastatique ou à des rechutes.

Hétérogénéité tumorale: De nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires et doivent prendre en compte l'hétérogénéité tumorale. En effet, le séquençage du génome entier, même s'il est encore coûteux pour une utilisation à grande échelle, est considéré comme un outil essentiel pour définir des thérapies ciblées. Cette stratégie est-elle appropriée lorsque plusieurs clones de cellules tumorales avec un génotype et un phénotype différents coexistent dans la tumeur et sont difficiles à détecter et à suivre ? Quelle est la pertinence d'une mutation donnée ou d'une combinaison de mutations dans le développement tumoral ? La carte génotype-phénotype doit être définie de façon dynamique afin de caractériser les modifications fonctionnelles résultantes au niveau de la cellule ou du clone et d'anticiper le besoin ou non de cibler les clones/cellules en question. En plus des mutations somatiques, les modifications épigénétiques comme les altérations fonctionnelles des protéines peuvent également intervenir dans la modulation des voies de signalisations altérées et donc, doivent être intégrées dans la carte dynamique génotype-phénotype de l'hétérogénéité de la tumeur. Cette analyse fonctionnelle nécessite à la fois des approches *in vivo* et *in vitro*, *in silico* ainsi qu'une modélisation mathématique.

L'hétérogénéité tumorale comme écosystème: Lorsque l'on considère l'hétérogénéité tumorale comme un écosystème, à chaque stade défini du développement tumoral, des interactions entre les cellules transformées et leur micro-environnement dirigent l'évolution de ce processus. Le micro-environnement de la tumeur joue un rôle significatif en contribuant aux capacités d'initiation, de développement et de dissémination d'un clone donné via des interactions bi-directionnelles entre les cellules associées à la tumeur (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, adipocytes...) et les cellules tumorales, et cela à tous les stades de développement de la tumeur. Déterminer ces interactions requiert des investigations importantes pour définir quels facteurs positifs et négatifs doivent être ciblés. L'acquisition séquentielle de mutations, l'évolution et la sélection longitudinales des clones en réponse aux signaux environnementaux nécessitent d'être intégrés dans une perspective globale de la tumeur afin de définir les traitements futurs et de nouvelles méthodes de suivi. Un certain nombre de partenaires dans le micro-environnement de la tumeur ont été identifiés et font l'objet de recherches actives. Ces partenaires sont en partie composés de fibroblastes associés au cancer (CAF), de cellules endothéliales, et de celles du système immunitaire. Le mécanisme de l'angiogénèse est connu pour jouer un rôle crucial dans la survie des cellules cancéreuses et l'initiation des cancers. De récentes études ont mis en évidence le rôle de l'angiogénèse tumorale et du micro-environnement immunitaire. Elles ont apporté la preuve que ces rôles sont déterminants dans l'estimation d'un pronostic et ouvrent de nouvelles voies de recherche pour des thérapies innovantes.

1.b. Objectifs du Programme HTE

Sur la base de ces considérations, l'ITMO Cancer, l'ITMO BCDE (Biologie Cellulaire, Développement et Evolution) et l'ITMO Technologies pour la santé d'Aviesan ont décidé de lancer un programme, dans le cadre du Plan Cancer 2014-2019, afin de financer des projets de recherche dans le domaine de l'**H**étérogénéité fonctionnelle des relations cellulaires **T**umorales dans leur **E**cosystème : le « **Programme HTE** ».

Les objectifs de ce Programme HTE sont de promouvoir la mise en place d'une masse critique aussi bien en ressources qu'en compétences afin de conduire des projets de recherche interdisciplinaires (« **les Projets** ») nécessitant la coopération d'équipes provenant de domaines différents, comme la biologie cellulaire, la génomique et l'(épi)génomique, la mécanobiologie, la physique, la biologie des systèmes, la chimie et la clinique dans une vision intégrée utilisant la modélisation mathématique et les méthodes *in silico*. Ce Programme HTE s'étend de la recherche fondamentale à la recherche translationnelle (sans inclure néanmoins la recherche clinique).

