CRCM
Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille

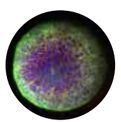
50 ANS
de recherche & d'innovation médicale

Le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
à la pointe de la lutte contre le cancer

SOMMAIRE

Edito : 50 ans de recherche et d'innovation médicale p. 6-7

A propos du CRCM p. 8


Au cœur du continuum de la recherche p. 38

La formation et l'enseignement p. 56

Remerciements p. 64

Edito

Jean-Paul BORG

Directeur du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

50 ans de recherche et d'innovation médicale

Pionnier dans la lutte contre le cancer, le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) se mobilise depuis 50 ans, pour mieux comprendre les grands mécanismes biologiques à l'origine de la maladie et les traduire en innovations médicales.

Unité de recherche Inserm créée en 1972 sur le campus hospitalier de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), ce laboratoire devenu Centre de recherche en 2008, a fait évoluer ses thématiques et a resserré ses liens avec l'hôpital et l'université, en bénéficiant du soutien de l'Etat et des collectivités territoriales. Cette mixité chercheurs - médecins a été renforcée par le partenariat avec le CNRS en 2012.

Grâce à ce positionnement unique, le CRCM est devenu au fil des ans, un acteur incontournable de découvertes scientifiques majeures dans le cadre des Plans Cancer nationaux :

- clonage de gènes et identification d'anomalies chromosomiques à l'origine des leucémies et tumeurs solides ;
- génération d'anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs et des ligands immunitaires ou tumoraux pour contourner les résistances aux immunothérapies ;
- identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse à ces traitements.

Aujourd'hui, le CRCM s'appuie sur les dernières avancées des technologies «omiques» pour décoder les voies de signalisation de la cellule tumorale ainsi que ses anomalies génomiques et protéiques afin d'accélérer le développement de médicaments. Ses équipes initient, avec l'hôpital, des programmes de médecine personnalisée améliorant le diagnostic, le choix thérapeutique et la prévention.
Le CRCM est affilié aux principaux acteurs stratégiques de la recherche et de la formation en France, contribuant ainsi à la dynamique d'innovation par la création et l'essaimage de sociétés de biotechnologies. Maillon essentiel du Cancéropole PACA, le CRCM est à l'origine avec les facultés de Sciences Médicales et Paramédicales, des Sciences et de Pharmacie, de la création de 3 Instituts d'établissement Aix-Marseille Université (AMU). Le Centre est un acteur majeur de l'enseignement en oncologie médicale et scientifique, incluant les mathématiques, la physique, la bioinformatique et l'intelligence artificielle.

En maintenant ses efforts pour la caractérisation des dysfonctionnements de la cellule cancéreuse et du système immunitaire, le CRCM s'inscrit aux côtés de l'hôpital, dans une démarche durable d'amélioration de la prise en charge et la qualité de vie des patients grâce à l'identification de nouveaux traitements.

Je tiens à remercier les directions et les représentants de nos institutions Inserm, AMU, le CNRS et l'IPC, qui apportent un soutien fidèle et constant à nos actions.

Je rends également hommage à Dominique MARANINCHI et Patrice VIENS, anciens Directeurs de l'IPC et à l'actuel Directeur Général, le Pr Norbert VEY, pour leur contribution majeure au rayonnement scientifique du Centre, ainsi qu'à la Directrice et aux Directeurs qui m'ont précédé - George MEYER, Henri BONNEAU, Claude MAWAS et Françoise BIRG - dont les initiatives et les accomplissements ont permis de tracer la voie pour les générations suivantes.

Pour finir, je souhaite remercier chaleureusement les Directeurs des Départements et des Unités de Recherche qui ont rejoint le CRCM au fil des ans, ainsi que l'ensemble des personnels, passés et présents, étudiants, chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs, techniciens et administratifs, qui ont oeuvré (et le font encore !) à la réussite de cette aventure scientifique, médicale et humaine qu'est le CRCM !

A propos du CRCM

“ Le CRCM est une grande Unité Mixte de Recherche (UMR) animée aujourd’hui par un effectif de plus de 450 personnes. Son personnel est réparti au sein de 22 équipes de recherche, 18 plate-formes scientifiques et 3 services communs qui travaillent en étroite collaboration avec les équipes cliniques de l’IPC et de l’Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM).
L’activité du Centre est régulée par ses quatre organismes de tutelle (l’Inserm, AMU, le CNRS et l’IPC), et s’organise sur 3 sites géographiques : l’IPC, le Campus de Luminy et le Campus Timone.

Jean-Paul BORG
Directeur du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

Claude MAWAS
Directeur de l'Unité U119 «Unité de Recherche en Cancérologie et Thérapeutiques Expérimentales» de 1985 à 2000

L'Unité 119, première unité de recherche intégrée sur le cancer en France

D'un point de vue pratique, la cancérologie est une discipline complexe, car de tout temps elle a associé la clinique, la pharmacologie et la recherche. Lors de ma prise de fonction en 1985, ce type de groupement n'était présent qu'aux Etats-Unis, où les Centres Anticancéreux ou ***Comprehensive Cancer Centers***, étaient tous des organismes polyvalents. Ma rencontre avec Dominique MARANINCHI, alors Directeur du Département de Thérapie Expérimentale de l'IPC, s'est faite autour du constat suivant : le déficit de ce type d'organisation sur le territoire national représentait un préjudice important pour la prise en charge des malades. Notre objectif, avec le lancement de l'Unité de recherche U119, soutenu par nos organismes de tutelle respectifs, l'Inserm de notre côté, et la Faculté de médecine pour l'IPC, était de fonctionner collectivement.

L'Unité 119 a ainsi été la première unité de recherche contre le cancer en France fonctionnant de façon intégrée, associant l'ensemble des cliniciens opérant sur des indications différentes - hématologie, cancers solides - et des chercheurs, et souhaitant développer les meilleurs projets de recherche, s'appuyant sur des technologies de pointe au service de stratégies thérapeutiques innovantes.

Lire la suite

Françoise BIRG
Directrice du Centre de Recherche en
Cancérologie de Marseille de 2001 à 2011

Du Service de Recherche hébergé par l'hôpital au Centre de Recherche Inserm

Lancement d'un Service de Recherche à l'origine du CRCM

1969 • 1985

A l'origine du CRCM, il y avait le «Service de Recherche» du Centre Régional Anti-Cancéreux de Marseille, qui deviendra plus tard l'IPC, localisé dans une aile de l'hôpital de Sainte Marguerite voisin.
En 1969, l'IPC migre dans un nouveau bâtiment, exclusivement clinique, et le «Service de Recherche» s'installe dans un bâtiment préfabriqué grandement financé par une association, le GEFLUC (Groupement des Entreprises Françaises dans la Lutte contre le Cancer), qui avait mis en place une stratégie originale de collecte de fonds, associant comme donateurs les salariés et leurs entreprises. Ce préfabriqué hébergera l'Unité jusqu'en 1991. En 1972, le laboratoire devient l'Unité 119 de l'Inserm «Carcinogénèse par le Virus Polyome et Étude des Tumeurs Mélaniques» dirigée par le Pr Henri BONNEAU de 1972 à 1974.
En 1974, le Dr Georges MEYER, responsable des laboratoires de biologie à l'IPC, lui succède, et l'Unité devient «Unité de Cancérologie Expérimentale».
J'ai rejoint ce laboratoire à l'hôpital Sainte Marguerite ; j'étais attirée par la biologie moléculaire encore naissante dans ces années, et pas par la biochimie centrée autour de la purification/caractérisation de protéines ! Je n'ai jamais regretté mon choix !
J'ai été recrutée Stagiaire de Recherche à l'Inserm en 1971, et ai pu bénéficier du dispositif de Mise à disposition d'organismes extérieurs, et rejoindre le laboratoire du Dr Renato DULBECCO à l'Imperial Cancer Research Fund (ICRF) à Londres en 1974.
Je désirais analyser l'intégration de l'ADN de polyome dans la cellule transformée, et j'ai trouvé un environnement propice à l'apprentissage des techniques de biologie moléculaire, en particulier grâce au Dr Robert KAMEN.
Pour ce faire, j'ai mis au point la technique de Southern blot, et suis rentrée à l'U119 en mars 1977 avec mes premières préparations d'enzymes de restriction, non encore commercialisées. La technique du Southern blot a été suivie par le Northern blot et le Western blot, qui permettent respectivement l'analyse de l'ARN et des protéines d'une cellule avec des sondes appropriées.
Au milieu des années 70, le séquençage de l'ADN était encore une technique très artisanale ! On mesure les évolutions technologiques dans ce domaine !

En 1977, création de l'Equipe de virologie moléculaire

De retour à l'U119, j'ai rapidement été rejointe par deux autres chercheurs Inserm, Jean IMBERT et Odile DE LAPEYRIÈRE, puis un étudiant, François COULIER. Nos travaux ont porté sur la caractérisation de cellules transformées par polyome et SV40, en collaboration avec des collègues niçois et grenoblois. Parmi les résultats les plus importants, nous avons pu montrer une expression de P53 dans toutes les phases du cycle cellulaire (lignées de cellules de rat triées en croissance exponentielle), alors que les autres études avaient été réalisées sur des cellules carencées en sérum et ré-induites à proliférer. Par ailleurs, ces mêmes cellules de rat transformées par le virus simien SV40, forment des tumeurs chez l'animal syngénique après une longue phase de latence, cette croissance tumorale s'accompagne de la perte d'expression des gènes viraux précoces, évoquant un phénomène de «hit and run».
En 1985, Claude MAWAS prend la direction de l'Unité. Notre équipe décide de faire partie de cette «nouvelle» unité, de terminer les travaux en cours, chacun étant libre ensuite de choisir ses futures orientations.

1er rang de gauche à droite : Françoise BIRG, Monique BERREBBI, Georges MEYER, Henri BONNEAU, Mme ROUQUETTE (cytologiste IPC)
2ème rang de gauche à droite : Nadine BARRATIER, Marie-Edith LAVY, Jackie PLANCHE, Anne-Marie SARTRE, Michèle BEREBBI (Technicienne et secretaire)

L'U119 «Cancérologie et Thérapeutique Expérimentales», dirigée par Claude MAWAS

1985 • 2000

En prenant la direction de cette Unité implantée au sein du Centre Anti-Cancéreux, la volonté de Claude MAWAS était de mettre l'homme et le patient au centre des recherches ; sa formation de médecin hématologiste, ses recherches en immunologie, et la rencontre avec Dominique MARANINCHI, alors Directeur du Département de Thérapie Expérimentale de l'IPC, ont été déterminantes dans ces orientations.
L'ambition partagée était de faire de la recherche d'excellence, transférer les résultats à la clinique, dans le désormais banalisé «from bench to bedside», et en retour, répondre aux questionnements des cliniciens.
La première traduction en a été la création d'une équipe de recherche clinique centrée principalement sur la leucémie et la greffe de moelle, partie intégrante de l'Unité.
Graduellement vont se structurer trois laboratoires «de transfert» avec le soutien de Dominique MARANINCHI, devenu Directeur de l'IPC, qui apporte des espaces de laboratoire, des personnels et des équipements dédiés.
Il est apparu nécessaire aux Directeurs de l'IPC et du CRCM de mettre en place un enseignement de troisième cycle dédié,

afin de former les nouvelles générations de scientifiques, médecins et pharmaciens aux spécificités de la recherche en cancérologie. Dominique MARANINCHI est ainsi à l'origine de la création du DEA (Diplôme d'Etudes Approfondies) de Pharmacologie et Oncologie, associant également les sciences sociales et les bio-statistiques, fin 1998; Daniel OLIVE en reprendra la responsabilité quelques années plus tard.
Les témoignages de Claude MAWAS et Dominique MARANINCHI sur cette stratégie et les réalisations communes, illustrent ces approches, de même que ceux de Daniel BIRNBAUM et Daniel OLIVE. Malgré des thématiques de recherche différentes, nous avions une volonté commune de partage des techniques, de collaborations, se traduisant par de nombreuses publications entre les équipes. Les témoignages de Patrice DUBREUIL, de Florence BARDIN sont évocateurs de ces années. Soulignons également la compétence des personnels ingénieurs et techniciens, toujours volontaires pour mettre en place les nouvelles technologies, le CoreTech actuel en témoigne !
Mon premier apport à l'hôpital a été la mise en place de l'analyse du chimérisme donneur/ receveur grâce au Southern blot couplé à l'utilisation de sondes minisatellites pour suivre la reconstitution hématopoïétique de patients leucémiques après allogreffe de moelle. Mais la relativement faible sensibilité de la méthode (détection de 10% du génome du donneur), lui a fait préférer la PCR (Polymerase Chain Reaction). Ultérieurement je m'intéresserai à la caractérisation moléculaire de translocations variantes ou cryptiques, notamment au sein d'une Action Concertée Européenne.

Construire …
Le préfabriqué abritant le laboratoire n'étant pas extensible, il fallait construire ! Claude MAWAS s'y est employé, fortement soutenu par l'Administrateur Délégué Inserm Michel RETOURNA. Une belle chance de s'impliquer dans la définition et l'aménagement de nos futurs espaces de travail, prenant en compte la nécessité de travailler sur des cellules humaines dans un environnement P2, et permettant d'accueillir de nouvelles équipes.
Mais construire a aussi eu une valence scientifique, Claude MAWAS ayant coordonné la réponse à l'appel d'offres de constitution d'Instituts Fédératifs de Recherche. Ainsi l'IFR 57 ICIM, l'Institut de Cancérologie et d'Immunologie de Marseille, a permis de regrouper les laboratoires impliqués dans la recherche en cancérologie, et a contribué à faire émerger certains plateaux techniques, en finançant des équipements lourds. Lui succède en 2004, l'IFR 137 coordonné par Daniel OLIVE et Jean-Pierre GORVEL, et dont l'ambition principale est d'accroître les synergies entre recherche fondamentale et clinique.

De l'U119 au Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
2001 • 2011

Au début des années 1980, le Directeur Général de l'Inserm, Philippe LAZAR, a mis en place une évaluation quadriennale des unités, avec création/évaluations intermédiaires pour trois quadriennaux. Avec le soutien de l'assemblée générale des personnels, j'ai postulé à la direction de l'U119, direction effective en 2001.
Ces premières années nous ont permis de conforter les orientations antérieures, et d'accueillir de nouveaux chercheurs sur appels d'offres compétitifs, des initiatives validées par notre Conseil Scientifique.
L'année 2000 a vu la mise en place de la mixité des structures Inserm avec l'Université, qui devient l'une de nos tutelles.
La signature en 2003 d'une Convention Tripartite - Inserm, Université, IPC - reconnaît et conforte ces interactions fortes.

Elle officialise le rôle d'IPC en tant qu'hébergeur de l'Unité.L'IPC deviendra officiellement l'une de nos tutelles en 2008, lors de la création en Centre de Recherche. Christian BRECHOT, devenu Directeur de l'Inserm en 2001, met l'accent sur cette intégration fondamental/clinique, avec la création des contrats d'interface, mais aussi dès 2005, avec la volonté de créer des Centres de Recherche ; le Conseil Scientifique en définira les modalités.
L'Unité s'inscrit également dans la dynamique du lancement du Plan Cancer, avec la création du Canceropôle PACA, initialement coordonné par Dominique MARANINCHI. Le Canceropôle fête ses 20 ans en 2023, et le CRCM et l'IPC sont fiers d'avoir contribué à cette belle aventure !

Une expérience originale …
Dans le cadre de cette convention, ont été «lancés» des contrats d'interface, avec la particularité de créer des « binômes » chercheur/clinicien, tant en génomique qu'autour de la protéomique, et ce dès 2003. Les jeunes cliniciens se sont ainsi formés à la recherche, et devenus responsables de services, contribuent à ce dialogue fondamental/clinique, qui est l'une de nos ambitions fondatrices.
Le projet de recréation 2004-2007 a tenu compte de ces particularités. L'Unité, devenue U599 « Cancérologie », a accueilli de nouveaux membres, chercheurs mais aussi ingénieurs et techniciens, elle est formée de 10 équipes, incluant une équipe «Oncologie et Investigation Clinique», et deux équipes Avenir.

Création du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)
Notre Unité devait être recréée pour un nouveau mandat, 2008-2011. De fortes spécificités de recherche, une belle intégration scientifico-clinique, nous pensions avoir tous les atouts pour postuler à notre transformation en Centre de Recherche. L'évaluation très favorable ainsi obtenue nous permet de représenter aujourd'hui le pôle de recherche sur le cancer de Marseille.

