

Programme

« Projets de recherche dans le domaine Épigenétique et cancer »

Analyse *ex post* 2013-2015

(Mars 2022)

Introduction

L'Institut thématique multiorganisme (ITMO) Cancer de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) est, depuis 2011, responsable de la programmation de plusieurs appels à projets thématiques autour de domaines de recherche émergents. Ces appels à projets, dont la gestion opérationnelle est confiée à l'Inserm, s'inscrivent dans le volet « Recherche » des Plans cancer pilotés par l'Institut national du cancer (INCa).

En accord avec les recommandations du 3^e Plan cancer et du Conseil scientifique international de l'INCa, une réflexion sur l'évaluation des programmes de recherche soutenus dans le cadre des Plans cancer a débuté au niveau national.

Parallèlement, l'ITMO Cancer d'Aviesan a entamé l'autoévaluation des appels à projets dont il assure la programmation et qui bénéficient d'un recul suffisant. À cette fin, l'ITMO s'est doté d'une grille d'analyse générique, applicable à l'ensemble de ses programmes mais adaptable au cas par cas.

Ces analyses *ex post* de l'ITMO Cancer d'Aviesan lui permettent notamment de :

- déterminer si un programme a rempli ses objectifs, et à quels objectifs/actions des Plans cancer il a contribué ;
- visualiser l'impact d'un programme, et donc des budgets investis, en termes d'avancées scientifiques ou technologiques réalisées dans le domaine de la cancérologie ;
- fournir des données factuelles permettant à l'ITMO Cancer d'Aviesan de progresser dans sa réflexion sur les grandes orientations stratégiques en matière de recherche sur le cancer.

Grille d'analyse générique

- Production de données quantitatives annuelles/évolution sur la période d'analyse : nombre de projets soumis, taux de sélection, budget moyen alloué.
- Analyse des projets financés (*à partir du contenu des dossiers déposés et des rapports des comités de sélection*) :
 - ✓ profil des porteurs : thématique*, expérience cancer, données démographiques, affiliation ;
 - ✓ profil des projets : thématique (catégorie CSO), type de cancer, durée ;
 - ✓ constitution des consortiums : nombre, thématique*, origine (industrie, international) des partenaires ;
 - ✓ motifs de non-sélection des projets rejetés.
- Analyse de l'impact des projets (*à partir des rapports réalisés par les responsables de projet à l'issue du financement et des échanges avec les responsables de projet lors des séminaires de restitution*) :
 - ✓ développement d'outils : diagnostic, thérapeutique, suivi, utilisation hors cancer ;
 - ✓ avancées des connaissances : mécanisme oncogénèse, voies de résistance aux traitements, cibles thérapeutiques ;
 - ✓ retombées socioéconomiques : embauches pour le projet, dépôt de brevets, collaborations nouées, carrière des *responsables de projet*, levier pour autre financement ;
 - ✓ dissémination : publications, présentations orales, communication grand public, participation groupes de travail.

*Médecine, clinique ; Biologie ; Physique ; Chimie ; Mathématiques, informatique, ingénierie

Ce document présente les principaux enseignements de l'analyse *ex post* du programme *Épigénétique et cancer* sur la période 2013-2015 (3 éditions).

Contexte et objectifs du programme

Le programme *Épigénétique et cancer* s'inscrivait dans le cadre des Plans Cancer 2 (2009-2013) et 3 (2014-2019), notamment dans les objectifs suivants :

- 2^e Plan Cancer, axe Recherche, 5^e objectif de la mesure 1 : « Réaffirmer l'importance de la recherche fondamentale en privilégiant l'originalité des travaux et l'importance des interactions entre champs disciplinaires » ;
- 3^e Plan Cancer, objectif 13 : « Se donner les moyens d'une recherche innovante », action 13.1 : « Garantir l'indépendance et la créativité de la recherche en assurant un taux de financement pour la recherche fondamentale sur le cancer supérieur à 50 % des crédits de l'ensemble des appels à projets de l'INCa et de l'Aviesan cancer ».

La compréhension du contrôle de l'expression des gènes et de la stabilité du génome constitue un levier majeur pour avancer dans la prévention et le traitement des cancers. Il en est ainsi des mécanismes épigénétiques impliqués dans les processus de verrouillage et de déverrouillage du génome. Le programme *Épigénétique et cancer* avait pour objectif principal de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques associés au cancer, les projets soutenus devant permettre d'ouvrir la voie à des concepts innovants contribuant à démêler des processus liés au développement tumoral, sa récurrence éventuelle et les moyens de les prévenir.