Ce Programme HTE est organisé en 4 Work packages (WP1, WP2, WP3, WP4) pour atteindre les objectifs fixés.

WP1 : projets multidisciplinaires

Le présent appel à projets porte sur le WP1. L'objectif du WP1 est de répondre aux questions suivantes par la sélection de projets scientifiques, « **les Projets** », qui seront financés dans le cadre du Plan Cancer :

- ✚ L'exploration des interactions bidirectionnelles des cellules tumorales et de leur microenvironnement tumoral susceptibles de freiner ou favoriser la progression tumorale ;
- ✚ La modélisation des voies de signalisation impliquées dans les échanges bidirectionnels entre les cellules tumorales et le microenvironnement ;
- ✚ La reprogrammation du microenvironnement tumoral, notamment les cellules mésenchymateuses, endothéliales et les cellules immunitaires;
- ✚ La modélisation de l'hétérogénéité de la tumeur à partir de données *in vivo* ou de modèles 3D, dans la contrainte du microenvironnement de la tumeur primaire et/ou des métastases ;
- ✚ L'influence de microbiote sur l'architecture du stroma tumoral ;
- ✚ Le développement de méthodes prédisant l'efficacité, la résistance au traitement ou la récurrence de la tumeur selon le degré d'interaction de la tumeur dans son microenvironnement
- ✚ Les mécanismes intégrés aboutissant à la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT like) et la transition inverse mésenchymo-épithéliale (MET like)
- ✚ Les nouvelles méthodes ou algorithmes permettant l'évaluation des traitements (combinaisons, de nouvelles stratégies, schéma d'administration) en ciblant les événements somatiques sous-clonaux de la tumeur ou son microenvironnement.

Sont considérés hors champs:

- ✚ Les approches génétiques ou épigénétiques s'appuyant seulement sur l'obtention de cartes de référence de haute qualité du génome ou de l'épigénome des cellules tumorales ;
- ✚ Les essais cliniques

Dans un second temps, les WPs suivants seront développés :

WP2 : Partage de savoir-faire et de connaissances

Le WP2 a pour objectif de développer la communication interne au Programme HTE afin de multiplier les échanges des connaissances et des compétences. Pour ce faire, des ateliers et des groupes de travail seront organisés dans le respect de la confidentialité, de la propriété intellectuelle et industrielle des titulaires de droits et de titres couvrant lesdits savoir-faire, connaissances quelle qu'en soit la nature et le support, et du contexte de valorisation qui entoure ces éléments comme définis dans l'accord de consortium.

WP3 : Partage de ressources

Le WP3 a pour objectif l'échange, entre les réseaux dans le cadre des Projets, de ressources biologiques, digitales ou d'algorithmes suivant les termes d'une charte à laquelle chaque contributeur et chaque utilisateur en ressources devra souscrire. Cette charte sera établie par le WP3 leader avec le Supervisory Board et validée par le Comité de Pilotage.

WP4 : Coordination, formation et communication/dissémination

Le WP4 a pour objectif d'organiser et d'animer la coordination globale et le management du Programme HTE. Elle doit assurer les flux d'informations et les modalités de prises de décisions entre le Comité de Pilotage, le Coordonnateur du Programme HTE, le Supervisory Board et l'organisation propre des Réseaux.