Construire, encore …
Une recherche performante en cancérologie doit s'appuyer sur des expertises diverses et complémentaires : les attirer sur le site impliquait de disposer de nouvelles surfaces de laboratoires. Le dépôt par IPC d'un tel projet d'extension, dans le cadre du CPER 2007-2013, a été fortement soutenu par nos tutelles, l'Université, l'Inserm, par le Canceropôle, par l'INCa, et cofinancé par le Conseil Régional Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Conseil Général des Bouches du Rhône, le FEDER, au titre des équipements, et l'IPC.
Une autre belle aventure, pour laquelle je tiens à remercier le Directeur de l'IPC de l'époque, Patrice VIENS, et son Secrétaire Général, Philippe MICHARD, ainsi que les Services Techniques, Financier et Achats, pour leur soutien tout au long de cette réalisation.
Les équipes de l'UPR 3081 CNRS «Instabilité du Génome et Cancérogenèse» emménageront en 2012, et l'UMR Inserm 624 «Stress cellulaire» rejoindra elle aussi le CRCM. Ainsi s'écrit une nouvelle page de l'histoire du CRCM…

Dominique MARANINCHI
Directeur de l'Institut Paoli-Calmettes de 1990 à 2006

La collaboration IPC/CRCM au cœur de grandes découvertes hautement stratégiques pour la compréhension de la complexité biologique de plusieurs maladies

Le diabète de type 1, maladie auto-immune, est généré par l'activation de lymphocytes T.
L'un des points forts de la collaboration avec l'Unité 119 portait sur l'usage de technologies de pointe pour tenter d'élucider les questions biologiques posées, chacun s'appuyant sur son expertise pour poursuivre des objectifs précis de recherche et d'innovation médicale. Des rencontres régulières ont ainsi permis des découvertes fortuites dans le diabète de type 1 : pour citer un exemple, Françoise BIRG implantera à Marseille la technologie du Southern blot, point de départ de l'étude génomique qui s'est ensuite développée via la PCR.
Grâce à ces technologies, nous avons pu démontrer que nous avions transféré un diabète à partir de lymphocytes T activés du greffon, une première mondiale, élucidant de façon décisive la physiopathologie de cette maladie.

L'immunothérapie par les cytokines
A la fin des années 1980, un nouveau saut qualitatif a été réalisé avec Steven A. ROSENBERG et l'utilisation de l'IL-2 clonée, c'est l'épopée des cytokines et le développement de nouvelles approches pour tenter de contourner le problème initial de réactivation de la tumeur lors de la suppression des lymphocytes T : qu'advenait-il de ce phénomène si on réactivait les lymphocytes T ? Les nombreux travaux réalisés dans ce domaine ont confirmé que la balance du système immunitaire était très subtile dans le contrôle de la maladie cancéreuse. Nous avons ainsi démontré les premiers que l'IL-2 *in vivo* pouvait entraîner des rémissions de leucémies aiguës, de leucémies myéloïdes chroniques, de lymphomes non hodgkiniens, s'ajoutant à l'effet sur les tumeurs solides brillamment démontré dans les travaux de l'Institut national du cancer (National Cancer Institute, NCI). La place de ces stratégies d'immunothérapie sera ultérieurement développée avec des anticorps monoclonaux (mAbs) levant le blocage du système immunitaire en présence d'une tumeur maligne qu'il tolérait.

Les anti-CTLA-4/PD-1
Nous avons ainsi contribué à l'essor des mAbs dans les traitements d'immunothérapie ciblant les mécanismes de blocage de la réponse immunitaire par la cellule tumorale. Cette expertise, et la connaissance des procédés réglementaires et contrôles qualité propres au développement de programmes cliniques, ont largement contribué à l'essaimage académique au sein d'un tissu de sociétés de biotechnologie innovantes, qui plaçaient le CRCM dans une position très attractive pour les partenariats avec les industriels de la pharmacie.

L'immunologie mais pas que…
L'immunologie est très importante dans la surveillance du cancer, mais les caractéristiques propres au tissu et à la cellule cancéreuse méritaient d'être analysées, et pas uniquement dans leur dimension antigénique. La cellule cancéreuse a une capacité de croissance très importante et arrive ainsi à modifier son microenvironnement. Plusieurs équipes du CRCM ont été très investies dans les domaines de description moléculaire d'un certain nombre de cancers, leucémies et cancers solides, dont le cancer du sein en particulier.
En 1986, avec l'arrivée de Daniel BIRNBAUM, de retour des Etats-Unis, et qui souhaitait cloner des oncogènes, le CRCM a fait un saut qualitatif dans la caractérisation et l'analyse fonctionnelle de gènes impliqués dans la genèse, l'invasivité, la probabilité de guérison de plusieurs cancers. L'investissement dans la pharmacologie moléculaire, a complété et intégré cette démarche vers une stratégie thérapeutique moderne dite individualisée.
Le fort engagement de chercheurs tels que Patrice DUBREUIL et Jean-Paul BORG, a eu une interface fructueuse avec de nouvelles générations de cliniciens à la double culture, futurs piliers hospitalo-universitaires, tels que François BERTUCCI, Anthony GONCLAVES et Norbert VEY.

L'innovation médicale passe par l'essaimage des expertises
Ce phénomène a toujours existé au CRCM et s'est amplifié avec l'avènement des technologies «omiques» et des nouveaux systèmes de collecte, de gestion et de valorisation des données associées aux projets de recherche. Ce succès s'est traduit par de nombreuses collaborations avec des industriels internationaux sur des projets de développement clinique dont certains évalués directement par la Food and Drug Administration (FDA).

Economie du transfert, impact économique de l'innovation
Claude MAWAS a fait venir et a accompagné la première installation dans un Centre Anti-cancéreux d'une Unité de Sciences Humaines et Sociales d'économie de la santé (médecins, psychologues, économistes, et sociologues), créée et dirigée par Jean-Paul MOATTI, montrant l'originalité du fonctionnement de l'IPC, mixité qui a créé des synergies intéressantes avec les experts des sciences du vivant.

Lire la suite

POINTS DE REPÈRES

1981
De retour de Seattle (Etats-Unis), Dominique MARANINCHI installe à Marseille une Unité pilote de greffe de moelle.

1983
Premiers traitements *in vitro* des greffons de moelle, suppression des lymphocytes T en situation d'allogreffes, et de cibles leucémiques en situation d'autogreffe. Développement de plusieurs approches techniques de traitement des greffons par des anticorps monoclonaux : opsonisation, lyse complément-dépendante, immunotoxines, billes flottantes recouvertes d'anticorps monoclonaux (en collaboration avec Immunotech).

Daniel BIRNBAUM
Chef d'Equipe «Oncologie Prédictive»

A la recherche de nouveaux oncogènes à partir de tumeurs humaines prélevées à l'hôpital

Au cours de mon stage post-doctoral effectué à Cold Spring Harbor (New-York) dans un laboratoire spécialisé sur les gènes Ras, une famille de protéines avec un rôle de proto-oncogènes qui venait tout juste d'être découverte, nous avions mis en évidence le gène KRas qui est le plus muté dans les cancers humains. A mon retour en France en 1986, j'ai choisi d'intégrer l'Unité 119 alors dirigée par le Dr Claude MAWAS car je souhaitais poursuivre mes travaux de recherche sur les tumeurs humaines en intégrant un laboratoire adossé à un hôpital. J'ai ainsi pu contribuer à l'essor de cette Unité de recherche en apportant une expertise dans le domaine de la biologie moléculaire et de la recherche sur le cancer, avec un intérêt particulier pour les oncogènes. Nous poursuivons un double objectif : 1) découvrir grâce aux technologies de biologie moléculaire, et plus tard de génomique, de nouveaux oncogènes comme (FLT3, SXL1, etc.), dans les cancers solides, mais aussi dans les hémopathies malignes; 2) faire bénéficier des technologies mises au point et de nos découvertes, les laboratoires de l'Unité qui opéraient sur d'autres types de cancer. Une sorte de mutualisation des savoirs et des technologies qui correspond encore aujourd'hui à la politique de recherche menée par le CRCM.

> « j'ai toujours été partisan d'une recherche hybride qui se pratique aussi bien dans le laboratoire qu'en clinique.

La recherche et la médecine de transfert

La réponse d'un patient à un traitement, et la résistance du cancer à ce même traitement, correspondent à la modification de gènes. Pour comprendre le cancer, il faut donc une expertise de généticien et de biologiste moléculaire.

Après une période de configuration du laboratoire qui a duré près de 6 ans, nous avons pu nous lancer dans l'aventure, en installant dès 1992, un laboratoire dit de transfert, directement dans l'enceinte de l'hôpital. A cette époque, la biopathologie du cancer du sein était encore largement méconnue, malgré le nombre élevé de recrutements de tumeurs du sein effectués par l'IPC.

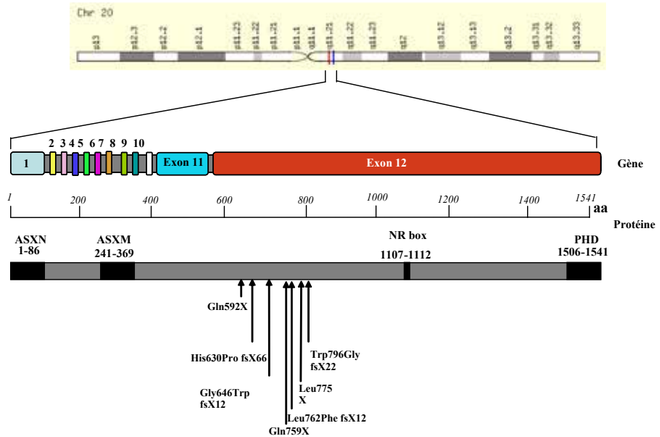
Notre laboratoire était donc animé par une équipe pluridisciplinaire composée de chercheurs en biologie moléculaire, d'anatomopathologistes, d'oncologues et de chirurgiens.

Ce «circuit-court» de la recherche, nous permettait d'accélérer les échanges pour l'obtention des échantillons et de leurs données associées.

Cette configuration avant-gardiste pour l'époque, a été rendue possible grâce à la grande complicité entre le Directeur de l'IPC, le Pr Dominique MARANINCHI et Claude MAWAS.

Des programmes innovants de recherche ont ainsi pu voir le jour, grâce à la contribution du généticien Bertrand JORDAN et l'arrivée du Pr François BERTUCCI, avec lequel nous avons mis au point la technologie des puces à ADN à la fin des années 1990. Au début des années 2000, sur ce modèle collaboratif, nous sommes devenus spécialistes, voire à la pointe de toutes les technologies de biologie moléculaire disponibles dans le monde.

Nous avions conscience que la bioinformatique était le «nerf de la guerre», nous avions donc des ingénieurs bioinformaticiens au laboratoire, dont Pascal FINETTI, qui assuraient l'analyse des données. Cette association des technologies et de la bioinformatique nous a permis de faire des bonds qualitatifs dans nos projets de recherche.



Le gène ASXL1, situé sur le chromosome 20, est fréquemment muté dans les hémopathies malignes. Il comporte 12 exons. Les mutations surviennent dans l'exon 12 et sont responsables de la production d'une protéine tronquée

Le médecin au contact du malade donne souvent l'impulsion des échanges et des découvertes, il pose les bonnes questions auxquelles nous tentons de répondre dans le laboratoire, par la mise en place de nouveaux outils transférés à la clinique. Il est donc hautement stratégique de former les médecins qui travaillent sur des maladies dont les mécanismes biologiques sont encore méconnus.

Je suis très heureux d'avoir personnellement contribué, dans notre laboratoire, à la formation d'un grand nombre de chercheurs recrutés, mais aussi de praticiens hospitaliers.

Norbert VEY
Directeur Général de l'Institut Paoli-Calmettes

Entretenir la «cross-fertilisation» des programmes de recherche, en facilitant les échanges entre les laboratoires et l'Hôpital

Avec l'entrée officielle de l'IPC en 2008 parmi les organismes de tutelle du CRCM, nous avons assisté à la concrétisation d'une démarche commune du Centre de recherche et de l'Hôpital initiée dans les années 1970.

L'offre systématique et le soutien à des parcours de formation à la recherche des jeunes oncologues, concrétisés par des thèses d'université et des post-doctorats dans des laboratoires prestigieux, est une des clés de cette stratégie. Ces dix dernières années, elle s'est développée sous l'impulsion de la génération précédente, aujourd'hui aux responsabilités, qui avait elle-même bénéficié de ce soutien. Elle s'inscrit dans la durée avec des postes d'interface soutenus par l'Inserm ou par des organismes caritatifs.

Deux éléments majeurs dans la stratégie de l'hôpital ont permis de consolider le continuum recherche-soin : ce sont la création d'une Unité dédiée aux essais de phase précoce, et la création d'un poste de Directeur de la Recherche Translationnelle.

L'Unité de phase précoce, labellisée par l'INCa en 2010 et co-dirigée initialement par le Pr Anthony GONÇALVEZ et moi-même, s'est rapidement développée et a bénéficié d'une importante valorisation au sein du CRCM permettant notamment la création d'entreprises dans notre écosystème. L'exemple de la collaboration avec Innate Pharma sur le développement préclinique et clinique d'anticorps anti-KIR dans les leucémies, en est une illustration. Enfin, grâce à la labélisation comme Site de Recherche Intégrée sur le Cancer (SIRIC) obtenue sur la période 2012-2017 en collaboration avec l'AP-HM, nous avons su structurer et consolider des programmes translationnels forts dans 3 pathologies phares pour le site : les cancers du sein, du pancréas et les leucémies.

Accélérer les programmes de médecine personnalisée ou de précision

Une autre approche de recherche, basée sur les techniques de biologie moléculaire, et initiée dans les années 2010 avec l'avènement de la génomique, a consisté à faire du profilage des tumeurs afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, couplée à l'utilisation de petites molécules capables de bloquer des processus de développement tumoraux complexes, et de transférer rapidement ces nouvelles technologies vers la clinique.

En mettant en place des collections d'échantillons reliées à des bases de données cliniques et des programmes de recherche centrés sur des approches multi-omiques, nous avons pu établir de nouvelles signatures prédictives, mais également identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.
Au-delà de publications majeures, des essais cliniques prospectifs ont pu être mis en place pour valider ces signatures ou la faisabilité de stratégies d'aide à la décision thérapeutique.

Le Centre de Ressources Biologiques (CRB) constitue une valeur ajoutée hautement stratégique pour notre modèle de recherche

Parmi les connexions qui existent entre l'Hôpital et le CRCM, les échantillons et leurs données associées occupent une place essentielle.
Durant les dix dernières années, nous avons développé le Centre de Ressources Biologiques dirigé par le Pr Christian CHABANNON, en privilégiant la qualité des méthodes de conservation et l'accès aux échantillons.
Nous faisons évoluer les modalités de constitution des dernières collections vers des modèles plus agiles. Elles sont constituées dans le cadre d'essais cliniques validés par les Comités d'Ethique, et conçues pour répondre à des questions sur la résistance aux traitements. Ces cohortes doivent s'adapter rapidement aux avancées thérapeutiques puisque l'enjeu est la compréhension des mécanismes de résistance. Par ailleurs, pour mieux appréhender l'adaptabilité tumorale, des prélèvements multiples en cours de traitement doivent être réalisés.

Des structures agiles et évolutives pour accompagner les innovations thérapeutiques

Notre stratégie reste centrée sur l'étude des mécanismes de la résistance aux nouveaux traitements.
Nous continuons à prioriser les trois pathologies (sein, pancréas, leucémies) pour lesquelles le continuum de la recherche fondamentale a été solidement structuré, mais nous développons aussi des approches similaires dans de nouveaux domaines comme les cancers colorectaux ou de l'ovaire.
En réorganisant le CRCM autour de 4 départements thématiques, nous souhaitons fluidifier les interactions entre équipes, stimuler la pluridisciplinarité et améliorer l'intégration des cliniciens. Nous continuons par ailleurs à consolider les plate-formes translationnelles gérées par l'Hôpital.

De nouvelles thématiques de recherche sont en train de voir le jour

Elles portent notamment sur les liens entre le vieillissement et la leucémogénèse, mais également sur la compréhension des effets secondaires et des séquelles liées aux nouvelles thérapies, en particulier celles qui ciblent le système immunitaire ou l'instabilité génomique, afin de mieux les prédire et les traiter.

Deux enjeux majeurs à l'horizon 2030 : la data et les collaborations

Si la problématique des collections biologiques reste centrale dans la stratégie de l'IPC et du CRCM, celle de la donnée revêt désormais une importance croissante du fait de l'augmentation exponentielle de la quantité de données produites, mais aussi de la complexité règlementaire.
Avec la mise en place d'un entrepôt de données commun à l'IPC et au CRCM, nous inscrivons notre politique de la donnée dans la stratégie de mise en lien du soin et de la recherche centrée sur les patients, stratégie que nous poursuivons depuis des années.

Un cluster de recherche au cœur d'un écosystème territorial

Le CRCM constitue le pilier majeur du système de recherche en cancérologie. Il entretient, avec les laboratoires situés sur le Campus de Luminy, une grande proximité sur les enjeux de recherche en immunologie. Il existe une grande porosité entre les sites, notamment du côté de l'enseignement et de la formation des étudiants dont les trajectoires se nourrissent d'expériences interdisciplinaires.

