

## Recherche sur le cancer - Stratégie 2020-2025

### Contribution de l'ITMO Cancer d'Aviesan

En février 2019, les experts de l'ITMO Cancer d'Aviesan ont été invités à proposer des pistes de recherche pour chacune des trois grandes thématiques prioritaires de lutte contre le cancer, définies par les pouvoirs publics pour les 5 prochaines années :

- prévenir l'émergence de la maladie ;
- prévenir les rechutes ;
- prévenir les séquelles, les toxicités et les effets secondaires.

Ce document synthétise la réflexion des experts et décline les objectifs de recherche et les recommandations d'actions privilégiées, priorité par priorité.

### Prévenir l'émergence de la maladie

#### OBJECTIFS DE RECHERCHE

#### *Mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse, à différentes échelles spatiales et temporelles*

- Avancer dans la description comparée de la biologie de la cellule normale et de la cellule cancéreuse :
  - Identifier la cellule cancéreuse d'origine ;
  - Repérer les situations préneoplasiques.
- Étudier les mécanismes du basculement de la cellule saine vers la cellule cancéreuse, aux niveaux cellulaire et moléculaire :
  - Identifier les points de contrôle et mécanismes physiologiques empêchant la transformation des cellules saines ;
  - Analyser l'influence des perturbations du rythme circadien sur la transformation cellulaire.
- Étudier l'impact du vieillissement :
  - Analyser les effets du vieillissement sur la signalisation cellulaire ;
  - Étudier l'évolution du microenvironnement de la cellule au cours de la vie.

#### *Mieux comprendre et maîtriser les facteurs de risque de cancer à l'échelle de la cellule et des populations*

- Poursuivre l'identification des facteurs de risques et décrypter leurs mécanismes d'action :
  - Identifier les processus cellulaires affectés lors de l'exposition à un facteur de risque ;

- Analyser les mécanismes mis en œuvre au niveau de ces processus et associés à la transformation cellulaire ;
- Vérifier expérimentalement la validité des mécanismes mis en évidence.
- Étudier les situations de risque multiple :
  - Identifier les situations de co-morbidités, notamment infectieuses
  - Analyser la mutualisation des signaux : exposome, facteurs génétiques constitutionnels ou acquis, poly-pathologies, vieillissement, ... ;
  - Parvenir à une hiérarchisation des facteurs de risque d'un point de vue épidémiologique et biologique.
- Mieux maîtriser le risque et ses conséquences :
  - Analyser les résultats des politiques publiques de diminution du risque ;
  - Évaluer la notion de bénéfice/risque des gestes médicaux.

#### RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Favoriser les travaux multiéchelles et multidisciplinaires ;
- Développer la modélisation des processus de contrôle à l'œuvre dans la cellule saine, permettant d'intégrer les mécanismes et facteurs à l'origine de l'émergence de la cellule cancéreuse ;
- Évaluer la pertinence des modèles expérimentaux disponibles ;
- Développer des outils permettant de hiérarchiser les risques et détecter les risques émergents ;
- Développer des méthodes de *monitoring* du risque ;
- Développer des outils d'analyse de données massives et multidimensionnelles ;
- Organiser la mise en réseau de ressources et de données au niveau national, européen ou international, notamment en tenant compte de la dimension géographique du risque ;
- Identifier les cohortes informatives et les ressources nécessaires à leur pérennité ;
- Intégrer systématiquement matériel biologique et données obtenus à différents âges de la vie dans les cohortes existantes ou à constituer ;
- Développer des études épidémiologiques interventionnelles de réduction du risque.

## Prévenir les rechutes

### OBJECTIFS DE RECHERCHE

#### *Mieux comprendre la résistance aux traitements*

- Analyser les mécanismes moléculaires et cellulaires de la résistance :
  - Étudier la dormance cellulaire, identifier la localisation des cellules souches cancéreuses et les sites initiateurs de rechute ;
  - Évaluer le rôle du microenvironnement tumoral\* ;
  - Apprécier l'impact du niveau d'accessibilité des molécules thérapeutiques à leurs cibles.
- Analyser les rôles respectifs de l'hétéroclonalité et de l'hétérogénéité tumorale dans la résistance \* :
  - Évaluer l'impact de l'hétéroclonalité et du microenvironnement tumoral sur la résistance aux traitements ;
  - Comprendre les mécanismes moléculaires de l'hétéroclonalité.

\* avant et après traitement, corrélé ou non à une rechute

#### *Optimiser le suivi longitudinal post-traitement*

- Déterminer les composantes de la surveillance de la maladie résiduelle et identifier les marqueurs de rechute ;
- Modéliser le suivi longitudinal pour prédire la rechute ;
- Évaluer l'importance des facteurs comportementaux ou environnementaux (observance, exposome, alimentation, activité physique, etc.) et des comorbidités dans le risque de rechute.

### RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Développer des avatars - animaux, alternatives - et des jumeaux numériques ;
- Procéder à une analyse systématique de la résistance chez les patients reposant sur la pratique de biopsies répétées, de dosage de l'ADN circulant, etc. ;
- Concevoir des essais thérapeutiques connectés à l'analyse de données massives, permettant de modéliser et prédire l'échec des traitements conventionnels et d'introduire plus rapidement de nouvelles molécules, seules ou en combinaison ;
- Promouvoir l'accessibilité et l'abondement des banques de données clinico-biologiques ;
- Stimuler la recherche sur les biomarqueurs de la rechute ;
- Accroître l'utilisation de la pharmacogénomique et de l'adaptation de dose ;
- Soutenir des études de phase III pour démontrer l'utilité de la pharmacocinétique dans le suivi ;
- Évaluer l'efficacité des traitements d'entretien au long cours de la réponse complète « MRD-négative »
- Évaluer la qualité de vie et l'observance sous traitement, ainsi que la balance bénéfique/risque du traitement des rechutes chez le sujet âgé (chronicisation versus réponse complète) ;

- Soutenir des essais académiques permettant d'identifier les possibilités de désescalade thérapeutique ;
- Identifier les effets adverses, pro-résistances de certaines thérapies.

## Prévenir les séquelles, les toxicités et les effets secondaires

### OBJECTIFS DE RECHERCHE

#### *Étudier la toxicité et les effets secondaires des traitements*

- Renforcer les études de toxicité : augmenter le nombre de cibles, améliorer la modélisation sur les autres tissus ;
- Identifier les biomarqueurs prédictifs de la toxicité médicamenteuse ;
- Évaluer l'impact de la variabilité interindividuelle sur la toxicité (e.g., par la pharmacogénomique).

#### *Limiter les séquelles liées aux traitements*

- Généraliser les études de doses minimales actives ;
- Identifier des combinaisons de traitements permettant de diminuer les doses et durées de traitements ;
- Améliorer la délivrance des traitements ;
- Évaluer le rôle des comportements et de l'environnement post-traitement sur les séquelles et les effets secondaires.

### RECOMMANDATIONS D'ACTION

- Promouvoir des travaux visant à modéliser la toxicité, les effets secondaires et les séquelles des traitements conventionnels ;
- Développer un registre national de données sur les effets secondaires des traitements en lien avec des banques de données clinicobiologiques ;
- Développer des tests permettant d'identifier les patients à risques de séquelles, reposant sur différents paramètres : caractéristiques pharmacogénomiques, environnementales et épigénétiques ; âge et sexe ; modalités d'administration et combinaisons de traitements ; stades de la maladie et comorbidités ; observance thérapeutique, etc.