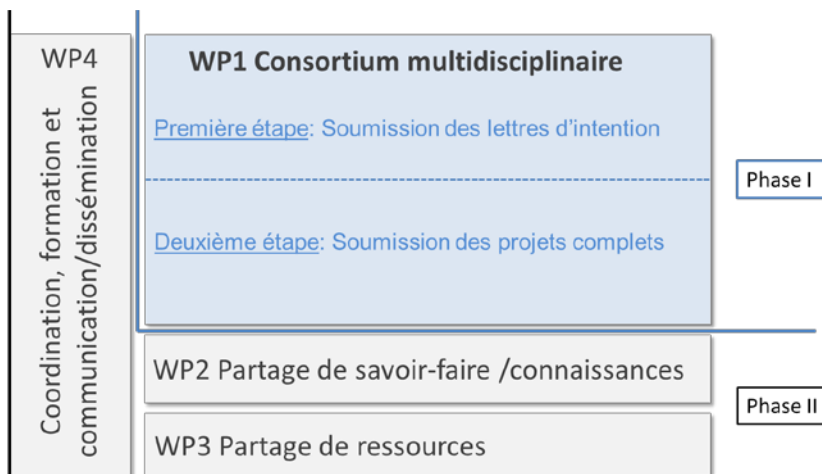
Le déploiement du Programme HTE se déroule en 2 phases :

- Phase I : Appel à projets pour la mise en place du WP1

Le WP1, objet du présent appel à projets, comprend les projets portés par des réseaux multidisciplinaires, « **les Projets** ». La mise en place du WP1 inclura une étape de soumission de lettres d'intention puis une étape de soumission de projets complets. Les candidats dont les lettres d'intention ont été sélectionnées seront invités, dans le cadre de l'animation du Programme HTE, par le Comité de Pilotage, à un séminaire de co-construction de projets avant l'étape de soumission des projets complets afin d'enrichir leur réseau et ainsi leur projet final.

- Phase II : Mise en place du Programme HTE global (WP2, WP3, WP4)

Les réseaux sélectionnés travailleront ensemble, au sein d'un consortium, à travers 3 Work packages transversaux permettant de remplir les objectifs du Programme HTE. Le consortium définira les tâches des WP2 à 4 (dont les objectifs sont cités ci-dessus) lors du Kick-off meeting.



2. Acteurs et Instances du Programme HTE

2.a. Acteurs du Programme HTE

Coordination : La coordination est assurée par le coordonnateur du Programme HTE. Ce dernier est aidé dans sa coordination par un Supervisory Board comprenant les investigateurs principaux des réseaux réunis dans le WP1 et les leaders des WP2 et 3.

Coordonnateur du Programme HTE : Il est choisi lors du kick off meeting du Programme HTE parmi les investigateurs principaux et les responsables d'équipes sur proposition du Supervisory Board et nommé par les membres du Comité de Pilotage. Le Coordonnateur de Programme HTE est assisté dans ses tâches de coordination par un chef de projet pour la gestion opérationnelle du Programme HTE. En plus de son rôle scientifique, le Coordonnateur du Programme HTE est chargé de la coordination entre les WPs, et de la mise en place et du suivi des tâches des WP2 à 4. Le Coordonnateur du Programme assure les interactions avec l'Inserm, financeur du Programme HTE dans le cadre du plan Cancer, pour les travaux des WP2 à 4. Il rapporte au Comité de Pilotage sur l'état d'avancement des différents WPs. Il soumet ses propositions d'orientation et les difficultés de déploiement des WPs à la décision et à l'arbitrage du Comité de Pilotage. Il est responsable de la production des rapports et bilans requis par le Comité de Pilotage de la tenue des réunions du Supervisory Board, de l'avancement du Programme HTE et de la communication des résultats.

Leaders de workpackage: Ils sont désignés lors du kick-off meeting parmi les investigateurs principaux et les responsables d'équipes. Le leader de workpackage est responsable, en plus de son rôle scientifique et technique, de l'avancement des actions prévues dans le WP dont il a la responsabilité. Chaque leader de WP est également responsable de la transmission des rapports/bilans de cet avancement au Coordonnateur du Programme HTE et est en lien avec les autres workpackage leaders. Les WP Leaders participent au Supervisory Board.

Consortium: Le consortium du Programme HTE représente l'ensemble des réseaux sélectionnés dans le cadre du WP1.