Lire la suite

Marie-France TINLAND
Directrice Administrative et Financière

L'évolution de l'encadrement administratif des projets de recherche

Au cours des dernières décennies, la stratégie nationale de conduite de la recherche vise à regrouper les unités de recherche en grandes Unité Mixte de Recherche (UMR).
La modernisation du pilotage de la recherche s'est accompagnée d'une montée en puissance progressive des financements sur projet au lieu de financements sur subventions d'Etat, notamment depuis la création en 2005 de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR), en cohérence avec les priorités thématiques. Ainsi, la proportion subventions d'Etat/financements sur projet, est passée de 80/20 en 2007, à l'exacte proportion inverse aujourd'hui[1].
On a voulu s'inspirer du modèle américain en empruntant seulement certains aspects. Ce faisant, la relative cohérence du modèle initial a parfois été perdue.
La recherche s'organise en partenariats avec les universités. Les organismes publics (CNRS, Inserm) ont défini des priorités de recherche thématisées, comme celle sur le cancer, en plus de leur mission de recherche fondamentale.
Un nouveau système d'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur a vu le jour avec la création de l'Agence Nationale pour l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (AERES) en 2006, remplacée par le Haut Conseil de l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCERES) en 2013.
Une autre évolution importante de ces dernières années, est une forte incitation au dépôt de brevets et à la création de jeunes entreprises innovantes.
Couplé au choix du mode de financement sur projet à durée déterminée (ANR, européen, etc.), ceci pose, au passage, la question de la préservation de l'équilibre nécessaire entre recherche fondamentale et recherche appliquée.

(1) Hors salaire des statutaires

Lire la suite

CRCM
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille

3 sites
Institut Paoli-Calmettes (IPC), Timone (Faculté de Pharmacie), Luminy

12 000m2
dédiés à la recherche et l'enseignement

450 personnes
22 équipes, 30 nationalités

1 CoreTech
18 plate-formes technologiques et de bioinformatique

Essaimage
4 sociétés de biotechnologie

4 organismes de tutelles
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Aix-Marseille Université (AMU), Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut Paoli-Calmettes (IPC)

123 protocoles
de phases précoces (I, I/II et II)

Industriels Pharmaceutiques
Valorisation et développement clinique de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques

Recherche translationnelle

Recherche Clinique

De la découverte au patient

Recherche Fondamentale

Enseignement Formation

350 publications
(par an)

45 étudiants
27 thèses de doctorat
40 post-doctorants
(par an)

Florence BARDIN
Ingénieure d'études, Equipe «Interactions Leuco/Stromales dans l'Hématopoïèse normale et pathologique»

Le CRCM favorise l'évolution des carrières en encourageant l'acquisition de nouvelles compétences

En 1980, j'ai intégré l'Equipe du Dr Georges MEYER alors Directeur de l'U119, pour seconder Anne-Marie BERNARD, son ingénieur d'études. Je travaillais sur des modèles murins, travaux pour lesquels je me suis formée et obtenu les habilitations d'expérimentation animale et de culture cellulaire.

C'est en 1985, à l'arrivée du nouveau Directeur de l'Unité, le Dr Claude MAWAS, que j'ai rejoint, avec Marc LOPEZ, l'Equipe de Patrice DUBREUIL et de Paulo de SEPULVEDA qui dirigent actuellement l'Equipe «Signalisation, Hématopoïèse et Mécanismes de l'Oncogenèse».
Patrice MANNONI est arrivé et a créé le Centre de Thérapie Cellulaire et Génique co-dirigé par Christian CHABANNON (Thérapie Cellulaire) et Claude BAGNIS (Virologie).

Au début, notre laboratoire était installé dans le bâtiment pluridisciplinaire hébergeant actuellement la plate-forme Trget, avant que l'IPC ne déploie des laboratoires dédiés sur le campus ; je travaillais alors sous la direction de Cécile TONNELLE, Directeur de Recherche Inserm, sur la mise en place de modèles de souris humanisées SCID (souris immunodéficientes), dont une partie des équipes de recherche se servent encore actuellement. Ces modèles ont été repris par Rémi CASTELLANO lors de la création de la plate-forme Trget.

Suite au départ à la retraite de Cécile TONNELLE, j'ai rejoint le laboratoire de Michel AURRAND-LIONS - Chargé de Recherche Inserm - qui arrivait de Genève, et avait besoin d'un ingénieur. En plus de l'installation dans les nouveaux locaux, mes missions au sein du laboratoire concernaient la gestion du budget et des commandes de l'équipe, afin d'établir la pièce de culture cellulaire, ainsi que la constitution d'un pool de modèles murins au sein de l'animalerie. J'ai également contribué à la formation des étudiants et des chercheurs sur les techniques de chirurgie et d'injection, grâce à mon expertise sur ces modèles animaux.

Mon histoire avec le Centre, qui dure depuis plus de 42 ans, m'a permis d'exercer dans 6 corps de métier différents (agent technique, adjoint technique, technicien classe normale, classe exceptionnelle, assistant ingénieur, ingénieur d'études), diversifiant ainsi mes responsabilités au-delà des questions scientifiques.

Si je suis aujourd'hui responsable de la procédure de test des sérums de veau foetal pour l'ensemble des équipes de recherche, je gère également la commission ITA (Ingénieurs Techniciens Administratifs) qui a pour mission première le suivi du bien-être des techniciens de nos services, et de l'évolution de leurs carrières.
J'ai exercé des responsabilités au sein de la commission paritaire pendant de nombreuses années, j'occupe la fonction de Vice-Présidente du Comité d'Entreprise Inserm à Marseille, et je fais partie du Comité SBEA (Structures en charge du Bien-Être des Animaux). Mon expérience facilite donc beaucoup les échanges entre notre laboratoire et l'IPC, notamment lorsqu'il s'agit de collecter, pour nos projets, des ressources biologiques stockées dans la biobanque.

> « J'ai connu l'U119[1] avec des équipes qui fonctionnaient dans un Algéco; aujourd'hui le Centre emploie plus de 450 personnes réparties au sein de 22 équipes de recherche et 18 plate-formes technologiques
>
> (1) Unité de Recherche Inserm 119

Les contributions de notre expertise aux grandes découvertes du CRCM et de l'IPC
Si elle est actuellement questionnée par une partie de la population, la recherche qui s'appuie sur l'utilisation de modèles murins pour établir des preuves de concept, a été déterminante pour le développement de stratégies thérapeutiques.
La découverte des nectines, la greffe de moelle osseuse, les CAR-T cells, tous les cancérologues qui exercent actuellement à l'IPC, ont reçu des formations spécifiques dans nos laboratoires sur ces différentes techniques de recherche. Mais nos interactions avec les médecins et les chercheurs ne s'arrêtent pas là. Nous - ingénieurs et techniciens - participons aux réunions d'équipe pour apporter notre expertise technologique et proposer des stratégies qui nous semblent opportunes pour adresser les questions scientifiques dans les meilleures conditions. Les nouvelles avancées thérapeutiques permettent aux patients d'aborder la maladie avec plus de sérénité, comme dans le cancer du sein par exemple, où les premiers traitements d'immunothérapie n'ont débuté que dans les années 2000.
C'est une grande fierté d'avoir pu contribuer, avec nos moyens, à ces nombreux succès.

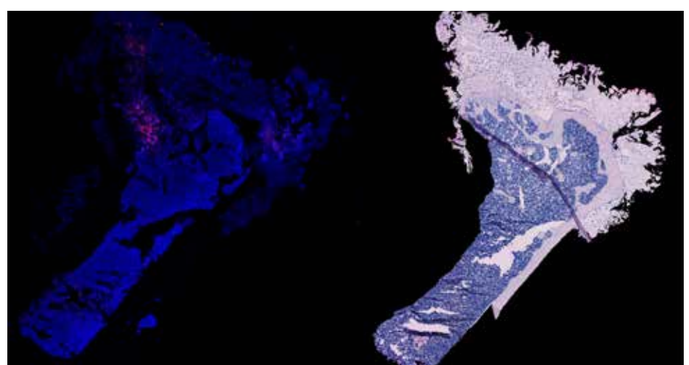


Image de gauche : technique RNA Scope microscopie confocal, mosaïque 25x, bleu : DAPI rouge : IMLL AF9. Image de droite : fémur de souris coloré et hematoxyline

L'attelage IPC-Inserm constitue l'une des clés de la réussite du CRCM

Reconnaissance de l'Unité comme Centre de Recherche pour accompagner la montée en puissance de la lutte contre le cancer

Dès 2005, le Directeur de l'Inserm en place, le Pr Christian BRECHOT, a décidé de la création de Centres de Recherche pour accroître la visibilité des laboratoires financés par l'organisme de tutelle. Créée en 1972 à Marseille, l'Unité Mixte de Recherche U119, devenue U599 en 2004, avait déjà atteint une maturité certaine ; cette demande de création de Centre de Recherche, portée par Françoise BIRG, a été très favorablement accueillie par nos instances.

Cette évolution du laboratoire s'inscrivait dans une volonté stratégique et scientifique de réunir l'ensemble des forces de recherche en cancérologie du territoire autour des entités CRCM et de l'IPC, ce qui a été réalisé progressivement. L'actuel Bâtiment R a pu être construit sur le site grâce notamment à l'apport de contrats de plan Etat-Région (CPER). Il a permis d'accueillir les équipes CNRS de l'ex UPR 3081 «Instabilité du génome et Cancérogenèse» en 2012. Le laboratoire de recherche sur le cancer du pancréas, dirigé par Juan IOVANNA, a également été partie prenante de ce projet. Les membres du Centre de Recherches en Oncologie Biologique et Onco-pharmacologie (CRO2) dirigé par Dominique LOMBARDO, rejoindront le projet CRCM en 2018.

Cette dynamique continue, et est accompagnée par la construction de nouveaux bâtiments pour héberger les nouvelles équipes. C'est dans cette perspective de regroupement, que dès 2015 a germé le projet du bâtiment «Fight Cancer» actuellement en construction, un projet développé par l'Inserm, et qui aura pour objet de regrouper toutes les équipes qui travaillent actuellement sur le pancréas sur les Campus de l'IPC et de Luminy.

L'appellation de Centre de Recherche constitue donc à la fois la reconnaissance sur l'instant de la phase de maturité atteinte par l'Unité Mixte de Recherche, mais également un moyen stratégique de regrouper toutes les forces de recherche en présence sur un même site.

L'attelage IPC-Inserm constitue l'une des clés de la réussite du CRCM

L'une des forces du Centre est de compter dans son organisation, des représentants issus des principaux organismes scientifiques de recherche du pays, tels que l'Inserm et le CNRS.

La genèse de l'écosystème de recherche que nous connaissons aujourd'hui, a débuté il y a près de 40 ans à l'initiative de scientifiques présents sur le Campus de Luminy, qui ont souhaité à l'époque, renforcer les liens de la recherche fondamentale avec l'Hôpital. Cet attelage Inserm-IPC, illustre parfaitement la dynamique de recherche souhaitée par notre organisme depuis la paillasse jusqu'au lit du patient, c'est la mission de recherche et d'amélioration des programmes de Santé Publique que nous poursuivons en qualité d'opérateur de l'Etat.

Si le CRCM propose actuellement des programmes de recherche translationnelle réunissant l'ensemble des acteurs de notre territoire opérant dans des structures publiques ou privées, c'est en partie grâce à la force de l'attelage entre l'Inserm et l'IPC, devenu organisme de tutelle du Centre en 2008. Dans notre paysage *Insermien*, nous ne connaissons que très peu de cas où l'hôpital devient un organisme de tutelle pour un centre de recherche. Dans ce cas précis, l'IPC a développé une vraie stratégie de recherche avec le succès des développements de programmes en clinique que nous connaissons aujourd'hui, je pense bien sûr au programme de thérapie cellulaire des CAR-T cells, mais ce n'est pas le seul.

Une grande complicité à la tête des organisations

La bonne entente des Directeurs de ces deux entités, a constitué pour l'Inserm, l'élément déclencheur qui a permis d'envisager un changement d'échelle pour un laboratoire de recherche. Dans la culture de l'Inserm, le Délégué Régional, outre les démarches administratives dont il est chargé, développe des liens humains forts avec les représentants des structures qu'il coordonne. L'Inserm a toujours encouragé les initiatives et les prises de décision communes par les directeurs de structures. Personnellement, j'ai toujours été très proche de Dominique MARANINCHI et des autres Directeurs de l'IPC, Patrice VIENS puis Norbert VEY aujourd'hui. Cette grande proximité a permis de mettre en place des stratégies communes pour la construction de nouvelles structures, je prends pour exemple la construction du nouveau bâtiment de l'IPC5, qui a été décidé en concertation avec le Pr VIENS pour la partie du financement concernant l'achat d'équipements : cette complémentarité est un vecteur d'accélération des projets.

Aujourd'hui, l'Inserm continue à soutenir la course aux armements pour lutter contre la maladie

Les investissements de l'Inserm doivent s'inscrire dans la continuité des démarches que nous avons déjà effectuées : le projet de développement du centre «Fight Cancer», en grande partie financé par l'Inserm, le bâtiment de l'IPC5, au sein d'Amidex, etc.

Le nouveau bâtiment «Fight Cancer» dédié à la recherche sur le cancer du pancréas

Nous avons bien conscience que l'efficacité des programmes portés par les chercheurs et les cliniciens, dépend des moyens mis à disposition pour financer des équipements de pointe et maintenir une politique de ressources humaines adaptées aux besoins des équipes; c'est un discours que nous adressons régulièrement aux représentants des collectivités territoriales déjà très impliqués sur ces questions.

Les technologies évoluent très vite, et les équipes doivent pouvoir se doter des meilleures expertises spécifiques en bioinformatique ou en intelligence artificielle. Nous continuerons d'accompagner ces démarches avec les moyens qui nous sont alloués, grâce au Plan Cancer du gouvernement notamment, pour maintenir le niveau d'excellence des projets de recherche développés dans nos laboratoires. Nous sommes également très fiers d'avoir contribué à l'essaimage des découvertes dans de nombreuses sociétés de biotechnologies et de laboratoires pharmaceutiques, qui constitue aujourd'hui, un tissu industriel performant pour proposer de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques pour les patients, et ouvre de nouvelles perspectives de recrutement pour les scientifiques formés dans nos laboratoires.

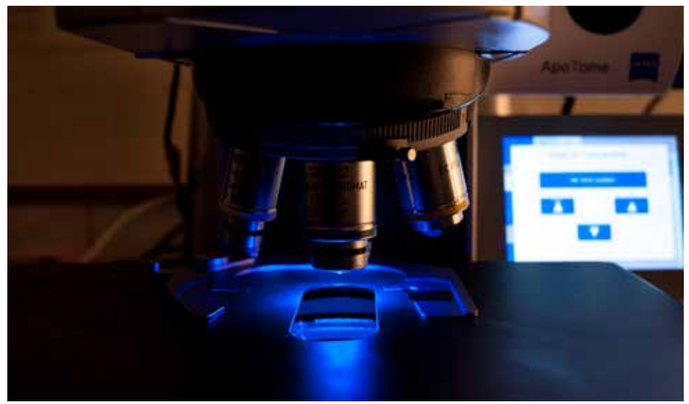
Dominique NOBILE - Délégué Régional Inserm Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse

Un partenaire majeur de l'Université pour la recherche et la formation en cancérologie

En cinquante ans d'existence, le CRCM est devenu l'une des plus importantes unités du site d'Aix-Marseille, en taille bien sûr, en passant de 20 personnes à 420, mais surtout en termes de qualité et d'impact.
Le CRCM s'appuie sur les spécificités de ses quatre tutelles pour développer une vision intégrée de la recherche en cancérologie, de la formation à la recherche clinique en passant par la biologie fondamentale, et en s'appuyant sur des approches numériques et expérimentales. Il s'est intégré dans les écosystèmes locaux et nationaux pour construire des plate-formes technologiques à l'état de l'art, et mener ses recherches au meilleur niveau, renforçant ainsi son attractivité en les ouvrant à une large communauté.
Je tiens également à souligner l'implication et le dynamisme du CRCM et de ses membres, dans la mise en œuvre de la stratégie du site d'Aix-Marseille, dont les axes principaux sont l'interdisciplinarité, le lien formation-recherche et l'ouverture sur l'Europe. Dès la création d'Aix-Marseille Université (AMU), la Direction de l'Unité a été un acteur majeur de la promotion et de l'animation de la recherche interdisciplinaire, en coordonnant le Pôle de Recherche Interdisciplinaire et Intersectoriel (PR2I) en santé. Elle a aujourd'hui la responsabilité de l'un des 21 instituts d'établissement, l'Institut Cancer Immunologie (ICI), qui regroupe les activités de 7 unités de recherche et de 3 facultés autour de cette thématique.
Le CRCM est un modèle dans sa capacité à valoriser les résultats de sa recherche. Il a su profiter de sa proximité avec les cliniciens de l'IPC et de son implantation au sein de la Faculté de Pharmacie sur le Campus Timone, pour développer des recherches translationnelles très concrètes. Ceci s'est traduit par sa participation à des programmes de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU), mais surtout à la création d'un nombre significatif de start-ups, dont certaines sont devenues des pépites du site d'Aix-Marseille. Les principaux succès du site dans ce domaine de la valorisation industrielle sont issus du CRCM.
En 50 ans, le CRCM a acquis une visibilité nationale et internationale incontestable qui permet au site d'Aix-Marseille d'être devenu l'un des leaders en cancérologie. L'Unité est particulièrement attractive et cela s'est traduit par des recrutements d'excellents candidats nationaux et internationaux lors de ces dernières années.
Le CRCM met le site d'Aix-Marseille en lumière dans le domaine de la cancérologie et le rend attractif pour les étudiants, les personnels impliqués dans la formation et la recherche, les cliniciens et les entreprises. Il a su créer une dynamique autour de cette thématique qui va continuer à s'amplifier, et permettre l'accrétion de nouvelles compétences.
A un titre plus personnel, je suis impressionné par le dynamisme et la capacité du CRCM à porter l'excellence en cancérologie à tous les niveaux, tout en maintenant un esprit d'équipe au sein de l'Unité.
Un grand merci au CRCM et à ses membres pour tout ce qu'ils ont fait lors de ces 50 premières années, et rendez-vous pour les 100 ans.