Les appels à projets insistaient sur la nature par essence multidisciplinaire et multiéchelle de la recherche en épigénétique, et sur la nécessité de mutualiser ou combiner des connaissances préexistantes, notamment celles issues des cartes de référence de haute qualité de l'épigénome. La cartographie à grande échelle de l'épigénome sans analyse fonctionnelle restait toutefois hors des champs de recherche éligibles à un financement dans le cadre du programme.

Champs de recherche couverts par le programme *Épigénétique et cancer* (AAP 2015)

- Rôle de l'épigénome dans l'apparition ou la progression des cancers ;
- Mécanismes épigénétiques pertinents associés à l'apparition ou à la progression des cancers ;
- Développement de modèles expérimentaux explorant l'épigénome et les mécanismes épigénétiques au cours de la transformation ou de la progression des cancers ;
- Analyse fonctionnelle et/ou transcriptionnelle dans des modèles expérimentaux pour valider des résultats d'épigénomique ;
- Caractères épigénétiques des cellules du microenvironnement tumoral susceptibles de favoriser la progression tumorale (cellules immunitaires, vasculaires, etc.) ;
- Influence de l'environnement et des comportements individuels sur les modifications de l'épigénome, y compris des cellules normales soumises à des agents carcinogènes ;
- Facteurs intervenant dans des événements très précoces (au cours de la gestation ou de la petite enfance), impactant le profil épigénétique d'un individu et pouvant créer une susceptibilité accrue au développement d'un cancer : nutrition, exposition à des agents infectieux, comportements à risque (tabac, alcool, etc.) ;
- Mécanismes épigénétiques communs à différentes pathologies (i.e., obésité et cancer) ou associés à une résistance au traitement.

Analyse ex post du programme

DONNÉES GÉNÉRALES

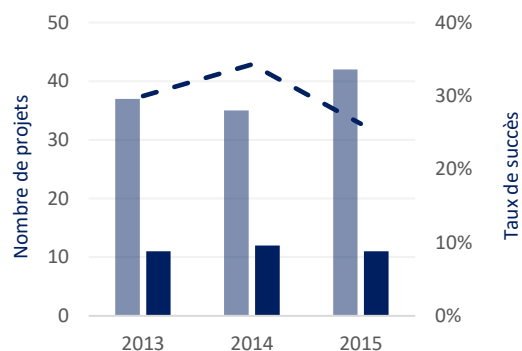
Le programme *Épigénétique et cancer* en chiffres*

- 114 projets évalués
- 34 projets financés (taux de succès : 30 %)
- 34 lauréat.e.s (30 % de femmes)
- 83 partenaires
- 13,65 M€ (400 k€ en moyenne par projet)
- Âge médian des lauréat.e.s : 46,5 ans
- 107 embauches : 45 % post-doctorant.e.s, 27 % ingénieur.e.s, 8 % assistant.e.s ingénieur.e.s, 5 % technicien.ne.s, 4 % masters 2, 11 % autres
- 1 nouvelle équipe de recherche en épigénétique
- 3 nouveaux axes de recherche en épigénétique, dont 1 au sein d'un SIRIC
- 1 plateforme de criblage fonctionnel
- 5 brevets (biomarqueurs et approches thérapeutiques)
- Effet levier pour près de la moitié des projets (14 projets/34, et 16 nouveaux financements)
- 20 nouvelles collaborations internationales (Europe et États-Unis)
- 49 publications (37 articles originaux, 11 revues de la littérature, 1 éditorial) + 3 articles en prépublication

* à la date de remise des rapports finaux

En 3 éditions, le programme *Épigénétique et cancer* a financé 34 projets, sélectionnés parmi 114 projets éligibles : le taux de succès s'établit ainsi à 30 % en moyenne.

Projets évalués, financés et taux de succès



■ Évalués ■ Financés - - • Taux de succès

La durée des projets a augmenté au cours du temps à la faveur d'une évolution dans l'appel à projets, passant en moyenne de 24 mois en 2013 à près de 36 mois en 2014 et 2015. Cette évolution s'est légèrement répercutée sur le budget moyen des projets financés, qui est

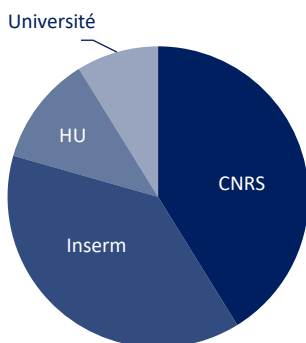
passé de près de 380 k€ en 2013 à un peu plus de 410 k€ en 2014 et 2015 (budget moyen sur les 3 années : 400 k€).