À l'échelle des Projets, les actions sont animées de la manière suivante :

Investigateur principal : Un investigateur principal est désigné pour chaque Projet par les équipes participantes au Projet parmi les responsables d'équipes. Dans le cas d'une candidature par une équipe seule, l'investigateur principal est le responsable d'équipe. L'investigateur principal est la personne qui dépose (1) la lettre d'intention et (2) le projet complet du réseau lorsque la lettre d'intention a été sélectionnée. En plus de son rôle scientifique et technique, le principal investigateur est responsable de la mise en place des modalités de la collaboration entre les équipes participantes de son réseau, de la production des documents requis (rapports et bilans), de la tenue des réunions de suivi du Projet dont il a la coordination, de l'avancement du Projet, de la production des livrables du Projet et de la communication des résultats. De plus, l'investigateur principal participe au sein du Supervisory Board à la coordination du Programme HTE.

Responsable d'équipe: Chacune des équipes participant à un réseau est sous la responsabilité d'un responsable d'équipe (qui peut être différent du responsable hiérarchique). En plus de son rôle scientifique et technique, le responsable scientifique représente son équipe et est responsable de l'avancement de la partie du Projet qui doit être réalisée dans son équipe. Il rend compte à l'investigateur principal.

2.b. Instance d'évaluation du Programme HTE

Comité d'évaluation: Il est désigné par le comité de pilotage. Il est composé de personnalités scientifiques internationales. Ce comité d'évaluation aura pour missions de sélectionner les lettres d'intention,

d'émettre des recommandations de rapprochement entre les équipes et de sélectionner les projets complets des réseaux.

2.c. Instance de suivi du Programme HTE

Comité de pilotage: Il est composé des directeurs des Instituts Thématiques Multi-Organismes Cancer, Biologie cellulaire, Développement et Evolution (BCDE), et Technologie pour la Santé, d'experts de chaque ITMO et éventuellement d'un ou plusieurs membres du comité d'évaluation. Le Comité de pilotage suivra le Programme HTE pendant la durée de ses activités et validera les décisions d'orientation du Programme suivant les propositions du Supervisory Board et du Coordonnateur de Programme. Il assure les interactions avec l'Inserm, financeur du Programme HTE dans le cadre du plan Cancer.

3. Phase I : Appel à projets pour la mise en place du WP1

La mise en place des réseaux multidisciplinaires sera assistée par un comité d'évaluation international qui sélectionnera les équipes et formulera des recommandations de rapprochement entre celles-ci. Ceci se fera en deux étapes : une étape de sélection des réseaux/équipes de recherche sur la base de lettres d'intention suivi d'une étape de sélection des réseaux consolidés. Compte tenu de la nécessité pour le succès du Programme HTE d'établir des réseaux comprenant des équipes multidisciplinaires et complémentaires, les investigateurs principaux des lettres d'intention sélectionnées se rencontreront lors d'un séminaire de co-construction des projets pour affiner ou compléter leurs projets pour la deuxième étape de sélection.

3.a. Equipes éligibles

Les équipes appartiendront aux organismes suivants:

- ✚ Organismes publics de recherche (EPST, EPIC, ...),
- ✚ Etablissement d'enseignement supérieur (Universités, écoles),
- ✚ Fondations de recherche,
- ✚ Etablissements de santé,
- ✚ Autres organismes œuvrant dans le domaine de la recherche.*

*La participation de partenaires industriels ou d'équipes de recherche étrangères est possible dans la mesure où ceux-ci assurent leur propre financement dans le Programme THE.

Le responsable d'équipe doit être :

- ✚ Un chercheur ou enseignant-chercheur statutaire d'un organisme public de recherche, d'un établissement public d'enseignement supérieur ou d'un centre hospitalo-universitaire ;
- ✚ Impliqué à 30% minimum de son temps dans le projet.