Philippe DELAPORTE - Vice-Président Recherche, Direction de la Recherche et de la Valorisation - Aix-Marseille Université

Le CNRS, partie prenante de la stratégie scientifique du CRCM



Le CRCM est devenu un acteur majeur de la recherche en cancérologie fondamentale et appliquée en France et dans le monde. Le pari de la fusion entre, une unité de recherche Inserm sur la recherche en cancérologie et une unité de recherche fondamentale du CNRS, a réussi avec une recherche de haut niveau.
Le CNRS soutient les recherches permettant de décrire et comprendre les mécanismes physiologiques et physiopathologiques des cancers au travers d'approches moléculaires, cellulaires, intégratives et multidisciplinaires. Ainsi, les recherches développées au CRCM sont en parfaite adéquation avec les objectifs du CNRS, et la présence des personnels CNRS indique clairement combien cet établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), est fortement impliqué dans la stratégie scientifique du CRCM. Les thématiques de recherche développées dans ce grand institut marseillais sont centrées sur des aspects très fondamentaux des cancers, tels que les mécanismes de réplication de l'ADN ou la stabilité et l'instabilité du génome. Il y développe aussi des recherches plus appliquées en très étroite interaction clinique avec l'IPC.
C'est donc un parfait exemple de coopération entre deux organismes nationaux de recherche et une université. Dans ces conditions, le CNRS a récemment souhaité renforcer au CRCM, une nouvelle thématique de recherche très originale sur le rôle des modifications de glycosylation dans les cancers, en permettant le recrutement d'un directeur de recherche venant de l'étranger, expert de ce sujet. De même, ces dernières années, le CRCM a poursuivi avec succès son recrutement de jeunes chercheurs CNRS, indiquant clairement une évolution novatrice et audacieuse des thématiques de recherche.
Comme il l'a fait précédemment, le CNRS poursuivra son soutien marqué au CRCM dans les années à venir et lui souhaite un avenir fertile en découvertes.

André LE BIVIC - Directeur de l'institut des Sciences Biologiques

50 ans de découvertes stratégiques dans la lutte contre le cancer !

Le CRCM n'a cessé de se renforcer au fil des années, se construisant autour d'un continuum de recherche, jusqu'à la clinique incarnée par l'IPC, son allié historique.

Le Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) créé à l'initiative de Dominique MARANINCHI, accompagne le CRCM depuis 2003 dans les étapes essentielles de la découverte scientifique, en participant à la création et au renforcement de plate-formes technologiques, de la biobanque, et des liens avec l'écosystème marseillais mais aussi niçois, ainsi qu'en propulsant les innovations.

L'aventure du CRCM est avant tout une histoire humaine, de femmes et d'hommes exigeants et passionnés, ayant une vision claire et une volonté assurée de faire de leur Centre un acteur incontournable de la lutte contre les cancers.

J'ai intégré cet écosystème en 2008, nos bureaux étaient alors hébergés par l'IPC, et le CRCM fut mon premier sujet d'étude. Vous m'avez accueillie, vous chercheurs, chefs d'équipe, cliniciens, toi Jean-Paul qui donne une vision stratégique ambitieuse au Centre depuis toutes ces années.
Félicitations à chacun de vous qui vous impliquez au quotidien au sein du CRCM, pour mieux comprendre les pathologies cancéreuses, pour proposer de nouvelles thérapies et donnez de l'espoir aux patients atteints de cancers.

Clara DUCORD, Directrice du Canceropôle PACA de janvier 2018 à septembre 2022

Le CRCM nourrit l'excellence scientifique et l'innovation sur notre territoire

> « Marseille bénéficie d'un tissu entrepreneurial unique en cancérologie grâce à de fructueuses collaborations avec la recherche académique du territoire et une culture de l'essaimage qui a permis l'émergence de nombreuses entreprises de biotechnologie ces 25 dernières années

Marseille possède un écosystème unique de dimension mondiale qui couvre tous les domaines thérapeutiques concernés par la cancérologie et qui répond aux enjeux de souveraineté nationale, ainsi qu'aux défis médicaux et industriels du renouveau de l'innovation médicale française.

Fort de plus de 50 ans de découvertes et d'innovations en cancérologie, le CRCM est aujourd'hui un centre d'excellence mondial, qui attire des chercheurs de toute origine, regroupe des plate-formes technologiques de premier plan international et qui a conservé cet esprit de pionnier des chercheurs qui mettent leur énergie et leur engagement au service de la Science.

Le CRCM est également un acteur majeur de l'innovation en cancérologie et une structure d'interface clé avec le monde industriel. Au travers de collaborations industrielles, mais aussi, car ses chercheurs sont à l'origine de plusieurs découvertes et d'entreprises qu'Eurobiomed accompagne désormais dans leur développement.

Engagés au service de leur territoire, les chercheurs sont au cœur de l'écosystème d'innovation et œuvrent au quotidien pour faire reconnaître l'excellence de leur territoire, favoriser la recherche, accélérer la mise sur le marché d'innovation de rupture au bénéfice des patients. Ce sont de formidables ambassadeurs de leur territoire auprès des pouvoirs publics, des chercheurs ou des industriels français et étrangers.

Nous sommes fiers de pouvoir être aux côtés des équipes du CRCM pour accompagner le développement des travaux de recherche des années à venir et déployer des grands projets qui viendront renforcer notre territoire et son excellence scientifique !

Emilie ROYÈRE, Directrice Générale du Pôle de compétitivité santé des régions Sud et Occitanie (Eurobiomed)

Les célébrations des 50 ans du CRCM signent un beau succès dans le temps

> « En 2001, en parallèle de nos projets de recherche, je participais à la création d'un réseau sur une maladie rare, «la mastocytose», à l'origine de la création d'AB Science[1], bénéficiant d'une nouvelle loi sur l'innovation et du soutien de Christian BRÉCHOT, le Directeur Général de l'Inserm à l'époque

(1) www.ab-science.com

J'ai rejoint l'Unité de Recherche Inserm (U119) en 1985, il y a 38 ans, Claude MAWAS venait d'en prendre la direction et nous avait, avec d'autres anciens, proposé de participer à une aventure. Il s'agissait de se rapprocher des patients et de l'hôpital à la marge de la recherche fondamentale, en établissant déjà les prémices de ce qui allait devenir la recherche translationnelle. Le but était d'intégrer les cliniciens à nos projets de recherche sur l'oncologie et l'immunologie. Je parle d'aventure car, à cette période, le CRCM se résumait à quelques préfabriqués pour les laboratoires, les bureaux et l'animalerie, où parfois nous avions la compagnie de fourmis, de souris sauvages et la vigne vierge qui infiltrait les pièces de culture.

Quittant le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML) pour rejoindre l'Unité et l'Inserm, son organisme de tutelle historique, ma reconversion de l'immunologie vers l'hématologie s'est faite au travers de rencontres : avec Françoise BIRG et la biologie moléculaire, Patrice MANNONI et l'hématopoïèse, Daniel BIRNBAUM et les oncogènes. Nous venions de découvrir que les oncogènes pouvaient être des récepteurs cellulaires, que certains récepteurs hématopoïétiques et certains oncogènes étaient des kinases. Certains récepteurs kinases hématopoïétiques pouvaient donc être des oncogènes impliqués dans les hémopathies.

En 1990, Olivier ROSNET opérant alors au sein du laboratoire de Daniel BIRNBAUM, venait de cloner FLT3, un autre récepteur kinase hématopoïétique qui s'avèrerait être, quelques années plus tard, décrit par une équipe japonaise, comme l'un des oncogènes les plus importants en onco-hématologie. Au-delà de l'énorme frustration de ne pas avoir été à l'origine de cette importante découverte, nous étions convaincus que ces récepteurs kinases pouvaient devenir des cibles thérapeutiques.
L'an 2000 est venu conforter ce concept. Un «magic bullet», le Gleevec de Novartis, un inhibiteur de la tyrosine kinase Abelson utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, allait révolutionner la prise en charge des patients leucémiques et soutenir «le concept de thérapie ciblée» ou de médecine personnalisée : à une maladie pouvait correspondre une cible et donc un médicament.

Le CRCM allait rejoindre ce mouvement autant en recherche fondamentale qu'en clinique, par la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, par l'étude des voies de signalisation cellulaire et de la dérégulation des kinases. Certains d'entre nous cherchèrent alors les bases des mécanismes de l'oncogenèse et de la coopération oncogénique entre différentes protéines ; d'autres choisirent d'étudier les différentes voies d'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale.
En 2001, en parallèle de nos projets de recherche, je participais à la création d'un réseau sur une maladie rare, «la mastocytose», à l'origine de la création d'une start-up (AB Science) dont j'allais être le co-fondateur grâce à une nouvelle loi sur l'innovation et au soutien de Christian BRECHOT, le Directeur Général de l'Inserm à l'époque. Nos premiers essais cliniques débutèrent en 2006 avec le masitinib, dirigé contre l'activité du mastocyte en ciblant la kinase de c-Kit. AB Science entrait en bourse (Euronext) en 2009 avec 120 salariés et une autorisation du MasivetTM en médecine vétérinaire dans le mastocytome du chien. Parallèlement, des essais cliniques débutèrent en médecine humaine dans plusieurs indications impliquant l'activité du mastocyte et plus récemment l'identification de l'activité de ce même masitinib dans des pathologies neurodégénératives (Alzheimer, SEP, Maladie de Charcot, etc.) grâce à son action sur les cellules gliales. A ce jour, cette histoire inachevée devrait se poursuivre encore quelques temps avant de connaître son aboutissement.

Proche de la retraite, j'ai eu le privilège de participer à ces révolutions technologiques et de côtoyer autant de collègues ou amis venus d'horizons très différents réunis au sein du Centre. J'aime à rappeler que mon parcours au CRCM a débuté par une aventure familiale d'une vingtaine de personnes avant de devenir un Centre de recherche réputé et attractif.
Une aventure réussie !

Bon anniversaire au CRCM, à tous ses membres présents et à venir.

Patrice DUBREUIL, Chef d'Equipe «Signalisation, Hématopoïèse et Mécanismes de l'Oncogenèse»

L'essaimage des découvertes dans les sociétés de biotechnologie fait partie de notre ADN

> Parmi ces outils, nous avons eu la chance d'identifier une molécule recherchée depuis le milieu des années 1980, le ligand activateur des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2, l'anti-BTN3A.
> La surprise vient du fait que cette molécule ressemble très fortement aux molécules de co-signalisation classiques CD80 et CD86

Dès les années 1980, l'Unité de Recherche Inserm (U119) dirigée par Claude MAWAS, avait mis en place une stratégie de partenariats industriels efficace. Cela s'est traduit par des essais cliniques dans les domaines de la transplantation et du SIDA à Marseille, Paris et Nantes. Les anticorps monoclonaux (Acms) développés ont été produits par Immunotech, puis Mérieux (anti-CD25, anti-CD11a et anti-CD4). Cependant, ce premier développement s'est tari du fait du désengagement de Mérieux dans la décennie qui a suivi.

La naissance d'Imcheck Therapeutics[1]

Malgré cette déception pour l'IPC et l'U119, j'ai pu continuer mes travaux de recherche sur cette même idée, avec la création d'Acms immunomodulateurs dans des approches de cancérologie, transplantation et auto-immunité. Parmi ces outils, nous avons eu la chance d'identifier une molécule recherchée depuis le milieu des années 1980, le ligand activateur des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2, l'anti-BTN3A.
La surprise vient du fait que cette molécule ressemblait très fortement aux molécules de co-signalisation classiques CD80 et CD86. Cette découverte est l'occasion de mettre en lumière le travail remarquable de deux étudiants en thèse, Audrey COMPTE dans le laboratoire de Marc LOPEZ qui a pu identifier la cible initiale BTN3A, et Yves GUILLAUME qui permis de comprendre sa fonction de ligand activateur des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2. Du fait de sa biologie originale, l'identification de cet Acm a été un élément clé dans le dialogue avec les investisseurs pour la création d'une nouvelle société de biotechnologie, connue aujourd'hui sous le nom d'Imcheck Therapeutics (ICT).

Cette société, qui a pu obtenir plus de 150 millions d'euros depuis 2015, emploie aujourd'hui 45 personnes sur le site voisin du CNRS. Après un essai de Phase 1 réussi utilisant un Acm anti-BTN3A activateur, ICT co-développe avec l'IPC et des centres cliniques européens, un essai de Phase 2 dont les résultats sont attendus en 2024. Des résultats préliminaires permettent déjà de démontrer que l'activation *in vivo* des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 modifie profondément le micro-environnement tumoral des tumeurs solides par afflux de lymphocytes T et Natural Killers (NK). ICT travaille par ailleurs sur d'autres cibles identifiées en parallèle dans le laboratoire portant sur les butyrophilines.

En 2019, ces efforts de valorisation scientifiques accomplis par le CRCM et l'IPC, ont donné lieu à la création d'autres start-ups telles qu'Alderaan Biotechnology[2] autour des lymphocytes T régulateurs, et Emergence Therapeutics[3] basée sur la technologie Antibody Drug Conjugate (ADC) utilisant, en premier lieu, la Nectin-4 découverte par Marc LOPEZ.
En 2021, ce fut le tour de Stealth IO de voir le jour, une nouvelle société qui nous a permis de nous reconcentrer sur des projets impliquant de l'immunomodulation plus classique, une thématique qui occupe à nouveau le devant de la scène.

D'autres molécules, en cours d'évaluation et déclinant toutes les facettes des stratégies thérapeutiques et technologiques du moment, telles que les ADC, les anticorps multi-spécifiques et les CAR-T cells, pourraient très vite venir rejoindre les pipelines des sociétés de biotechnologie existantes, voire contribuer à la création de nouvelles entités innovantes.

Daniel OLIVE, Chef d'Equipe «Immunité et Cancer»

(1) www.imchecktherapeutics.com
(2) www.alderaan-biotechnology.com
(3) www.emergencetx.com

Valorisation des découvertes scientifiques

La situation exceptionnelle du CRCM adossé à l'IPC représente une opportunité pour développer une recherche translationnelle, du patient vers la recherche, et de la recherche vers le patient. La découverte au CRCM du biomarqueur tumoral nectine-4 et le développement d'un nouveau médicament associé, dans le traitement des cancers, est un exemple concret de réalisation d'un programme translationnel de recherche au service du patient.

Découverte et preuve de concept

2005 • 2017

Il s'agit de la découverte au CRCM d'un nouveau biomarqueur tumoral appelé nectine-4. Initialement, nous avons identifié et décrit la nectine-4 comme un biomarqueur dans un sous-type de cancer du sein dit « triple-négatif ». La nectine-4 est très rapidement apparue comme un marqueur d'intérêt dans le traitement de ce cancer de mauvais pronostic.
A la différence des autres sous-types, aucun traitement ciblé spécifique n'existe pour ce type de cancer. La nectine-4 est une molécule d'adhérence ancrée et accessible à la surface des cellules cancéreuses.
A l'instar de la molécule de surface HER2 utilisée comme cible spécifique dans le traitement du cancer du sein HER2+, nous avons développé une approche de ciblage par une immuno-toxine permettant de délivrer une drogue cytotoxique directement à la tumeur.
Cette immuno-toxine est composée d'un anticorps reconnaissant la nectine-4, conjugué à une drogue de chimiothérapie ou Antibody-Drug Conjugate en anglais (ADC). Comparé à la chimiothérapie classique, nous avons montré une efficacité supérieure et une toxicité réduite dans des souris xénogreffées avec des tumeurs humaines de cancer du sein triple-négatif.

Développement d'un médicament ADC dirigé contre la nectine-4

2018 • 2023

Ces années de recherche ont été ponctuées par la publication de 15 articles scientifiques et différents brevets. Le projet de développer un médicament a démarré en 2018 lorsque nous avons obtenu la confiance d'un premier investisseur (Kurma Partners), puis de la SATT Sud-Est, aboutissant à la création de la start-up Emergence Therapeutics[1] fin 2019.
L'objectif durant plus de 3 ans, a été de produire un ADC contre la nectine-4 présentant les meilleures propriétés d'efficacité avec une toxicité réduite et de proposer un médicament ADC de nouvelle génération ayant une indication thérapeutique la plus large possible. Le CRCM a contribué et contribue avec force, au développement de ce médicament appelé ETx-22.
En 2022, Emergence Therapeutics a eu la confiance de 11 investisseurs qui ont apporté un total de 94 millions d'euros pour le développement de la série A permettant d'aller jusqu'à la 1ère phase clinique (Phase I) prévue en 2024.