Les lauréat.e.s étaient employé.e.s en majorité par le CNRS (41 %) ou l'Inserm (38 %) et, dans une bien moindre mesure, par l'Université (9 %). Les hospitalo-universitaires (HU) représentaient 12 % des lauréat.e.s.

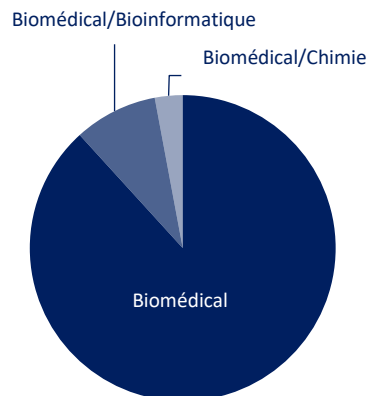
Le nombre moyen de partenaires réunis au sein des projets est resté constant au cours des 3 éditions du programme,

autour de 2,4. Les consortiums créés étaient dans leur grande majorité (88 %) formés de biologistes et de médecins. Quelques consortiums impliquaient en plus des spécialistes en bioinformatique (9 %) ou en chimie (3 %).

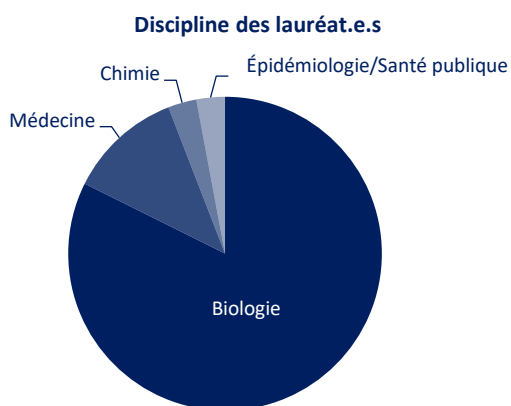
Employeurs des lauréat.e.s



Composition des consortiums



UNE COUVERTURE DES PRINCIPAUX MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES

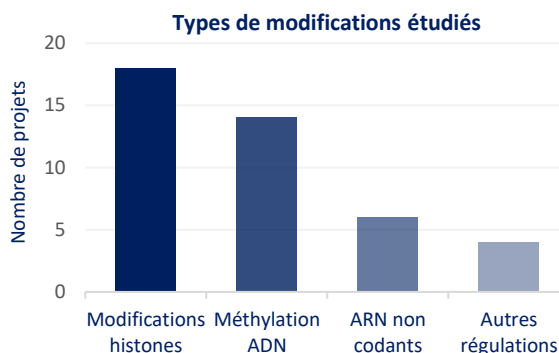


Les projets financés étaient dans leur grande majorité portés par des biologistes (82 %), plus rarement par des clinicien.ne.s (12 %). Une chimiste et une épidémiologiste moléculaire figuraient parmi les responsables de projet.

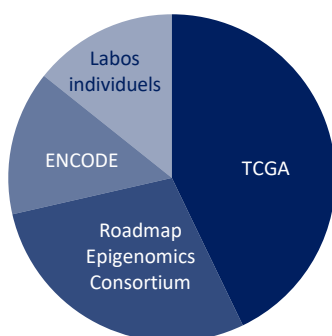
Le thème principal de recherche était l'épigénétique pour 53 % des lauréat.e.s et le cancer pour 32 %. Toutefois, près de 90 % des projets étaient portés par des chercheuses et chercheurs ayant eu au moins une expérience de la recherche en oncologie par le passé. Bien que les responsables de projets aient été surtout issus

de la communauté « épigénétique », une très grande majorité d'entre eux avaient donc une expérience du cancer.

Les projets financés concernaient la plupart des facteurs connus pour intervenir dans les mécanismes épigénétiques : modifications des histones (acétylation et méthylation, 53 % des projets), modifications de l'ADN (méthylation et hydroxyméthylation, 41 % des projets) et ARN non codants (notamment *long non coding RNAs* (lncRNAs), 18 % des projets). D'autres mécanismes de régulation, tels que le remodelage de la chromatine, ont été abordés par 12 % des projets.