3.b. Etape 1: Lettre d'intention

1. Soumission des lettres d'intention

Une équipe seule ou un réseau de plusieurs équipes peuvent soumettre une lettre d'intention. Cette lettre d'intention décrira brièvement le Projet et précisera de quelle façon l'organisation, les compétences et savoir-faire de l'équipe ou du réseau d'équipes peuvent permettre de lever un ou plusieurs verrous conceptuels et/ou technologiques identifiés (paragraphe 1, « Contexte et objectifs du Programme HTE »).

Dans le cas d'un réseau constitué, la lettre d'intention devra, en plus, démontrer la pertinence de l'association d'équipes proposée et l'apport de cette association pour répondre aux objectifs du Programme HTE.

L'investigateur principal dépose la lettre d'intention (cf paragraphe 2 « *Acteurs et Instances du Programme HTE* » qui décrit le rôle et les missions de l'investigateur principal).

2. Sélection des lettres d'intention par le comité d'évaluation

Le comité d'évaluation se réunira pour sélectionner les lettres d'intention qui seront évaluées sur les critères suivants :

- Qualité et originalité des recherches proposées
 - Clarté des objectifs et des hypothèses de recherche,
 - Caractère innovant et progrès par rapport à l'état de l'art.
- Savoir-faire/compétences
 - La pertinence des compétences de l'équipe ou du réseau par rapport aux objectifs du Programme HTE,
 - La possibilité d'associer les compétences dans un large réseau.
- Excellence de(s) (l') équipe(s)
 - Reconnaissance internationale,
 - Compétences du(es) responsable(s) d'équipe dans leur discipline.
- Plus-value du réseau (si applicable)
 - Complémentarité des équipes de recherche,
 - Compétences de l'investigateur principal dans sa discipline et en management de projet de recherche.
- Qualité de l'environnement de recherche
 - Ressources humaines mobilisées dans le Programme HTE,
 - Infrastructure à disposition pour réaliser le Programme HTE.

3.c. Etape 2 : Projets Complets

1. Séminaire de co-construction des projets

Les investigateurs principaux et les responsables d'équipes dont les lettres d'intention ont été sélectionnées seront invités à un séminaire de co-construction pour constituer des réseaux multidisciplinaires optimisés. A l'issue de ce séminaire, les nouveaux réseaux ainsi constitués seront invités à déposer un projet scientifique complet répondant aux objectifs et exigences scientifiques du Programme HTE.

Date du séminaire : **14 Juin 2016**

2. Dépôts des projets complets

Les réseaux constitués à l'issue du séminaire devront :

- Proposer un projet permettant de répondre aux objectifs du Programme HTE,
- Décrire le rôle de chaque équipe,
- Expliciter la complémentarité des équipes,
- Identifier les jalons et les livrables attendus,
- Etablir un plan de financement sur 4 ans,
- Identifier l'investigateur principal du projet.

3. Sélection des projets par le comité d'évaluation

Le comité d'évaluation se réunira à nouveau pour sélectionner les projets proposés par les réseaux. Les réseaux sélectionnés recevront une aide financière pour mener à bien leurs projets.

Les réseaux et les projets seront évalués sur les critères suivants :

- ✚ Innovation et développement:
 - Caractère innovant (stratégie, concept, technologie, etc.),
 - Perspectives en termes de développements ultérieurs.
- ✚ Qualités scientifiques:
 - Pertinence et originalité du Projet,
 - Positionnement du projet dans le contexte national et international,
 - Clarté des objectifs.
- ✚ Investigateur principal et équipes participantes:
 - Compétences de l'investigateur principal dans sa discipline,
 - Complémentarité et/ou pluridisciplinarité des différentes équipes associées au Projet,
 - Organisation de la collaboration entre les équipes candidates, planification de la production de documents de synthèse, de la tenue des réunions de suivi et de la mise en forme des résultats.
- ✚ Méthodologie et faisabilité:
 - Pertinence méthodologique,
 - Environnement du Projet (ressources humaines, structure d'accueil),
 - Crédibilité du calendrier du Projet et du financement demandé.