Essai clinique de Phase I

2024

Cette étude de Phase I est avant tout une étude d'escalade de doses nécessaire et obligatoire dans le développement d'un nouveau médicament. Elle permet de montrer que le médicament est sans danger, et de définir la dose optimale administrable. Ces données seront ensuite appliquées aux patients dans les études cliniques d'efficacité (Phase II et Phase III). Cette étude et les suivantes seront réalisées à l'IPC.

Marc LOPEZ, Ingénieur de Recherche
Equipe «Oncologie Prédictive»

(1) www.emergencetx.com

Au cœur du continuum de la recherche

> La nouvelle configuration des programmes de recherche du CRCM en départements permet le développement de nouvelles approches fondamentales et translationnelles menées en concertation avec les cliniciens.

Pierre Henri Gaillard et Bertrand Llorente
co-Directeurs du Département «Intégrité du Génome»

Intégrité du Génome

Notre Département trouve son origine dans la création en 2006 de l'Unité Instabilité du Génome et Cancérogenèse (IGC) sur le Campus Joseph AIGUIER du CNRS à Marseille.
En 2012, l'Unité et le CRCM fusionnent et les 5 équipes de l'IGC s'installent dans un bâtiment de recherche nouvellement construit sur le Campus de l'IPC. Elargi à 6 dès 2016 avec l'arrivée d'une équipe ATIP-Avenir, ce groupement d'équipes constitue un noyau de recherche qui se distingue immédiatement par son identité thématique forte, les «3R» (Réplication, Réparation, Recombinaison de l'ADN), et nouvelle au sein du CRCM. La dynamique des interactions qui caractérise les «3R» est le fruit du partage d'expertises complémentaires autour de centres d'intérêts communs. Un élément clé du maintien de cette dynamique sera la perpétuation des séminaires bimensuels permettant aux étudiants et post-doctorants, en priorité, de présenter leurs travaux et de bénéficier d'un retour critique de l'ensemble des «3R».
En 2022, la création du Département «Intégrité du Génome» dirigé par Pierre-Henri GAILLARD et Bertrand LLORENTE, permet de renforcer l'identité et la visibilité de nos équipes tout en facilitant les échanges et l'identification de nouvelles interactions possibles avec les 3 autres Départements dont la création s'inspire du mode de fonctionnement des «3R».

De manière générale, les recherches menées au sein du Département ont pour but de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui maintiennent l'intégrité du génome et les conséquences de la perturbation de ces mécanismes sur le cancer et le vieillissement. Dans la plupart des cas, le processus tumoral est initié par la mutation d'un ou de plusieurs gènes conférant à la cellule prétumorale un pouvoir proliférratif illimité.

Ces propriétés hyperproliférratives des cellules tumorales sont souvent à l'origine d'une instabilité génomique importante potentiellement létale en l'absence de mécanismes spécifiques qui maintiennent l'intégrité du génome. Ainsi, aux stratégies anti-cancéreuses génotoxiques conventionnelles qui endommagent directement l'ADN de la cellule tumorale, de nouvelles stratégies exploitent ce talon d'Achille de la cellule cancéreuse en inhibant les mécanismes de protection du génome auxquelles elle est assujettie.
Une meilleure compréhension des mécanismes du maintien de l'intégrité génomique est donc importante pour mieux comprendre l'étiologie des cancers, et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques anticancéreuses.
Le Département est actuellement composé de six équipes aux expertises complémentaires utilisant une grande variété de systèmes modèles allant de la bactérie et la levure jusqu' aux lignées de cellules humaines ou la souris. Par des approches génétiques, génomiques, biochimiques, cellulaires, ou utilisant des modèles de souris, ces équipes étudient les mécanismes de réponse aux dommages et à la réparation de l'ADN dont les dérégulations entraînent une accumulation de mutations et de réarrangement chromosomiques fréquemment associées au développement tumoral.

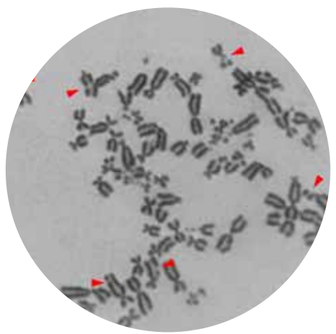
Les équipes du Département développent des projets de recherche fondamentale et translationnelle menés en collaboration avec les cliniciens de l'IPC. Elles réalisent régulièrement des contributions clés dans le domaine de la stabilité du génome se traduisant par des publications de renommée internationale.
Le Département est aussi activement impliqué dans l'enseignement. Cette activité comprend la formation d'étudiants aux techniques de laboratoire, l'enseignement de cours théoriques et pratiques dans le cadre de programmes nationaux et internationaux de masters et de doctorats.

Focus

Observation de l'action, en temps réel, des nanomachines de la réparation de l'ADN

Les équipes de recherche du Département ont mis en place un système de pinces optiques couplé à de la micro-fluidique et microscopie à fluorescence, capables de capturer et de manipuler des molécules d'ADN uniques, et de visualiser, en action et en temps réel, les nano-machines de la réparation de l'ADN. Cette approche consiste à capturer et à manipuler des molécules d'ADN uniques, et à observer en direct le comportement de protéines rendues fluorescentes lorsqu'elles interagissent avec l'ADN. Elle permet d'explorer et de révéler les aspects dynamiques de ces interactions indirectement ou pas accessibles par la biochimie classique.

Cette technologie ouvre de nouvelles voies d'analyse beaucoup plus directes pour étudier, par exemple, le mouvement d'une protéine sur l'ADN, le mécanisme utilisé par une protéine pour reconnaître un dommage dans une molécule d'ADN, ou encore, l'action d'une protéine recouvrant l'ADN pour le compacter ou y induire une boucle. Cette approche « molécule unique » implémentée au CRCM, permet d'obtenir une vision tout à fait innovante des processus qui réparent l'ADN endommagé, et permet d'aboutir à la découverte de phénomènes encore inconnus au niveau du comportement de ces machines moléculaires dont le rôle est de maintenir l'intégrité du génome, et d'empêcher la transformation tumorale.



Lésions (flèches rouges) observées sur chromosomes métaphasiques dans des cellules humaines produisant un excès de la protéine SLX4

Onco-Hématologie et Immuno-Oncologie (OHIO)

Les fondements scientifiques du Département Onco-Hématologie - Immuno-Oncologie ou OHIO, dirigé par Estelle DUPREZ et Raynier DEVILLIER, ont émergé lors des discussions sur les contours de la structuration du CRCM en départements de recherche.
Ainsi, six équipes du Centre (AURRAND-LIONS, CHAMES, COLLETTE/MORELLI, DE SEPULVEDA, DUPREZ, NUNÈS/DEVILLIER), avec la recherche clinique en onco-hématologie de l'IPC se sont regroupées au sein du Département OHIO.

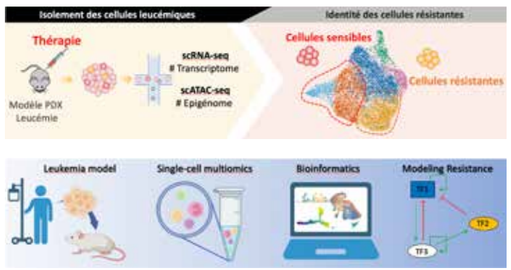
Le Département comprend une centaine de personnes, et bien que toutes mènent une recherche autour de l'hématologie et l'immunologie, le spectre de leurs activités reste finalement assez large. D'une manière générale, les activités d'OHIO partent de projets fondamentaux visant à mieux comprendre les mécanismes tumoraux en lien avec le microenvironnement et l'hétérogénéité cellulaire à l'origine de résistances aux traitements, et proposer des alternatives thérapeutiques. Le Département mêle la biologie des cellules souches, les voies de signalisation et les mécanismes épigénétiques conduisant à la tumorigenèse, l'immunologie fondamentale et l'immunothérapie, ainsi que le développement de stratégies thérapeutiques.

Attentes et actions

Nous attendons de la structuration du Département OHIO qu'elle contribue à proposer une cohérence thématique et à renforcer la visibilité des thèmes de recherche développés au CRCM en lien avec le système hématopoïétique, la cancérologie et l'immunologie, au niveau national et international. C'est une opportunité unique de présenter une cohérence thématique, de faire émerger des projets transversaux inter-départements ainsi que des projets collaboratifs émanant d'équipes en dehors d'OHIO. C'est aussi l'occasion de renforcer les liens existants entre les différentes équipes du Département et de favoriser de nouvelles interactions. Afin d'accroître ces interactions, nous allons stimuler l'animation scientifique entre les équipes. Nous avons déjà franchi une étape avec la création d'une lettre d'information d'OHIO, la *OHIOLetter*, qui rend compte des événements scientifiques et met en avant les travaux des jeunes chercheurs.
La structuration d'OHIO va contribuer grandement aux relations exceptionnelles que les chercheurs en hémato-immunologie ont tissées avec l'IPC et les cliniciens. C'est sûrement grâce à eux que le Département OHIO a sa raison d'être. Les équipes qui composent OHIO accueillent depuis longtemps des cliniciens en hématologie et bénéficient de leur expérience clinique. Cela fait également quelques années que les informations des laboratoires de l'OHIO ont inspiré la pratique clinique en hématologie de l'IPC. Les équipes ont la culture du «bench to bedside» et du «bed to benchside». Cette culture a été alimentée par l'organisation de réunions mensuelles conjointes entre cliniciens et scientifiques, au cours desquelles les nouvelles opportunités de recherche ainsi que les essais cliniques menés à l'IPC sont discutés. Le défi du Département sera de continuer à développer cette bidirectionnalité en créant de nouveaux liens entre les équipes de recherche et les cliniciens.

Focus

Modèle d'étude OHIO



La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un groupe hétérogène de maladies caractérisées par la prolifération d'un clone progéniteur hématopoïétique bloqué dans sa différenciation.

Le blocage peut concerner chaque étape de la maturation des précurseurs myéloïdes. La maladie se développe dans la moelle osseuse et la présence de clones malins inhibe l'hématopoïèse normale. L'incidence globale annuelle de la maladie est de 3,8 cas pour 100 000 adultes dans les pays occidentaux, mais elle passe à 15 cas pour 100 000 chez les personnes âgées de plus de 60 ans.

De nombreux progrès ont été réalisés dans la caractérisation et l'évaluation des marqueurs moléculaires de la LAM qui sont désormais utilisés pour la stratification du risque. Néanmoins, la connaissance des mécanismes moléculaires responsables des rechutes conduisant à des évolutions péjoratives de la maladie reste fragmentaire.
Plusieurs équipes du Département OHIO développent des technologies de pointe telles que les analyses en cellule unique, les analyses d'expression génique ou la cytométrie en flux/masse pour étudier les événements à l'origine de la maladie en lien avec le micro-environnement.

Le but est d'identifier des biomarqueurs du risque de rechute et de nouvelles pistes thérapeutiques. La force de ces approches est de combiner des modèles expérimentaux chez l'animal avec des études translationnelles et cliniques menées à l'IPC, ce qui permet de transposer les résultats au lit du patient.
Par exemple, des altérations des cellules NK ont été associées à des résultats cliniques défavorables dans la LAM, nous permettant d'envisager des traitements qui consistent à réactiver les fonctions anti-leucémiques de ces cellules.

Département Communication Cellulaire et Micro-environnement (CoMET)

Le Département Communication Cellulaire et Micro-environnement (CoMET), dirigé par le Dr Sophie VASSEUR, est composé de 5 équipes de recherche regroupées autour d'un objectif commun : la compréhension des mécanismes biologiques qui régulent la survie, la plasticité, la dissémination aux organes distants, et la résistance aux traitements de la cellule cancéreuse. Les projets de recherche fondamentaux développés au sein de CoMET explorent la biologie des cancers, au niveau cellulaire, et aussi à l'échelle globale de la tumeur en intégrant dans les modèles d'études le compartiment tumoral, contenant les cellules cancéreuses, et aussi le compartiment stromal, incluant les cellules non cancéreuses, nommé "micro-environnement". Le but ultime de ces recherches est de découvrir des cibles utiles pour développer de nouvelles thérapies anti-cancer et d'enrichir nos connaissances sur la biologie tumorale avec l'obsession de leur utilité en clinique.
CoMET comprend une cinquantaine de membres incluant des chefs d'équipes (Jean-Paul BORG, Flavio MAINA, Pascale ZIMMERMANN, Sophie VASSEUR, Richard TOMASINI, Luca LIGNITTO, Frédéric BARD), des chercheurs confirmés ou post-doctorants, des cliniciens, des doctorants et des étudiants en masters, licence essentiellement. Ces personnes focalisent leurs travaux dans différents domaines de recherche fondamentale sur le cancer : le métabolisme tumoral, les échanges entre cellules tumorales et stromales, les mécanismes moléculaires de l'homéostasie redox et protéique, la communication cellulaire à travers les vésicules extracellulaires, les changements du profil de glycosylation promoteur de la croissance tumorale, les réseaux de signalisation en aval de la membrane plasmique, le développement de drogues contre les cibles découvertes par les membres de CoMET. Ces recherches se développent en étroite collaboration avec les équipes cliniciennes de l'IPC et d'autres centres anti-cancer en France, ce qui assure la pertinence des projets développés, et permet d'exploiter les découvertes à des fins diagnostiques et thérapeutiques dans le cadre de divers cancers des plus agressifs : cancers du pancréas, du sein, du foie, du poumon, entre autres.
Dans le but de développer des approches expérimentales de pointes au sein du CRCM, il est du rôle des membres de CoMET de discuter de nouveaux modèles d'études, à la pointe de ses recherches, d'intégrer aux études fondamentales des approches basées sur l'utilisation d'échantillons de patients pour assurer que les projets interrogent les processus biologiques impliqués dans la progression des cancers agressifs, mais aussi dans leur résistance aux traitements.
A l'échelle du CRCM, Sophie VASSEUR, en association avec les autres chefs de départements, assure l'organisation de rencontres régulières entre les chercheurs pour faire émerger des projets phares transversaux. Aussi, sur la base d'approches multi-disciplinaires et expérimentales convergentes avec les autres départements, CoMET apporte son expertise et les outils biologiques nécessaires pour l'étude des tumeurs agressives.

Célébrations des 50 ans du CRCM : dîner Gala avec les membres de CoMET à l'occasion du symposium "50 ans du CRCM" organisé par CoMET, Janv. 2023

Focus

Actions structurantes fondées par deux chercheurs de CoMET pour l'exploration de la communication cellulaire au sein des tumeurs : CEEVEC et Met'Connect

Une des démarches scientifiques phares de CoMET est de mieux appréhender le dialogue inter-cellulaire au sein d'une tumeur, représentant une des clés de la compréhension de la physiopathologie des cancers, et donc de notre capacité à adapter des traitements existants et/ou à développer des thérapies innovantes. Les vésicules extra-cellulaires (VEs) sont actuellement décrites comme le mode de communication inter-cellulaire le plus complexe.

Depuis la mise en évidence de ces «super cargo» permettant l'échange programmé, modulable et simultané d'acides nucléiques, de protéines, de lipides et de métabolites, les VEs sont perçues comme une nouvelle source d'outils cliniques. Leur implication dans la progression tumorale est corrélée à l'immunosuppression, la résistance aux traitements, l'agressivité des cellules cancéreuses, les phénomènes d'angiogenèse, de cachexie ou l'établissement des niches métastatiques.
Ainsi, les VEs suscitent de plus en plus d'intérêt en raison de leur potentiel à révolutionner les soins de santé, comme l'attestent l'émergence mondiale de sociétés biotechnologiques basées sur les VEs, et de nombreux essais cliniques.

Le Dr Richard TOMASINI a récemment obtenu, de la part du cancéropôle PACA, les fonds nécessaires à la mise en place du Centre d'Expertises et d'Expérimentations sur les Vésicules Extracellulaires en Cancérologie (CEEVEC), représentant l'agrégation du CRCM avec 6 pôles experts (3 sur Nice et 3 sur Marseille), bénéficiant à l'éducation, la recherche et l'innovation dans le domaine des VEs en cancérologie. Ce consortium dirigé par des chercheurs experts en VEs de CoMET, offre la possibilité d'acquérir des technologies de pointe dans le domaine des VEs stimulant ainsi un réseau local en plein développement.