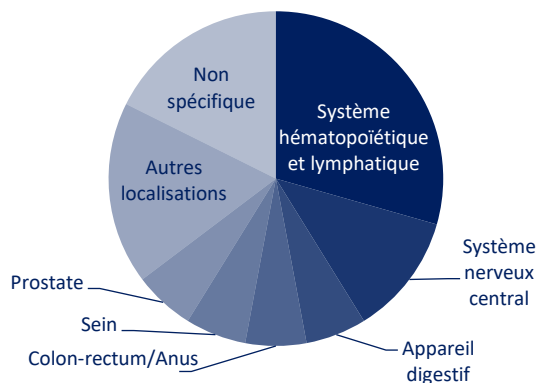
Provenance des données utilisées



Un peu plus de 20 % des projets ont utilisé des données publiques produites au préalable, comme recommandé dans les appels à projets. Ces données provenaient principalement du *Cancer Genome Atlas Program* (TCGA, 43 %) et du *Roadmap Epigenomics Consortium* (29 %), plus rarement du projet *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE, 14 %).

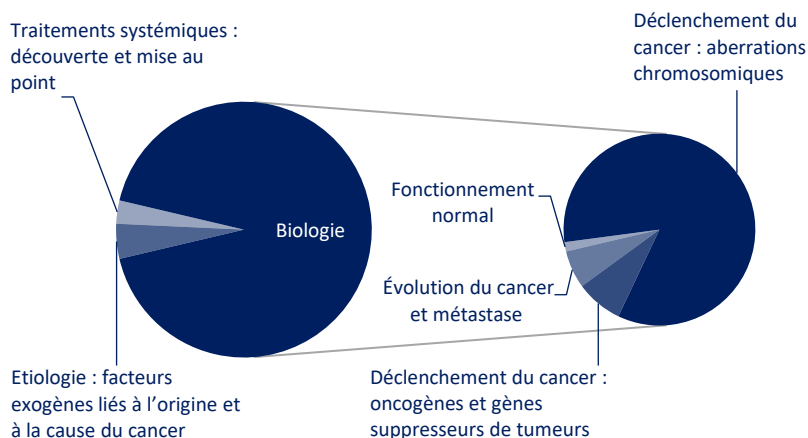
Les cancers hématologiques ont été les plus étudiés (29 % des projets), suivis des cancers du système nerveux central (12 %). L'appareil digestif, la sphère colon-rectum/anus, le sein et la prostate ont également été abordés par plusieurs projets (6 % chacun). Près de 20 % des projets ne portaient pas sur un type de cancer en particulier.

Organes/systèmes étudiés



Les projets financés relevaient dans leur presque totalité (93 %) de la catégorie CSO *Biologie*, 85 % d'entre eux appartenant à la sous-catégorie *Déclenchement du cancer (Aberrations chromosomiques ou Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs)*. Les autres projets se classaient dans les catégories *Étiologie* (4 %) et *Traitements systémiques* (3 %).

Catégories CSO des projets



DES PROGRÈS CONCRETS EN TERMES D'OUTILS ET D'AVANCÉES SCIENTIFIQUES

Outils et avancées scientifiques dans le cadre du programme *Épigénétique et cancer*

Outils développés

- Modèles murins ou cellulaires : souris KO conditionnelles pour des gènes d'intérêt, modèles génétiques de cancers.
- Pipelines d'analyse bioinformatique : données de séquençage d'ARN, méthylomes.
- Autres outils : méthode de cartographie de la chromatine *in vivo*, anticorps contre des formes méthylées d'histones, inhibiteurs de modulateurs épigénétiques.

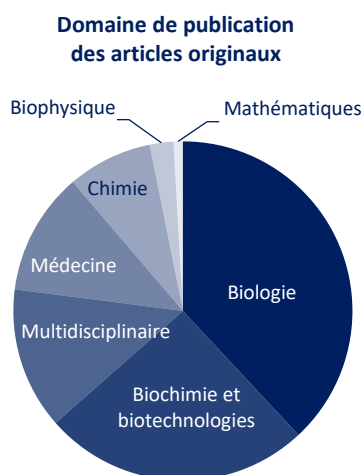
Avancées scientifiques réalisées

- Identification de nouvelles modifications épigénétiques associées à des cancers assortie, dans plus d'un tiers des cas, de la description de leur implication fonctionnelle dans la maladie ; identification de nouveaux modulateurs épigénétiques associés à des cancers.
- Caractérisation fonctionnelle de modulateurs épigénétiques ou identification de leur rôle dans le cancer, notamment dans la régulation d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs.
- Mise en évidence de liens entre modifications épigénétiques et phénotype/pronostic de cancers.
- Identification de cibles thérapeutiques potentielles.
- Obtention de preuves de concept d'activité cancéreuse de plusieurs molécules, dont des inhibiteurs de modulateurs épigénétiques.