3.d. Calendrier

Date de publication de l'appel à projets:		Février 2016
Etape 1 : Lettre d'intention	Ouverture du site de soumission	15 Février 2016
	Date limite de soumission	15 Avril 2016
	Date prévisionnelle du comité d'évaluation	Fin Mai 2016
Etape 2 : Projets complets	Date du séminaire de co-construction des projets	14 Juin 2016
	Date limite de soumission	12 Juillet 2016
	Date prévisionnelle du comité d'évaluation	Mi-Septembre 2016

3.e. Soumission du dossier de candidature

1. Modalités de soumission

Pour chaque étape (lettre d'intention et projet complet), la soumission du dossier de candidature comporte 2 parties:

1-Inscription sur le site EVA de l'Inserm et soumission du dossier de candidature en ligne

Site Web: https://www.eva2.inserm.fr/EVA/jsp/AppelsOffres/CANCER/index_F.jsp

2- Envoi du dossier de candidature en format papier

Le dossier de candidature, comprenant les pièces soumises en ligne, doit être envoyé en format papier à l'adresse suivante:

Inserm – DESP
Plan Cancer
Programme HTE 2016
101, rue de Tolbiac
75013 Paris

2. Dossier de candidature

a) Lettre d'intention

Le dossier de candidature comprend :

- **La lettre d'intention (trame à télécharger à partir du site EVA)**

Date limite de soumission électronique: 15 Avril 2016 à 16h

Date limite de soumission du dossier papier: 15 Avril 2016 (cachet de la poste faisant foi)

Il est fortement conseillé de ne pas attendre la date limite de clôture pour soumettre sa candidature.

b) Projet complet

Le dossier de candidature comprend:

- **Le projet (trame à télécharger à partir du site EVA)**
- **Les annexes financières (trame à télécharger à partir du site EVA)**

Date limite de soumission électronique : 12 Juillet 2016

Date limite de soumission du dossier papier: 12 Juillet 2016 (cachet de la poste faisant foi)

Il est fortement conseillé de ne pas attendre la date limite de clôture pour soumettre sa candidature.

3.f. Publication des résultats

Les résultats seront publiés sur le site Internet EVA de l'Inserm.

4. Phase II : Mise en place du Programme HTE global (WP2, WP3, WP4)

Le comité de pilotage organisera un séminaire de lancement du Programme HTE (Kick-off meeting) avec les réseaux sélectionnés. Ce séminaire sera l'occasion pour les investigateurs principaux et les responsables d'équipes de définir les missions du consortium, les méthodes de fonctionnement et les responsabilités de chacun au sein du Programme HTE. Le consortium nommera un coordonnateur du Programme HTE. Le coordonnateur avec le Supervisory Board définira les missions et jalons des WP2 et 3 et nommeront les leaders des WP2 et WP3. Les modalités de la gouvernance du Programme HTE seront définies également à cette occasion (WP4). Elle devra être volontairement simple et réactive et reposera sur un accord de consortium. La coordination devra assurer le suivi scientifique et budgétaire des WP2, 3 et 4. Le leader du WP4 sera responsable de la dissémination et de la valorisation des résultats. L'accord de consortium devra être rédigé et transmis au comité de pilotage dans les 3 mois suivants le Kick-off meeting.

5. Suivi du Programme HTE

Une fois par an, le Comité de pilotage se réunira pour analyser l'avancée des WPs et identifier les éventuelles réorientations nécessaires tant du Programme que des Projets. Cette analyse se fera sur la base d'un rapport d'avancement rédigé par le Coordonnateur du Programme HTE en collaboration avec les responsables des WP et les investigateurs principaux et/ou sur une présentation orale du Coordonnateur du Programme devant le Comité de pilotage.

6. Contacts

Pour toute information, vous pouvez contacter:

- ✚ Pour les aspects scientifiques et techniques: plancancer-HTE@inserm.fr
- ✚ Pour les aspects administratifs et financiers: plancancer.daf@inserm.fr