Par ailleurs, le dialogue métabolique entre les cellules tumorales et celles du microenvironnement tumoral promeut la progression des cancers vers leur stade agressif et métastique, et constitue un véritable talon d'Achille des cancers. Cependant, les profils métaboliques des cancers sont complexes du fait qu'ils soient régulés à la fois par les voies de signalisation oncogéniques propres à chaque cancer et aussi par les conditions nutritives et d'oxygénation des tumeurs qui dépendent des caractéristiques anatomopathologiques aussi spécifiques de chaque tumeur.
Ainsi, les stratégies de ciblage du métabolisme offrent des opportunités thérapeutiques prometteuses, mais complexes à mettre en place. Le Dr Sophie VASSEUR, en collaboration avec le centre de recherche Niçois C3M et le Dr Frédéric BOST, a mis en place une action structurante, Met'Connect supportée par la cancéropôle PACA, visant à structurer et à renforcer, au sein de la région PACA, les compétences scientifiques et techniques concernant l'étude du métabolisme des cellules cancéreuses, en apportant des solutions expérimentales, en développant une approche bio-informatique permettant le profilage métabolique des échantillons tumoraux sur la base de données omiques multiples.

Mieux comprendre comment les cellules cancéreuses s'adaptent à leur environnement en modifiant leur métabolisme, mettra en évidence des vulnérabilités et aboutira au développement et à la découverte d'approches thérapeutiques métaboliques originales.

Département Recherche Translationnelle et Thérapies Innovantes

Le Département de «Recherche Translationnelle et Thérapies Innovantes» du CRCM a été créé début 2022.
Il est dirigé par Joseph CICCOLINI et Nelson DUSETTI et opère avec le support d'un large Conseil scientifique comprenant des scientifiques, des médecins et des pharmacologues (Nicolas ANDRE, Sébastien BENZEKRY, François BERTUCCI, Daniel BIRMBAUM, Véronique BOURGAREL, Brice CHANEZ, Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET, Raphaëlle FANCIULLINO, Christophe GINESTIER, Laurent GREILLIER, Juan IOVANNA, Emilie MAMESSIER, Emmanuel MITRY, Marc LOPEZ, Eddy PASQUIER et Anne RODALLEC). La diversité du Conseil scientifique reflète le mélange entre scientifiques biologistes, oncologues et pharmaciens travaillant à la fois dans des laboratoires de recherche et des centres hospitaliers.

Le Département accueille 5 équipes du CRCM

- **«Oncologie prédictive»** dirigée par François BERTUCCI et Emilie MAMESSIER,
- **«Pharmacologie computationnelle et oncologie clinique»** dirigée par Sébastien BENZEKRY et Joseph CICCOLINI,
- **«Cellules souches épithéliales et cancer»** dirigée par Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET et Christophe GINESTIER,
- **«Recherche translationnelle et cibles thérapeutiques dans le cancer pancréatique»** dirigée par Juan IOVANNA et Nelson DUSETTI
- **«Découverte de cibles et de thérapies innovantes en oncologie pédiatrique»** dirigée par Eddy PASQUIER et Nicolas ANDRE.

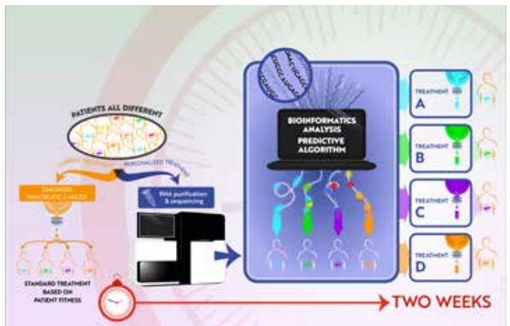
Notre objectif principal est de stimuler les échanges entre les cliniciens (IPC, AP-HM) et les chercheurs pour leur permettre de développer des projets orientés vers des applications cliniques précises et opérationnelles, et favoriser la transposition d'études de preuve de concept expérimentales en essais cliniques précoces. Ceci permettra de créer et de valider des outils de diagnostic, pronostiques et de soutien des patients, ainsi que de développer des dispositifs biomédicaux, des outils de décision ou des approches thérapeutiques innovantes afin, *in fine*, d'améliorer les soins des patients atteints de cancer.

L'activité du Département est centrée sur l'animation scientifique et la promotion de l'expertise des équipes constituantes, ainsi que sur la promotion de projets multidisciplinaires entre les différentes équipes et les autres départements au sein du CRCM.

Elle s'inscrit dans l'un des principaux objectifs du CRCM, à savoir soutenir le développement d'une recherche translationnelle solide pour permettre aux patients de bénéficier rapidement des avancées de la recherche. Ce pont entre «le laboratoire et les centres des soins» est rendu possible grâce à la forte collaboration entre les cliniciens et les pathologistes de nos deux centres cliniques principaux, IPC et AP-HM, ainsi que les équipes scientifiques du CRCM, créant une continuité entre la recherche et les applications cliniques. Dans l'autre sens, les problèmes cliniques émergents rapportés par les oncologues du Département (par exemple, la gestion de la toxicité des médicaments, leur manque d'efficacité, la nécessité d'identifier de nouveaux marqueurs prédictifs, les stratégies émergentes, etc.) alimentent la discussion scientifique, permettant aux chercheurs de s'emparer d'une thématique pour la résoudre en développant des programmes et des outils spécifiques.
Il s'agit donc d'un cercle vertueux de type «Bedside-to-the-Bench-to-the-Bedside», les problématiques cliniques émergents nourrissant la recherche et bénéficiant d'un retour d'expertise à implémenter dans le cadre d'essais précoces.

Focus

L'espoir d'un traitement personnalisé du cancer du pancréas grâce à un test moléculaire



Le cancer du pancréas est une maladie grave dont les options thérapeutiques sont limitées, la chimiothérapie restant le principal traitement. Le programme de recherche dirigé par les Docteurs Juan IOVANNA et Nelson DUSETTI du Département Recherche translationnelle et thérapies innovantes du CRCM et des cliniciens de l'IPC, a identifié un test moléculaire qui prédit la sensibilité d'un patient à différents protocoles de chimiothérapie, ouvrant ainsi la voie à des options de traitement personnalisées.

Ce programme de recherche était basé sur le fait que chaque tumeur est unique et que ses caractéristiques moléculaires contiennent des informations qui pourraient aider à identifier la chimiothérapie la plus appropriée pour chaque patient. Le test moléculaire «Pancreas View» ainsi mis au point, ne nécessite qu'une petite quantité de cellules tumorales provenant d'une biopsie effectuée au moment du diagnostic pour déterminer le meilleur traitement en seulement deux semaines. La prédiction a été validée par des études cliniques, démontrant une grande prédictibilité de la résistance à la chimiothérapie. Cette avancée représente un grand pas en avant dans le traitement du cancer du pancréas. L'analyse moléculaire des tumeurs pour sélectionner la chimiothérapie la plus efficace et la moins toxique représenterait une avancée majeure, car le choix de la chimiothérapie repose à ce jour sur la seule appréciation du médecin et non sur les caractéristiques de la tumeur.

«Pancreas View» a été breveté et licencié à une startup marseillaise, PREDICTING MED, dans le but de le rendre accessible aux patients. Cette nouvelle stratégie pourrait changer le paysage du traitement du cancer du pancréas, en fournissant une approche personnalisée d'une maladie dévastatrice. Ce développement prometteur est porteur d'espoir pour les patients et leurs familles confrontés à la maladie.

Au cœur des échanges entre le CRCM et l'IPC, les essais cliniques alimentent le cercle vertueux de la connaissance

Points de départ de nombreux projets de recherche développés au CRCM, les patients, la compréhension de leur maladie cancéreuse et l'amélioration de leur prise en charge, représentent l'un des objectifs prioritaires du site.

Le Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de l'IPC fournit les moyens et les outils médicaux, méthodologiques, opérationnels et réglementaires nécessaires à l'évaluation clinique des nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en émergence dans le domaine de la cancérologie, à la fois comme centre investigateur et comme promoteur. Centre labellisé par l'INCa pour les essais précoce (CLIP2) depuis près de 15 ans, l'IPC participe aux premières étapes d'expérimentation humaine des nouvelles thérapeutiques anticancéreuses, qui visent à établir la tolérance et la sécurité des candidats médicaments, comme aux phases plus avancées du développement clinique, qui évaluent l'efficacité et l'intérêt clinique des traitements.

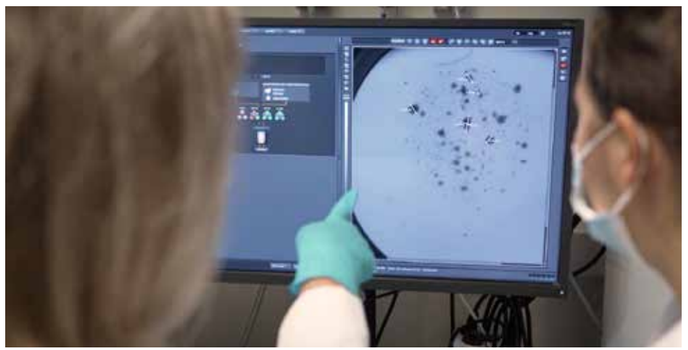
Les études priorisées incluent les approches de thérapies dites ciblées et de médecine de précision, dirigées contre les acteurs clefs de l'oncogenèse et du phénotype tumoral. Adossées aux outils récents d'analyse moléculaire des tumeurs et des fluides biologiques, ces études sont basées sur l'identification d'altérations génomiques (mutations, amplifications) tumorales ou circulantes, véritables biomarqueurs qui permettent d'identifier les patients à haute probabilité de bénéfice clinique. Plus récemment, les anticorps conjugués, qui vectorisent les chimiothérapies conventionnelles et augmentent leur diffusion au microenvironnement tumoral, développent de façon originale ce concept de médecine de précision et font l'objet d'intenses investigations.

Un autre axe fort comprend les stratégies d'immunothérapie qui visent à restaurer la capacité du système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses. Ces thérapeutiques peuvent faire appel à des thérapies cellulaires sophistiquées, comme les CAR-T cells, dont l'administration nécessite un environnement hautement spécialisé et expert. Enfin, la recherche clinique développée sur le site comprend également le développement de nouveaux dispositifs médicaux, radiologiques ou chirurgicaux.
Lorsque l'IPC est promoteur, les essais cliniques incluent, en fonction des possibilités, des programmes de collecte d'échantillons biologiques qui alimentent en retour les programmes de recherche translationnelle et fondamentale au CRCM, créant ainsi un cercle vertueux de la connaissance. Les perspectives de recherche incluent également des essais de désescalade thérapeutique lorsqu'un pronostic favorable le permet, et la prévention des séquelles des traitements chez les patients guéris. L'utilisation des données numériques de haute dimension ou «big data», les objets connectés et des techniques d'intelligence artificielle, mais aussi l'implication des patients dans les choix thérapeutiques et dans l'élaboration des stratégies de recherche, le développement de la démocratie sanitaire, et l'égalité d'accès à l'innovation, sont des axes forts de notre stratégie de recherche clinique à venir.

Anthony GONÇALVES, Oncologue de l'IPC et chercheur au sein de l'Equipe «Polarité Cellulaire, Signalisation et Cancer»

> Partenaire privilégié de nombreux acteurs industriels, des grandes compagnies pharmaceutiques aux «biotech» émergentes, l'IPC priorise les investigations cliniques autour de cibles que le CRCM a contribué à révéler ou à comprendre, dans les domaines où son excellence clinique est reconnue, et où les besoins médicaux sont les plus importants : onco-hématologie, thérapie cellulaire, cancers du sein, cancers digestifs et notamment pancréatiques, cancers uro-génitaux et gynécologiques, tumeurs endocrines et sarcomes

Le CRCM, acteur du continuum de la recherche



En tant que Directrice de la Recherche de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), l'objectif principal de mon poste est de donner accès aux prises en charge et aux thérapeutiques innovantes pour le plus grand nombre de patients, dans les meilleures conditions possibles.

Pour ce faire, il s'agit de créer le cadre hospitalier où les professionnels de santé pourront rapporter des connaissances, voire des compétences, au-delà de celles médicales *stricto-sensu*, afin de réaliser leur activité de recherche clinique.

Le CRCM joue parfaitement ce rôle de conducteur entre chercheurs, médecins-chercheurs (PU-PH), voire équipes soignantes, prenant en charge au quotidien les patients atteints d'un cancer.

Recouvrant l'ensemble des domaines de recherche médicale en cancérologie, le CRCM permet de décloisonner les approches par spécialités ou surspécialités médicales. Il est le lieu d'interrogations croisées, de tentatives de réponses aux interrogations scientifiques que peuvent, par exemple, se poser des onco-pneumologues, des onco-digestifs ou des hémato-pédiatres etc. Il ouvre ainsi le champ des possibles, en permettant le raisonnement par filière de prise en charge.

Dans le domaine des découvertes scientifiques, l'ouverture d'esprit est indispensable et courante, mais celle qui anime les chercheurs du CRCM est assez exemplaire. Elle permet d'arrimer fortement les établissements de santé, IPC et AP-HM, à son projet scientifique, en transformant les injonctions pieuses faites à nos établissements en opportunités pour les patients et les médecins. Ainsi, la récente création de la chaire « Démocratie en santé & engagement des personnes concernées par le cancer » en est un des beaux exemples.

L'arrivée des équipes hospitalo-universitaires de l'AP-HM lors du précédent quadriennal, présage d'une intégration encore plus intéressante à venir. Lieu essentiel pour repenser la médecine, le CRCM est aussi un maillon essentiel efficace et pratique. Ainsi, nos coopérations ont permis de mener d'importants projets de recherche, parfois avec l'industrie, dont les plus grands bénéficiaires sont les patients, qui ont pu accéder à des diagnostics précoces et à des thérapies innovantes et personnalisées.

Emilie GARRIDO, Directrice Département Affaires Médicales, Recherche et Maladies Rares, AP-HM

Un Centre de Thérapie Cellulaire pour la valorisation des ressources biologiques

Après avoir terminé ma formation en Hématologie, complétée par un Doctorat d'Université en Biologie Cellulaire, et mes premières expériences professionnelles de ce que l'on qualifierait aujourd'hui de «docteur junior», j'ai rejoint en 1993, l'IPC et l'Unité 119, ancêtre du CRCM, pour travailler sur des projets de thérapie génique en Oncohématologie et Cancérologie.

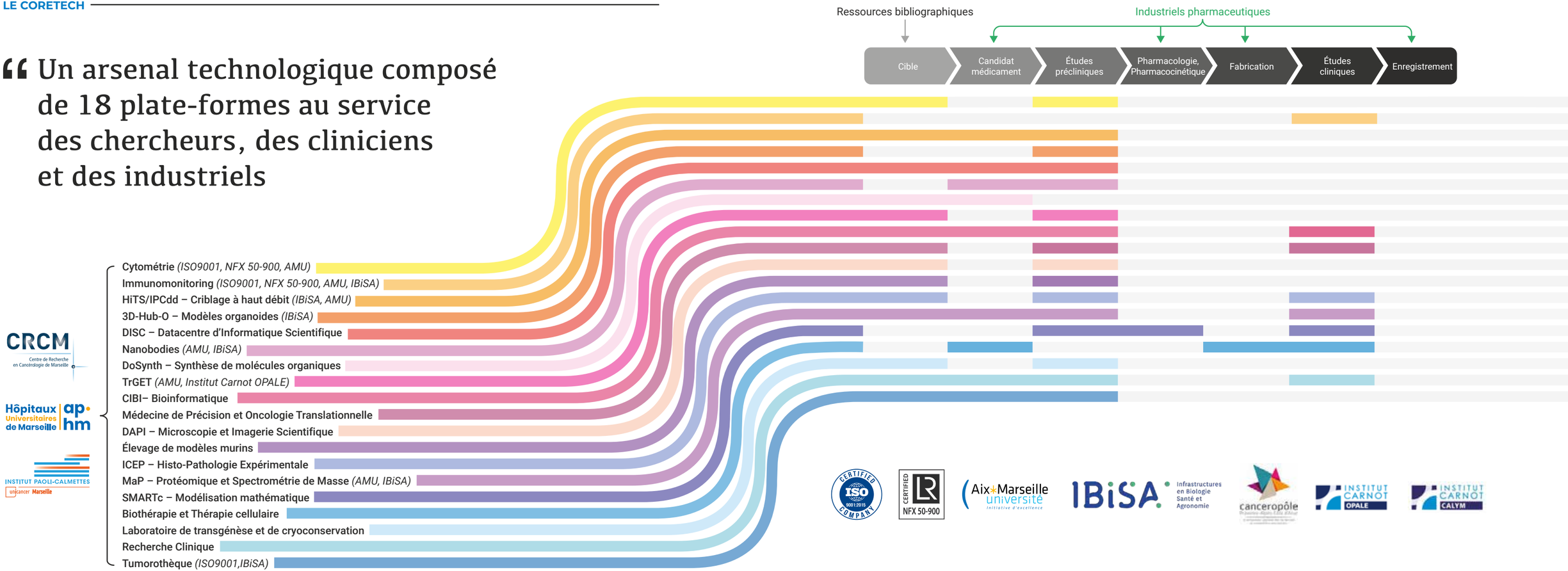
Le projet capitalisait sur la vitalité du programme clinique de greffe de cellules hématopoïétiques de l'IPC, et sur l'expertise en biologie cellulaire, immunologie et biologie moléculaire des équipes de l'U119. 30 ans plus tard, l'IPC dispose d'un plateau médico-technique unifié et moderne : le Centre de Thérapie Cellulaire, à même de permettre aux praticiens de l'IPC, mais aussi d'autres établissements de soins de la région, de traiter leurs patients avec la nouvelle génération de thérapies cellulaires ou géniques hématopoïétiques dont les fameux «CAR-T Cells». Dans ce domaine comme dans d'autres, l'IPC et le CRCM ont assumé leur rôle.
La présence d'une coûteuse installation sécurisée de cryobiologie au sein du Centre de Thérapie Cellulaire, a conduit la Direction Générale de l'IPC à me confier, à partir de l'année 2000, la gestion de la «tumorothèque», le «Centre de Ressources Biologiques en Oncologie» en langage d'initiés. Il s'agit d'une infrastructure hospitalière, chargée de gérer les flux entrants et sortants d'échantillons utilisés pour des projets de recherche translationnelle ou clinique, sur le site ou en dehors lorsque des projets scientifiques collaboratifs sont initiés. Considérer la tumorothèque comme un gestionnaire de «stocks» est un contresens, même si la bonne conservation des échantillons est naturellement une condition essentielle de leur qualité : il s'agit de mettre à disposition des collections d'échantillons richement annotés, obtenus des patients pris en charge à l'IPC, dans le respect des obligations éthiques et réglementaires applicables, et susceptibles de contribuer à la qualité et à la compétitivité des projets scientifiques menés par les chercheurs et médecins-chercheurs de l'IPC et du CRCM. Plus spécifiquement, dans le cadre d'essais cliniques, la tumorothèque assure la gestion des prélèvements biologiques réalisés sur les patients participants, en conformité avec le cahier des charges imposé par le promoteur.