Les projets soutenus par le programme ont permis la mise au point de plusieurs outils et modèles. Des avancées ont par ailleurs été réalisées, dépassant pour certaines le seul champ de l'oncologie : identification d'ARN non codants (lncRNA, dsRNA et miRNA) non encore caractérisés, mise en évidence de partenaires d'interaction de modulateurs épigénétiques.

Les suites données aux projets soutenus par le programme concernaient l'impact fonctionnel des modifications épigénétiques observées, l'étude des mécanismes d'action de modulateurs épigénétiques identifiés (e.g., ARN non codants, modulateurs des histones ou régulateurs de l'ubiquitination) et le développement de nouveaux inhibiteurs ou la caractérisation d'inhibiteurs identifiés. Plusieurs lauréat.e.s ont également décidé de poursuivre des études descriptives, ou de criblage, pour identifier de nouvelles marques épigénétiques, de nouveaux ARN non codants ou des cibles thérapeutiques potentielles.

À la date de remise des rapports finaux, les projets avaient donné lieu à 49 publications, dont 37 articles originaux, 11 revues de la littérature et un éditorial. De plus, 3 articles étaient disponibles en prépublication.



Près de 3/4 des publications (72 %) sont en accès libre, en accord avec l'action 13.5 du Plan cancer : « *Partager les informations et les données aux niveaux national et international entre professionnels [et avec le grand public]* ».

La majorité des articles originaux ont été publiés dans des journaux de biologie (38 %) ou de biochimie/biotechnologies (25 %). Les revues multidisciplinaires, de médecine et de chimie ont accueilli 14 %, 12 % et 8 % des articles, respectivement.

DES ENJEUX ESSENTIELS POUR PROGRESSER

Pour le séminaire de restitution du programme, en octobre 2021, les responsables de projet avaient identifié en amont 3 enjeux essentiels, pour la thématique Épigénétique et cancer, qui ont été débattus en tables rondes. Les conclusions tirées appellent la communauté concernée à poursuivre sa réflexion dans plusieurs directions.

Conclusion

Le programme *Épigénétique et cancer* a soutenu des travaux sur divers types de modifications ou régulations épigénétiques en lien avec la cancérogenèse. Plusieurs projets ont utilisé des données préexistantes, en accord avec l'une des recommandations du programme. Bien que certains projets aient impliqué quelques spécialistes de la bioinformatique ou de la chimie, la communauté soutenue par ce programme était essentiellement composée de biologistes, dotés surtout d'une expertise en épigénétique ou en oncologie. Avec la création d'une nouvelle équipe et d'axes de recherche autour de cette thématique, le programme a eu un certain effet structurant dans un contexte où le sujet de l'épigénétique en oncologie était encore en émergence. Selon les lauréates et lauréats du programme réunis en séminaire de restitution, le développement des approches en cellule unique, la mise au point d'inhibiteurs chimiques de modulateurs épigénétiques spécifiques, efficaces et entraînant peu d'effets secondaires et la détermination de l'impact fonctionnel des marques épigénétiques sont les principaux enjeux actuels de la discipline.

Enjeux identifiés dans le cadre du séminaire de restitution du programme *Épigénétique et cancer*

Approches en cellule unique

- Descendre à l'échelle réellement cellule unique ;
- Combiner des technologies *single cell* multimodales ;
- Développer des technologies spécifiques de l'épigénétique ;
- Augmenter la puissance des méthodes bioinformatiques.

Inhibiteurs chimiques des modulateurs épigénétiques

- Améliorer la spécificité et l'efficacité des molécules ;
- Développer des composés compatibles avec une utilisation clinique, seuls ou en combinaison.

Conséquences fonctionnelles des modifications épigénétiques

- Cibler les processus épigénétiques et caractériser leurs effets de causalité réels ;
- Développer des méthodes spécifiques avec des fenêtres d'impact court.