Au-delà de mes propres centres d'intérêt professionnel, je suis Président de la Conférence Médicale d'Etablissement (CME) depuis Novembre 2020.

La CME regroupe la communauté des praticiens : médecins, pharmaciens et physiciens de l'IPC. Les missions de la CME sont réglementairement définies, et incluent la coordination de la politique garantissant la qualité et la sécurité des soins, et la participation à l'élaboration et à la conduite du Projet d'Etablissement (PE). La création de conditions promouvant les progrès de la recherche et la traduction de ces progrès dans l'évolution des pratiques médicales, sont un volet essentiel du PE. Innovations diagnostiques et thérapeutiques, amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, diffusion et partage des connaissances et des savoir-faire sont au cœur de mes préoccupations personnelles et des valeurs portées par les Centres de Lutte Contre le Cancer. La poursuite de ces objectifs ne devient réaliste que dans le cadre d'une démarche collective et multidisciplinaire.

Christian CHABANNON, Chef de service, Responsable du Centre de Thérapie Cellulaire, Département de Biologie du Cancer de l'IPC

“ Un arsenal technologique composé de 18 plate-formes au service des chercheurs, des cliniciens et des industriels



L'épopée technologique du CRCM en partenariat avec l'IPC

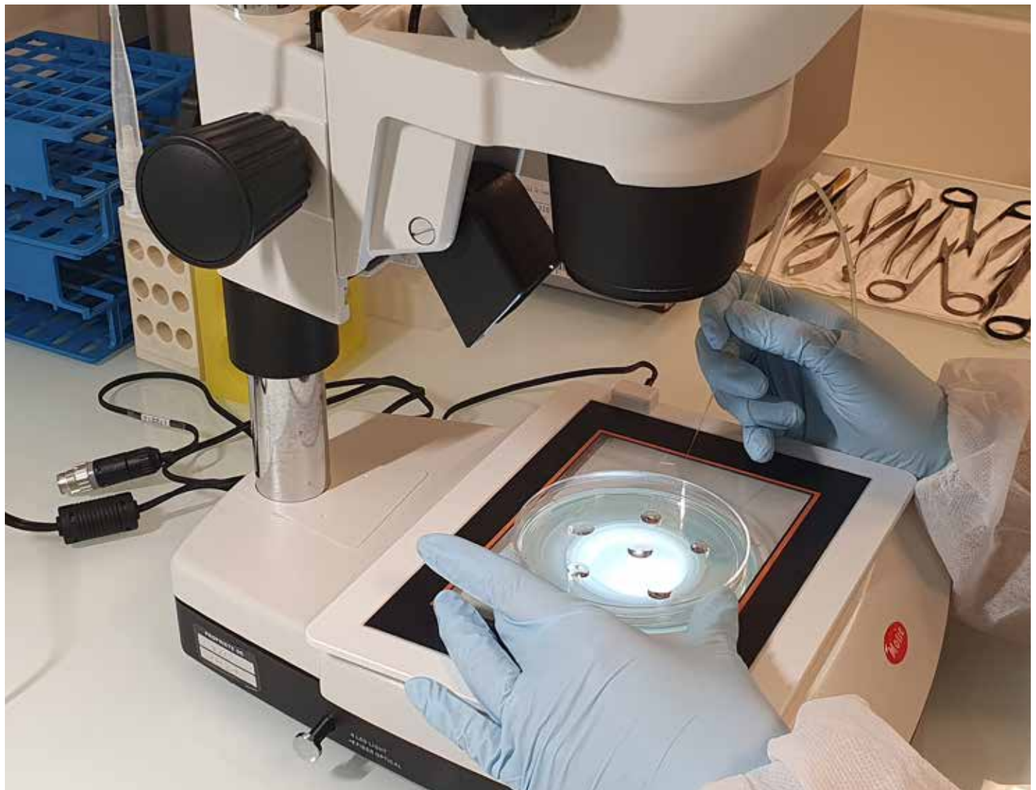
Sous l'impulsion de Dominique MARANINCHI et de Claude MAWAS, la création de laboratoires de transfert à l'IPC, nourrie par l'expertise de Daniel OLIVE, Daniel BIRNBAUM et de Jean-Paul BORG, a permis l'installation de technologies innovantes dans le domaine de la cytométrie en flux, de la génomique et de la pharmacologie moléculaire, apportant ainsi de nouveaux outils et concepts applicables au laboratoire et à l'hôpital.

Comme illustrations, citons la contribution du CRCM et de l'IPC au développement des « puces à ADN » par Bertrand JORDAN au CIML, et la création d'Ipsogen dans le champ des signatures moléculaires, l'incubation de la société Modul-Bio avec le développement de systèmes de gestion de l'information du laboratoire pour le Centre de Ressources Biologiques (CRB) et le Centre de Thérapie cellulaire, ou encore, les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle de l'immunité innée et la création d'Imcheck Therapeutics par Daniel OLIVE.

Ces choix technologiques stratégiques se sont rapidement ouverts à d'autres secteurs-clés avec la décision de mutualiser les ressources et ainsi de permettre l'acquisition, l'implémentation, l'opérabilité et la maintenance de plateaux techniques et plate-formes coûteux. Ont ainsi été créées, les plate-formes de Cytométrie et d'Immunomonitoring, de Génomique et de Protéomique (MaP), puis, avec un soutien constant des directions suivantes, Patrice VIENS pour l'IPC et Françoise BIRG et Jean-Paul BORG pour le CRCM, sont venus s'ajouter un CRB, l'Imagerie cellulaire (DAPI), la pré-clinique (animalerie, TrGET, 3D-Hub-O), l'histopathologie expérimentale (ICEP), la recherche et production de molécules bioactives (HiTS, Nanobodies DoSynth), de modélisation mathématique (SMARTc) et la bioinformatique (CIBI, DISC). Placées sous la responsabilité d'au moins un chercheur et d'un ingénieur, ces plate-formes fonctionnent selon des chartes définissant leurs modalités d'accès, et sont ouvertes aux membres du CRCM et de l'IPC, ainsi qu'aux prestations et collaborations externes, tant académiques qu'industrielles. Ces plate-formes bénéficient le plus souvent de labels nationaux et régionaux (plate-formes technologiques IBiSA, AMU, Cancéropôle PACA,) et répondent aux exigences françaises et européennes relatives aux systèmes de management de la qualité de type ISO9001/NFX50-900, autant de critères de nature à renforcer leur attractivité et leur performance.

La pérennisation de cette offre technologique repose désormais sur un troisième choix stratégique, celui d'une coordination de l'ensemble des plate-formes par un CoreTech. L'objectif est d'aligner les développements technologiques avec les objectifs scientifiques. Cette nouvelle organisation rend également plus visible l'offre complète et complémentaire des avancées en recherche clinique menées parallèlement par l'IPC. Avec l'obtention du label Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP²) par l'IPC en 2010, le CoreTech est à la croisée des programmes de recherche fondamentale et translationnelle menés conjointement par le CRCM et l'IPC. Ce pipeline offre un terrain des plus favorables aux partenariats industriels ainsi qu'à l'incubation et à l'accompagnement en préclinique et en clinique, de programmes internes de transfert et d'essaimage de sociétés de biotechnologies issues des découvertes effectuées au sein de l'attelage CRCM - l'IPC. La création des sociétés Imcheck Therapeutics puis Emergence Therapeutics par des chercheurs du Centre, en est un bon exemple.

Yves COLLETTE, Coordinateur du CoreTech, Chef d'Equipe «Biologie Structurale et Chimie-Biologie Intégrées»



La formation et l'enseignement

“ Il est apparu nécessaire aux Directeurs de l'IPC et du CRCM, de mettre en place un enseignement de troisième cycle dédié, afin de former les nouvelles générations de scientifiques, de médecins et de pharmaciens aux spécificités de la recherche en cancérologie. Dominique MARANINCHI est ainsi à l'origine de la création du DEA (Diplôme d'Etudes Approfondies) de Pharmacologie et d'Oncologie, associant également les sciences sociales et les bio-statistiques, fin 1998; Daniel OLIVE en reprendra la responsabilité quelques années plus tard.

Françoise BIRG
Directrice du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille de 2001 à 2011

Former la nouvelle génération de médecins, de chirurgiens et de biologistes dans les domaines de l'Oncologie et de l'Hématologie

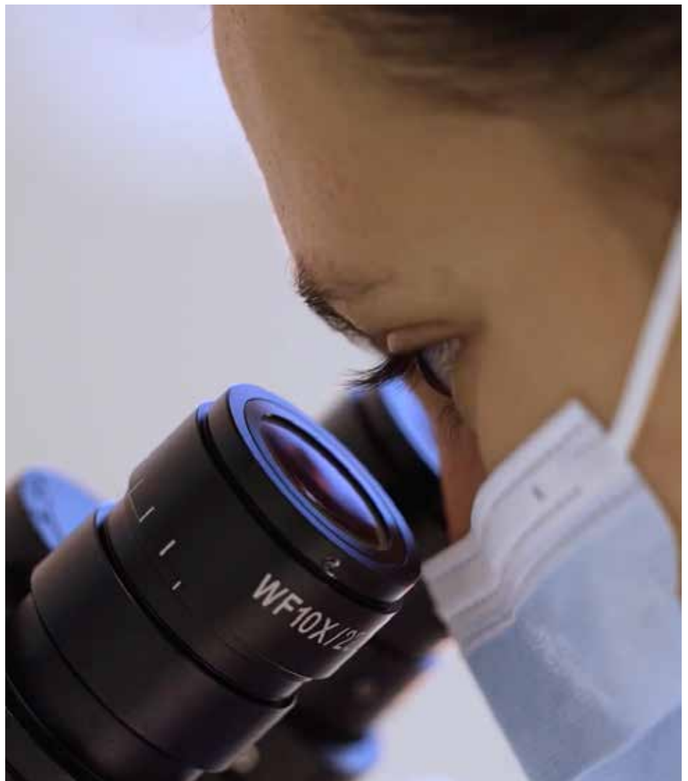
Créé en 1972 pour faire progresser Biologie et Médecine des cancers, le CRCM a su établir un continuum entre recherche clinique, translationnelle et fondamentale rendu possible notamment grâce à la relation étroite qu'il entretient avec l'IPC.

Dès son origine, le CRCM a été rattaché à la Faculté de Médecine devenue entre-temps la Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales. Il a ainsi pu bénéficier du recrutement d'enseignants chercheurs en particulier hospitalo-universitaires, de techniciens et d'ingénieurs. De nombreux hospitalo-universitaires ont joué un rôle important au sein du Centre en y occupant des fonctions de chef d'équipe voire de chef de service au sein de l'PC. Cette politique a contribué à la croissance régulière de son effectif qui compte aujourd'hui plus de 450 personnes, 22 équipes et un CoreTech composé de 18 Plate-formes technologiques.

Le Centre a su agréger des équipes de scientifiques extérieures à l'Unité, opérant sur le territoire marseillais, pour construire une véritable vitrine de la recherche sur le cancer. En partenariat avec l'IPC, il a joué un rôle essentiel dans la formation des médecins, chirurgiens et biologistes en Oncologie et Hématologie, tant dans la formation initiale que dans le second et le troisième cycle. A la fin des années 90, le CRCM a été moteur dans la création du Master «Oncologie, Pharmacologie et Thérapeutique» qui était co-dirigé par deux Professeurs des Universités – Praticien Hospitalier, l'un chef d'équipe au CRCM et l'autre directeur de l'IPC. Près de 30 ans plus tard, ce master est devenu le «Parcours Oncologie du Master Biologie Santé», une filière de formation extrêmement attractive pour les étudiants français et internationaux, qui s'inscrit comme une référence chez les médecins et les chirurgiens. En effet, ces derniers sont imprégnés d'une culture de la recherche dès les stages de l'internat, qui fait le succès de la recherche médicale en Oncologie et Hématologie à Marseille.

La Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales continuera à soutenir le développement scientifique, l'attractivité et le potentiel de formation du CRCM, indissociable de l'IPC.

Georges LÉONETTI, Doyen de la Faculté de Médecine de Marseille, Professeur des Universités



Partenariat gagnant-gagnant entre la Faculté de Pharmacie et le CRCM

Depuis des décennies, la Faculté de Pharmacie de Marseille entretient des liens étroits en termes de recherche et de formation avec les unités de recherche en cancérologie localisées à l'IPC, préfigurant l'actuel CRCM.

Dans les années 1980, sous l'impulsion du Doyen Jean-Paul CANO, a été créée à la Faculté la première unité de recherche Inserm en pharmacocinétique avec un focus important en cancérologie adossée à une formation de 3ème cycle. Avec près de 40 ans d'avance, Jean-Paul CANO a eu la vision révolutionnaire que des outils issus des sciences mathématiques permettraient de modéliser des méthodes de développement et de prédiction d'efficacité des traitements, conférant à la Faculté un rôle pionnier dans le développement d'une pharmacologie moderne améliorant la prise en charge des patients. C'est ainsi qu'ont été attirés au sein de notre Faculté, des mathématiciens et des ingénieurs à l'origine d'une école Marseillaise de modélisation pharmacocinétique et de pharmacodynamie intégralement dédiée au processus de développement et d'optimisation des médicaments.

Cet héritage de près de 40 ans de recherches et de projets collaboratifs avec les services cliniques de l'AP-HM et de l'IPC, avec la participation de l'industrie pharmaceutique, a trouvé son aboutissement avec la création, en 2021, au CRCM, de la première équipe de recherche Inserm-Inria à Aix-Marseille Université, et dans une Faculté de Pharmacie (Equipe COMPO) associant pharmaciens, mathématiciens et informaticiens capables de développer des outils numériques de personnalisation des traitements en oncologie. Ces collaborations ont également permis la création de DIGIPHARM, un nouveau parcours de Master 2 dédié à la formation d'étudiants désireux d'acquérir une double compétence en intelligence artificielle (IA) et sciences pharmaceutiques.

Depuis 2012, de nouveaux liens se sont également tissés entre la Faculté et le CRCM sous l'impulsion des deux directions. La stratégie commune, partagée par les tutelles, a identifié la Faculté comme le lieu idéal d'implantation d'équipes du CRCM développant des recherches sur le médicament issus de la chimie, et de les impliquer dans de nouveaux parcours du Master Ingénierie de la Santé, enseignant le *drug design* et l'innovation diagnostique et thérapeutique. Le partenariat s'est également renforcé grâce à la mise en œuvre de projets interdisciplinaires entre les équipes et plate-formes de la Faculté et du CRCM, notamment en imagerie moléculaire, impliquant le CERIMED (Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale), et des projets communs sur les vésicules extra-cellulaires et la nano-vectorisation impliquant des équipes du CRCM et du C2VN (Centre de Recherche en CardioVasculaire et Nutrition). Ces collaborations sont également incarnées par la participation du CRCM, du C2VN et de l'INP (Institut en NeurophysioPathologie) à des instituts universitaires fédérateurs (Cancer et Immunologie, Intelligence Artificielle, Imagerie) et des projets structurants communs (RHU, EquipEX, plate-formes AMU/IBISa).

Une nouvelle étape sera franchie lors du mandat 2024-2028 avec la rénovation d'espaces CRCM au sein de la Faculté grâce à un Contrat Projet Etat-Région (CPER), permettant d'accueillir des équipes travaillant sur le *drug design*, l'oncopédiatrie et la modélisation en pharmacologie.

Une nouvelle ère collaborative s'ouvre entre la Faculté et le CRCM qui ont fêté leurs 50 ans en 2022 : un signe, mais aussi une responsabilité partagée, et de beaux succès à venir !

Françoise DIGNAT-GEORGE, Vice-Présidente déléguée à l'innovation et la valorisation, Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Former les étudiants aux enjeux de la recherche de transfert

Marjorie DELAHAYE
Doctorante en Biologie dans l'Equipe de Michel AURRAND-LIONS sous la direction de Stéphane MANCINI

Après des études de prépa-kiné, une licence et un master en biologie ponctués de deux stages professionnels en Australie et en Suisse, j'ai débuté ma thèse en 2019, grâce à un financement de la Ligue contre le cancer. Mes projets d'études sont très complémentaires : je m'intéresse à l'importance du microenvironnement dans le devenir leucémique de précurseurs des lymphocytes B au sein de la moelle osseuse de modèles murins, des informations hautement stratégiques que nous exploitons dans une partie plus clinique, visant à cibler des interactions précises microenvironnement-cellules leucémiques dans un contexte de nouvelle stratégie d'adjuvant thérapeutique.

Lorsque j'ai postulé pour une thèse au CRCM, j'ai été immédiatement convaincue par la qualité de l'environnement de recherche et des plate-formes technologiques mises à la disposition des équipes. En pratique, chercheurs, techniciens et cliniciens travaillent ensemble, et une partie importante de nos travaux dépend des conditions d'accès aux ressources biologiques. Grâce aux échanges avec l'hôpital et la plate-forme Trget d'essais précliniques, nous pouvons obtenir des échantillons de patients qui, une fois injectés dans des modèles d'études, seront suivis sur la plate-forme de cytométrie en flux pour trier les populations cellulaires d'intérêt, séquencés puis analysés avec l'aide de CIBI, notre plate-forme de bioinformatique. En tant que jeune chercheur, ces interactions me seront bénéfiques pour aborder les prochains développements de ma carrière professionnelle et mon souhait de pousser toujours plus loin les modèles scientifiques.

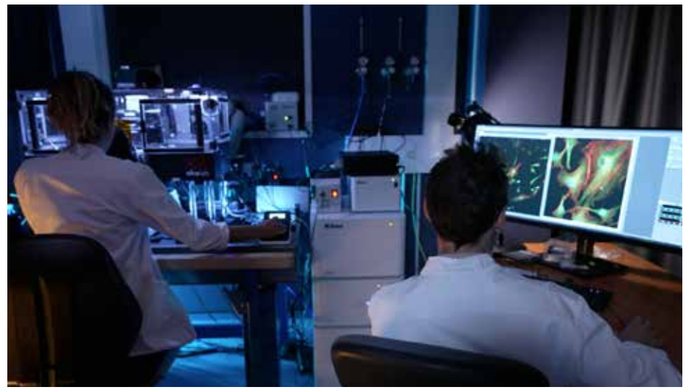
Le CRCM forme la nouvelle génération de chercheurs et de cliniciens

J'ai été amenée à réfléchir pendant ma thèse à plusieurs plans de carrière. Mon premier choix serait de poursuivre cette expérience par des études post-doctorales, bien consciente du challenge que peut représenter le recrutement, plus tard, au sein d'un organisme tel que le CRCM, mais je ne ferme pas pour autant la porte à une carrière dans le privé. Avec l'essaimage des découvertes au sein de sociétés de biotechnologie comme AB Science ou plus récemment Emergence et Imcheck Therapeutics, il semble légitime de pouvoir envisager notre avenir professionnel au sein d'un département de recherche et de développement d'une société émergente ou d'une «big pharma».

Cultiver la solidarité étudiante

J'ai été représentante des étudiants du CRCM, avec Vladimir LALETIN actuellement en 4e année au sein de l'Equipe «Immunité et Cancer», nous faisons le lien entre les étudiants et les chercheurs réunis en comités de mentors et de suivi de thèse (CST), sur toutes les questions administratives et d'orientation. Chaque année au mois de mai, nous organisons un événement - le PhDday - au cours duquel les étudiants en première année présentent leurs projets de recherche et bénéficient en retour des conseils des membres du CST afin de leur permettre de poursuivre leurs thèses dans les meilleures conditions.
Le dernier thème abordé a été la vulgarisation scientifique.

Jean MONATTE
Doctorant en Biologie dans l'Equipe de Jean-Paul BORG et Flavio MAINA



Depuis l'enfance, mon imaginaire a toujours accordé à la «recherche» et au «chercheur» une estime particulière. Les Galilée, Newton, Darwin, Einstein, Schopenhauer résonnaient en moi comme le nom d'autres héros : Ulysse, Cyrano et Monte-Cristo. Les premiers faisant eux aussi preuve de témérité… au service de la découverte de la vérité !

Le cursus de pharmacie m'a permis d'explorer différents champs de recherche au travers de plusieurs stages en immersion dans des laboratoires publics et privés en France, au CRCM dans l'Equipe du Vincent PAGÈS, à l'Hôpital de La Timone, au CIML dans le cadre d'un Master 2 biologie-Santé, puis à l'étranger, au Genome Research Center de l'Université de Floride, et en Suisse, dans une compagnie pharmaceutique (Idorsia).

Ces expériences dans l'univers pharmaceutique ont élargi mes champs de connaissances, particulièrement dans le domaine de l'oncologie où des chantiers ambitieux de recherche se multiplient pour tenter de répondre aux enjeux critiques de santé publique dans la lutte contre le cancer.

C'est donc tout naturellement que j'ai souhaité poursuivre ma carrière professionnelle dans ce domaine, en rejoignant l'équipe de Jean-Paul BORG et ses experts du cancer du sein triple négatif (TNBC). Le TNBC est une forme agressive de cancer particulièrement résistante aux chimiothérapies indiquées, et sa modélisation chez l'animal est un enjeu de taille. Pouvoir comprendre et exploiter les vulnérabilités de ces cellules cancéreuses à des immunothérapies sur des modèles de souris uniques développés par l'équipe du Dr. Flavio MAINA, est un projet d'espoir pouvant conduire directement à une amélioration de la prise en charge médicamenteuse des patientes souffrant de cette maladie.

Nous tenons à remercier tout particulièrement...

Centres de recherche partenaires à Marseille

- Le Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)
- L'Institut de Biologie du Développement de Marseille (IBDM)
- Le Centre de recherche en CardioVasculaire et Nutrition (C2VN)
- L'Institut de Neurophysiopathologie (INP)
- Les Instituts de formation Aix-Marseille Université
- L'Institut Cancer et Immunologie
- L'Institut Imagerie
- L'Institut Laennec

Organismes financeurs

(Fondations et les Associations)

- La Fondation pour la Recherche Médicale
- La Fondation de France
- La Ligue Contre le Cancer
- La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
- La Fondation AMIDEX
- La Fondation Bettencourt Schueller
- L'Association Jansen Horizon
- L'Association de lutte face aux cancers
- le Groupement des Entreprises Françaises dans la lutte contre le Cancer (GEFLUC)
- L'Association Laurette Fugain
- L'Institut Universitaire de France
- Les Instituts Carnot CALYM et OPALE
- La Fondation MDS Avenir
- Le Fonds Européen de Développement Régional
- La Commission Européenne
- L'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan)
- L'ITMO Cancer
- Le Canceropôle PACA
- L'Institut National du Cancer
- Le GIRCI Méditerranée

L'Etat et les collectivités territoriales

- Région Sud
- Métropole Aix-Marseille Provence
- Département des Bouches-du-Rhône
- Ville de Marseille

Nos patients

Les contributeurs à la rédaction de ce livret

Florence BARDIN, Ingénieure d'Etudes Inserm, Equipe de Michel AURRAND-LIONS
Françoise BIRG, Directeur de Recherche Inserm, Directrice U119/U599 et CRCM (2001 • 2011)
Daniel BIRNBAUM, Directeur de Recherche Emérite Inserm
André LE BIVIC, Directeur de Recherche CNRS, Directeur de l'INSB du CNRS
Jean-Paul BORG, PU-PH, PharmD, Directeur du CRCM, Directeur Scientifique de l'IPC, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Marseille, Membre de l'Institut Universitaire de France
Christian CHABANNON, Président de la CME de l'IPC, Chef de service, Responsable du Centre de Thérapie Cellulaire, Département de Biologie du Cancer de l'IPC, Coordinateur du Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapies de Marseille, Professeur de Biologie Cellulaire à Aix-Marseille Université
Yves COLLETTE, Directeur de Recherche Inserm, Coordinateur du CoreTech, Chef d'Equipe «Biologie Structurale et Chimie-Biologie Intégrées»
Marjorie DELAHAYE, Doctorante en Biologie dans l'Equipe de Michel AURRAND-LIONS
Philippe DELAPORTE, Vice-Président Recherche, Direction de la Recherche et de la Valorisation - Aix-Marseille Université
Françoise DIGNAT-GEORGE, Professeur d'Hématologie et d'Immunologie à la Faculté de Pharmacie, Responsable du service d'Hématologie de la Conception, Directrice adjointe du C2VN, Doyen de la Faculté de Pharmacie (2013 • 2023) et Vice-Présidente déléguée à l'Innovation et la Valorisation, Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Patrice DUBREUIL, Directeur de Recherche Inserm, Chef d'Equipe «Signalisation, Hématopoïèse et Mécanismes de l'Oncogenèse»
Clara DUCORD, Directrice du Canceropôle PACA (2018 • 2022)
Emilie GARRIDO, Directrice Département, Affaires Médicales, Recherche et Maladies Rares, AP-HM
Anthony GONÇALVES, PU-PH, Oncologue de l'IPC et chercheur dans l'Equipe «Polarité Cellulaire, Signalisation et Cancer»
Georges LÉONETTI, Doyen de la Faculté de Médecine de Marseille, PU-PH, Chef du service de médecine légale de l'AP-HM.
Marc LOPEZ, Ingénieur de Recherche Inserm, Equipe «Oncologie Prédictive»
Dominique MARANINCHI, Professeur Emérite de Cancérologie, Aix-Marseille Université, Directeur de l'Institut Paoli-Calmettes (1990 • 2006), Président de l'Institut National du Cancer (2006 • 2011), Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (2011 • 2014)
Claude MAWAS, Médecin hématologiste, ancien Directeur de Recherche Inserm, Directeur de l'Unité U119 «Unité de Recherche en Cancérologie et Thérapeutiques Expérimentales» (1985 • 2000)
Jean MONATTE, PharmD, Doctorant en Biologie dans l'équipe de Jean-Paul BORG et Flavio MAINA
Dominique NOBILE, Délégué Régional Inserm Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse
Daniel OLIVE, PU-PH, Chef d'Equipe «Immunité et Cancer»
Emilie ROYÈRE, Directrice Générale du Pôle de compétitivité santé des régions Sud et Occitanie (Eurobiomed)
Marie-France TINLAND, Ingénieure de Recherche Inserm, Directrice Administrative et Financière
Norbert VEY, PU - PH, Directeur Général de l'Institut Paoli-Calmettes

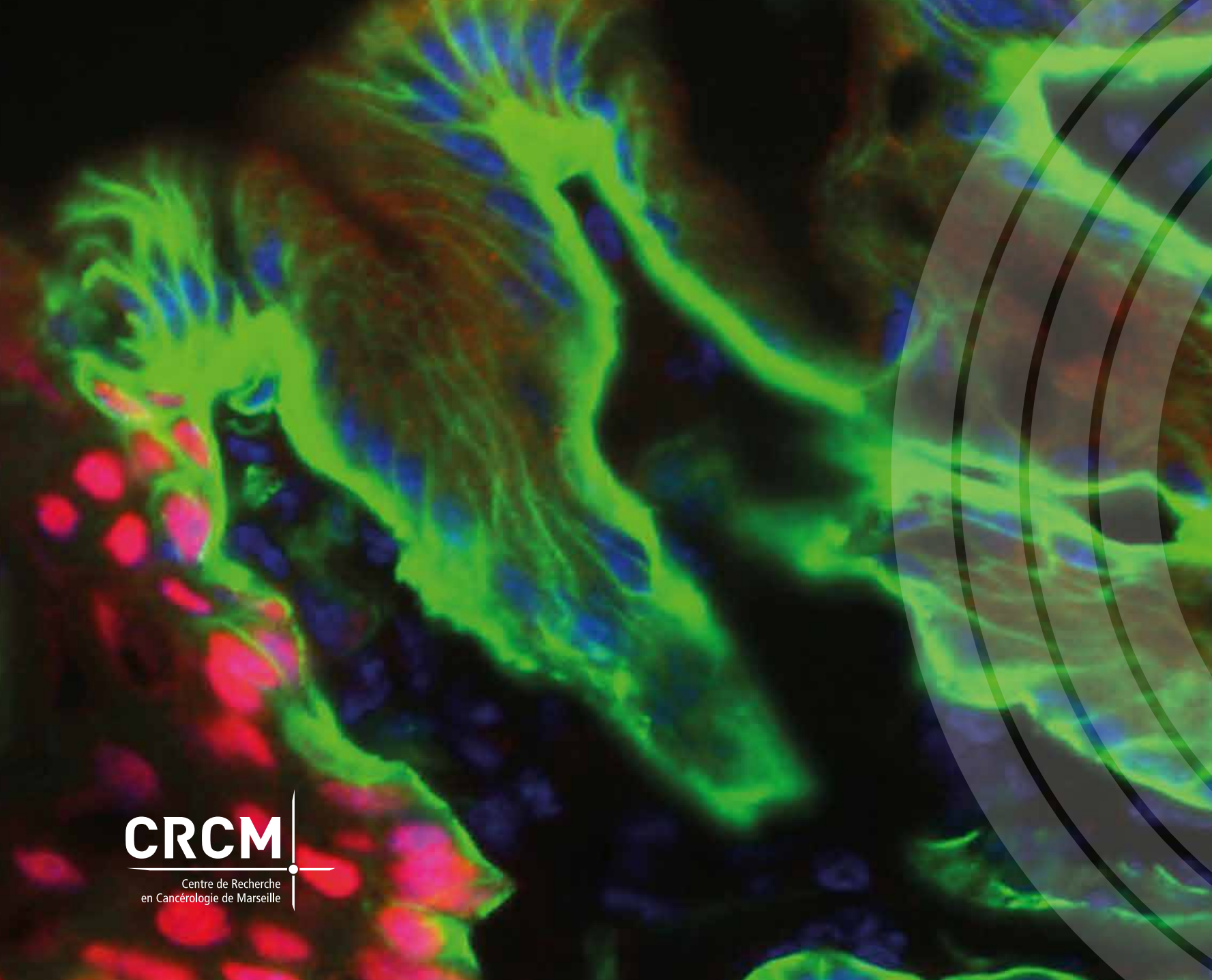
LES CHEFS DE DÉPARTEMENTS :
Joseph CICCOLINI, PU-PH, co-Directeur de l'Equipe «COMPO», Directeur Plate-forme SMARTc, Co-Directeur du Département «Recherche Translationnelle et Thérapies Innovantes»
Raynier DEVILLIER, PU-PH, Co-Directeur du Département «Onco-Hematologie et Immuno-Oncologie» (OHIO)
Estelle DUPREZ, Directeur de Recherche CNRS, Chef d'Equipe «Facteurs Epigénétiques dans l'Hématopoïèse Normale et Pathologique», Responsable scientifique - Plate-forme CIBI, Co-Directrice du Département «Onco-Hematologie et Immuno-Oncologie» (OHIO)
Nelson DUSETTI, Directeur de Recherche Inserm, Co-Responsable de l'Equipe «Recherche de Cibles Translationnelles et Thérapeutiques dans le Cancer du Pancréas», Co-Directeur du Département «Recherche Translationnelle et Thérapies Innovantes», Directeur Scientifique de la Societé Predicting Med (CSO)
Pierre-Henri GAILLARD, Directeur de Recherche CNRS, Chef d'Equipe «Contrôle des Endonucléases et Stabilité du Génome», Co-Directeur du Département «Intégrité du Génome» (GID)
Bertrand LLORENTE, Directeur de Recherche CNRS, Chef d'Equipe «Dynamique du Génome et Recombinaison», Co-Directeur du Département «Intégrité du Génome»
Sophie VASSEUR, Directeur de Recherche Inserm, Co-Responsable de l'Equipe «Dialogue Cellules Tumorales-Stromales et Reprogrammation Métabolique dans le Cancer du Pancréas», Directrice du Département «Communication Cellulaire et Micro-environnement» (CoMET)

Crédits photographiques : Aix-Marseille Université (page 6), collection photographique CRCM/IPC (couverture, dos de couverture, pages 10, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 33, 41, 43, 44, 47, 55, 62, 63), Serge MERCIER (page 17), KOM Agency (pages 26, 35, 37, 42, 49, 50, 58, 60, 63), TJ Archi (page 29), Canceropole PACA (page 30), Jean-Marie HURON (page 31)

Conception : KOM Agency
Design : Angélique GERRARD

CRCM 50 ans
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille
de recherche et d'innovation

Inserm
Aix*Marseille université
Socialement engagée
cnrs
INSTITUT PAOLI-CALMETTES
unicancer Marseille



CRCM

Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille