



# RAPPORT D'ACTIVITÉ 2024

Découvrir pour guérir les cancers





# Sommaire

## 5 ÉDITO



## 6 LE CRCT



## 8 LES HIGHLIGHTS DU CRCT 2024



- 9 L'EXPLORATION DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CANCER DU POU MON CHEZ CHAQUE PATIENT DONNE DES INDICES SUR LES DIFFÉRENCES DANS LA MANIÈRE DONT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU PATIENT LUTTE CONTRE LA TUMEUR QUI PEUVENT PRÉDIRE LEUR SURVIE.
- 10 PRÉVENIR LES RÉISTANCES AUX THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE CANCER DU POU MON GRÂCE À UNE NOUVELLE COMBINAISON THÉRAPEUTIQUE.
- 11 LA MUTATION DE TDP1 À L'ORIGINE DU SYNDROME NEURODÉGÉNÉRATIF SCAN1 EMPÊCHE LA RÉPARATION DES CASSURES DOUBLE-BRIN DE L'ADN TRANSCRIPTIONNELLES
- 12 LA CYTIDINE DÉSAMINASE PROTÈGE LES CELLULES CANCÉREUSES DES MÉDICAMENTS CIBLANT L'ADN.
- 13 IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DES CELLULES RESPONSABLES DE L'INITIATION DES LEUCÉMIES DU LIGNAGE B.
- 14 NEURO-ONCOLOGIE : DRIM, NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉDICTION DE L'ANALYSE DE SURVIE PRÉSENTÉE AU CONGRÈS MICCAI
- 14 LABELLISATION DU GROUPE DE FABIENNE MEGETTO PAR LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE PENDANT 3 ANS
- 15 L'ÉQUIPE NOLYMIT EST INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU PROJET EUROPÉEN THERAVLINFO - RÉSEAU TRANSPYRÉNÉEN DE THÉRAPIES AVANCÉES DANS LE LYMPHOME NON HODGKINIEN
- 16 DEUX PROJETS SÉLECTIONNÉS PAR L'INCA : FRAP ET COALA

## 17 LE POLE TECHNOLOGIQUE



# Sommaire

## 19 LES AVANCEES DES ÉQUIPES

20	ÉQUIPE T2I
21	ÉQUIPE SIGNATHER
22	ÉQUIPE MELASPHINX
23	ÉQUIPE RNAREG
24	ÉQUIPE MICROPANC
25	ÉQUIPE RN'BLOOD
26	ÉQUIPE NOLYMIT
27	ÉQUIPE IMPACT
28	ÉQUIPE RADOPT
29	ÉQUIPE GENIM
30	ÉQUIPE DIAD
31	ÉQUIPE IGAALD
32	ÉQUIPE SIGDYN
33	ÉQUIPE INOV
34	ÉQUIPE METAML
35	ÉQUIPE NET(BIO) <sup>2</sup>
36	ÉQUIPE DYNACT
37	ÉQUIPE ONCOSARC
38	ÉQUIPE ONCOBREAST



## Légende

(de gauche à droite)

**Sébastien Guibert** (secrétaire général),

**Dr. Pierre Cordelier** (directeur),

**Prof. Elizabeth Moyal** (directrice adjointe),

**Dr Frédéric Lopez** (directeur du pôle technologique).

L'année écoulée a été particulièrement riche pour notre Centre de recherche. Au-delà des avancées scientifiques notables qui continuent de renforcer notre positionnement au niveau national et international, nous avons connu plusieurs évolutions majeures au sein de notre communauté.

En plus de l'installation de la Chaire OncoBreast, pilotée par Lorenzo Scipioni et soutenue par l'Inserm, la Fondation Toulouse Cancer Santé, la Fondation Total et l'Oncopole Claudius Regaud, nous avons le plaisir d'annoncer le recrutement de Pauline Dehors chercheuse en transfert entre l'OCR et le CRCT, Roxana Kazen, Jean Cacheux, Clément Larrue et Philippe de Medina, qui ont brillamment réussi le concours de chargé(e) de recherche Inserm ou CNRS. Toutes nos félicitations ! Obtenir un poste de chercheur dans nos disciplines relève d'un concours d'une exigence exceptionnelle, réservé à un nombre restreint de lauréats chaque année au niveau national. Leur succès témoigne de leurs qualités intrinsèques, mais aussi, plus largement, de celles de leur équipe d'accueil et du CRCT en général. Ces nouveaux chercheurs apportent chacun une expertise scientifique reconnue et originale, et nul doute qu'ils viendront enrichir nos thématiques et ouvrir de nouvelles perspectives de collaboration et d'innovation.

Dans le même temps, Anne-Marie Benot a été promue assistante ingénieure, et Laetitia Ligat a brillamment réussi le concours d'ingénieure de recherche.

C'est une reconnaissance méritée de leur engagement et de leur contribution déterminante au fonctionnement quotidien du Centre.

Enfin, nous avons eu le plaisir de célébrer la soutenance de 19 thèses. Ces réussites illustrent non seulement la vitalité de notre formation doctorale, mais aussi l'attractivité du CRCT auprès des jeunes chercheurs, gage d'un avenir scientifique dynamique.

L'année a également été marquée par le départ à la retraite d'Anne Quillet-Marie, de Françoise Lauzeral Vizcaïno, de Joëlle Riond et de Nicole Therville. Elles laissent toutes derrière eux un héritage scientifique et humain précieux, que nous tenons à saluer avec respect et gratitude. Leur travail a largement contribué à bâtir les fondations solides sur lesquelles nous continuons de progresser, et nous leur souhaitons le meilleur pour la suite !

Nous avons aussi été profondément attristés par le décès d'Isabelle Lajoie-Mazenc, dont l'engagement et la générosité ont durablement marqué notre communauté. Nos pensées vont à sa famille et aux nombreux amis qu'elle comptait dans notre communauté scientifique.

Ces évolutions humaines, associées à nos succès scientifiques, témoignent de la force collective, de l'attractivité et de la capacité d'innovation de notre Centre. Elles traduisent aussi notre volonté de préparer l'avenir en misant sur les talents pour mener à bien notre mission.

En vous souhaitant une bonne lecture.

Pierre Cordelier pour la direction du CRCT

Seul centre de recherche toulousain entièrement dédié à la recherche contre le cancer, le CRCT (unité mixte de recherche Inserm 1037, Université de Toulouse III-Paul Sabatier, unité mixte de recherche CNRS 5071).



**+ de 400  
collaborateurs**



**19 équipes  
de recherche**



**19 thèses  
soutenues**



**8 plateaux  
techniques**

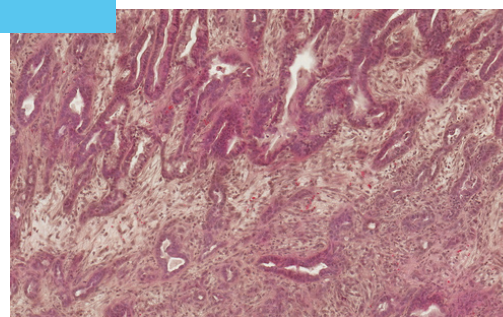


**1 service  
support**

Chacune des équipes intègre des cliniciens du site et tous les projets de recherche en transfert en oncologie sont portés par des duos chercheurs / cliniciens.

## LA RECHERCHE

Les expertises multidisciplinaires des équipes du CRCT sont organisées autour de quatre axes thématiques, qui ont tous pour objectif de mieux caractériser les mécanismes d'oncogenèse et de mieux comprendre pour mieux cibler les mécanismes de résistance des cellules tumorales aux différents traitements.

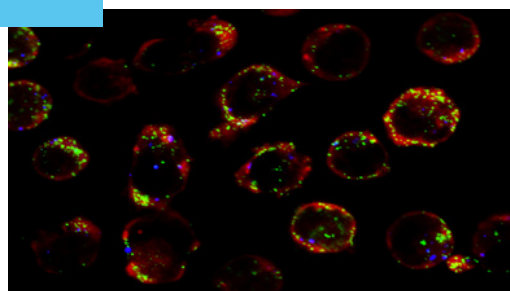
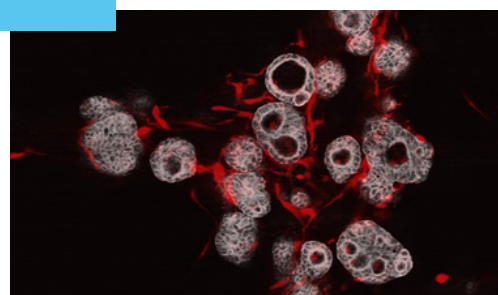


### **Voies oncogéniques du cancer, de la modélisation vers la thérapie ciblée.**

L'objectif est de mieux comprendre et de cibler les mécanismes oncogéniques au sein des cellules ou de leur environnement immédiat.

### **ARN & cancer**

Les mécanismes de dérégulation des ARNs sont explorés afin de mieux identifier leur rôle dans l'initiation et la progression tumorale jusqu'au stade métastatique.

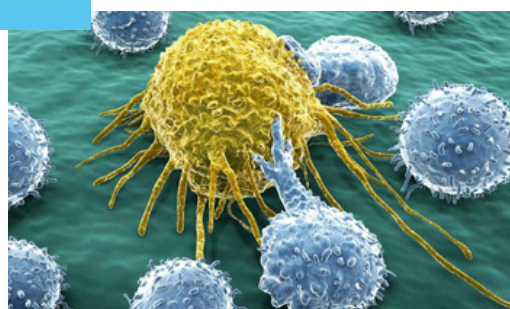


### **Microenvironnement tumoral et métabolisme.**

Ici, le défi est double : mieux comprendre d'une part le dialogue entre les cellules tumorales et le stroma, et d'autre part le rôle du métabolisme dans la croissance tumorale et la résistance au traitement des cellules cancéreuses.

### **Onco-immunologie.**

L'objectif est de caractériser les déterminants moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale, afin d'améliorer son efficacité.



# Le CRCT

## PARTENARIATS

Afin d'encore plus encourager la collaboration entre les membres du CRCT et des chercheurs de divers horizons disciplinaires, le CRCT a signé deux partenariats avec le **Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes** (LAAS-CNRS) et avec l'**Institut de Recherche en Informatique de Toulouse** (IRIT). Ces partenariats ont pour objectif d'élargir la portée de la recherche sur le cancer et d'offrir des solutions innovantes pour encore mieux comprendre et mieux combattre la maladie.



Avec les chercheurs du LAAS, le CRCT explore notamment l'importance des contraintes physiques dans l'oncogenèse et la réponse thérapeutique, et bâtit les dispositifs théranostiques de demain.



Avec les chercheurs de l'IRIT dont certains sont hébergés sur site, les chercheurs du CRCT utilisent l'intelligence artificielle pour modéliser le vivant pour mieux comprendre la biologie tumorale et optimiser les traitements, et pour développer les futurs assistants numériques d'aide à la décision clinique.

Enfin, le CRCT est également engagé dans la valorisation industrielle en accueillant dans ses locaux la biotech



[En savoir plus](#)

## PRODUCTIVITÉ

Notre centre de recherches en cancérologie poursuit ses travaux avec dynamisme, et l'année 2024 illustre cette vitalité scientifique.

Vous trouverez dans le document ci-dessous un panorama complet de notre productivité, regroupant publications, communications et avancées de nos équipes de recherche.

[Consulter la productivité 2024](#)

# Les highlights du CRCT

en ***2024***

---

## L'EXPLORATION DES CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CANCER DU POUMON CHEZ CHAQUE PATIENT DONNE DES INDICES SUR LES DIFFÉRENCES DANS LA MANIÈRE DONT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU PATIENT LUTTE CONTRE LA TUMEUR QUI PEUVENT PRÉDIRE LEUR SURVIE.

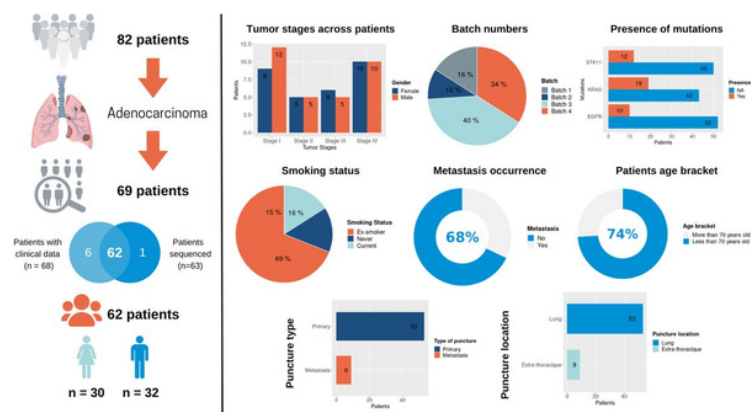
Vera Pancaldi, équipe NetB(IO)<sup>2</sup>

L'équipe a étudié une cohorte de 62 patients atteints de cancer du poumon afin de comprendre leur microenvironnement tumoral.

En analysant la composition des types de cellules et les profils d'expression génétique à l'aide de nouvelles approches informatiques, nous avons découvert deux groupes de patients à un stade précoce présentant une différence dans l'activation des cellules NK liée aux résultats en matière de survie. Les résultats ont été validés à l'aide d'un grand groupe de 399 patients atteints de cancer du poumon, où nous avons confirmé que ces types de cellules NK étaient de puissants indicateurs de survie dans les échantillons prélevés à un stade précoce.

La compréhension des dialogues intercellulaires dans le microenvironnement tumoral pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour vaincre la résistance aux thérapies actuelles. La description de ces dialogues à partir d'expériences abordables telles que le séquençage de l'ARN en vrac est prometteuse pour les applications cliniques.

Dans le microenvironnement tumoral, la présence de divers signaux immunosuppresseurs exacerbe le dysfonctionnement des cellules immunitaires, ce qui entraîne la progression de la tumeur et la formation de métastases. La capacité à distinguer le dysfonctionnement des cellules immunitaires des états d'activation pourrait améliorer considérablement les modèles de pronostic et la prédiction de la réponse à l'immunothérapie. Notre approche est un grand premier pas vers la délimitation du type d'interactions intercellulaires qui pourraient être établies dans la TME en relation avec la présence de ces deux sous-types de cellules NK.



## Découvrir l'article publié

**Front Immunol.** 2024 Oct 31;15:1394965.doi: 10.3389/fimmu.2024.1394965. eCollection 2024.

Transcriptomics profiling of the non-small cell lung cancer microenvironment across disease stages reveals dual immune cell-type behaviors

Marcelo Hurtado, Leila Khajavi, Abdelmounim Essabbar, Michael Kammer, Ting Xie, Alexis Coullomb, Anne Pradines, Anne Casanova, Anna Kruczynski, Sandrine Gouin, Estelle Clermont, Léa Boutillet, Maria Fernanda Senosain, Yong Zou, Shillin Zhao, Prosper Burq, Abderrahim Mahfoudi, Jerome Besse, Pierre Launay, Alexandre Passiukov, Eric Chetaille, Gilles Favre, Fabien Maldonado, Francisco Cruzalegui, Olivier Delfour, Julien Mazières, Vera Pancaldi

## PRÉVENIR LES RÉSISTANCES AUX THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE CANCER DU POU MON GRÂCE À UNE NOUVELLE COMBINAISON THÉRAPEUTIQUE.

Olivier Calvayrac, équipe SIGNATHER

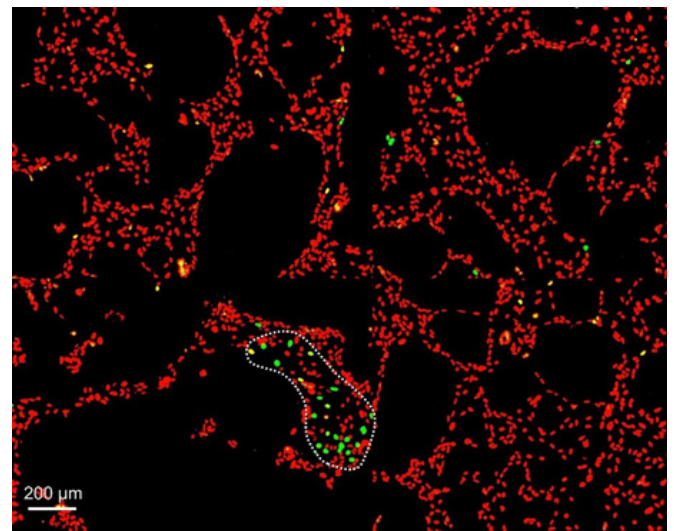
*Le cancer bronchique est la première cause de décès par cancer en France et dans le monde. Le développement de nouveaux traitements tels que les thérapies ciblées, a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'altérations génétiques sur des gènes importants dans le développement des tumeurs tels que l'EGFR, ALK, ROS1, BRAF ou plus récemment KRAS. Néanmoins, l'efficacité de ces traitements reste limitée dans le temps à cause de l'apparition de résistances.*

Dans cette étude, l'équipe a cherché à décrypter l'origine de ces résistances dans le but d'améliorer l'efficacité des traitements. Elle a découvert que les cellules tumorales arrêtent de se diviser dès les premières heures du traitement, pour revenir à un état proche d'une cellule pulmonaire normale. Ce retour à une apparente normalité reste néanmoins de courte durée, car une petite proportion de cellules sont capables de proliférer de nouveau, donnant lieu à des rechutes. Ce passage entre les différents états nécessite l'intervention de protéines dont l'activité dépend d'une enzyme appelée farnésyltransférase. L'inhibition pharmacologique de cette enzyme empêche les cellules tumorales de résister au traitement, provoquant leur mort. Des combinaisons thérapeutiques associant une thérapie ciblée et un inhibiteur de la farnésyltransférase sont actuellement en essai clinique de phase précoce et représente un réel espoir de limiter la rechute chez les patients.

L'association d'une thérapie ciblée avec un inhibiteur de la farnésyltransférase représente un réel espoir de limiter la rechute chez les patients et ainsi augmenter leur survie. Ces associations sont actuellement testées chez les patients dans le cadre d'essais cliniques au CHU de Toulouse et à l'IUCT-Oncopole.

Ces travaux apportent une meilleure connaissance de l'origine des résistances aux thérapies ciblées qui pourront conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, non seulement pour le cancer du poumon mais également pour d'autres pathologies.

Deux brevets sont associés à ce travail, le premier pour l'association d'inhibiteurs de l'EGFR et d'inhibiteurs de la farnésyltransférase, le deuxième pour l'association d'inhibiteurs de KRAS et d'inhibiteurs de la farnésyltransférase.



*Emergence d'un clone résistant à l'osimertinib, une thérapie ciblée anti-EGFR : Des cellules tumorales bronchiques HCC827 mutées sur l'EGFR cultivées en boîte de pétri ont été génétiquement modifiées pour exprimer un marqueur du cycle cellulaire. Ainsi, les noyaux des cellules bloquées en phase G1 (non prolifératives) apparaissent en rouge, et ceux des cellules en phase S/G2 (capables de repopuler) apparaissent en vert. Cette image a été prise après 30 jours de traitement avec un inhibiteur de l'EGFR, l'osimertinib, où l'on peut constater l'apparition d'une petite population cellulaire proliférative au milieu d'une population bloquée en G1 (rouge) qui semble être organisée en alvéoles, ressemblant ainsi à l'architecture normale d'un poumon sain.*

### Découvrir l'article publié

**Nat Commun.** 2024 Jun 27;15(1):5345.doi: 10.1038/s41467-024-49360-4.

Farnesyltransferase inhibition overcomes oncogene-addicted non-small cell lung cancer adaptive resistance to targeted therapies

Sarah Figarol, Célia Delahaye, Rémi Gence, Aurélia Doussine, Juan Pablo Cerapio, Mathylda Brachais, Claudine Tardy, Nicolas Béry, Raghda Asslan, Jacques Colinge, Jean-Philippe Villemin, Antonio Maraver, Irene Ferrer, Luis Paz-Ares, Linda Kessler, Francis Burrows, Isabelle Lajoie-Mazenc, Vincent Dongay, Clara Morin, Amélie Florent, Sandra Pagano, Estelle Taranchon-Clermont, Anne Casanova, Anne Pradines, Julien Mazieres, Gilles Favre, Olivier Calvayrac.

## LA MUTATION DE TDP1 À L'ORIGINE DU SYNDROME NEURODÉGÉNÉRATIF SCAN1 EMPÊCHE LA RÉPARATION DES CASSURES DOUBLE-BRIN DE L'ADN TRANSCRIPTIONNELLES

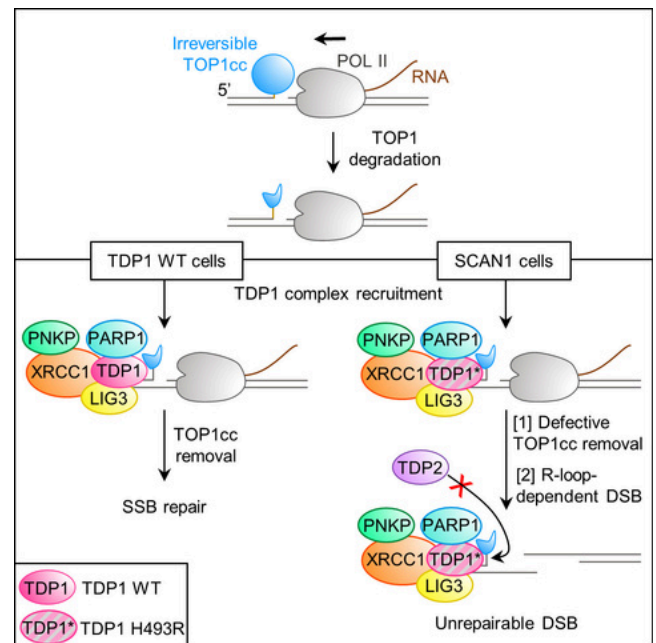
Olivier Sordet, équipe Signather

Les mutations inactivatrices d'enzymes de réparation qui traitent les extrémités de l'ADN sont associées à diverses maladies humaines, incluant des syndromes neurodégénératifs et des cancers. La mutation H493R de l'enzyme TDP1, à l'origine du syndrome neurodégénératif SCAN1, en est un excellent exemple. Bien que TDP1 puisse traiter un large éventail d'extrémités de l'ADN, sa fonction neuroprotectrice semble être principalement liée au traitement des lésions de la topoisomérase I (TOP1ccs) bloquant la transcription. Toutefois, le mécanisme moléculaire qui sous-tend le phénotype SCAN1 reste mal compris, principalement en raison du manque de modèles cellulaires pour étudier cette pathologie.

Pour avancer dans ce domaine, les chercheurs ont utilisé la technologie CRISPR-Cas9 pour créer des modèles cellulaires SCAN1 humains qui présentent les principales caractéristiques des cellules de patients tout en étant isogéniques par rapport aux cellules parentales. Par des approches biochimiques, génétiques et génomiques, ils ont montré que les cellules SCAN1 accumulent des TOP1ccs et présentent des anomalies dans l'expression de gènes et dans la distribution génomique des structures R-loops. Ils ont également montré que les cellules SCAN1 accumulent des cassures double-brin de l'ADN (DSBs) transcriptionnelles, en particulier dans la population de cellules en G1, en raison d'une formation plus importante de DSBs et d'un défaut de réparation, tous deux résultant d'un traitement défectueux des TOP1ccs. Mécanistiquement, le défaut d'activité de TDP1 entraîne une augmentation de la production de DSBs, tandis que la présence de la protéine TDP1 mutée empêche la réparation des DSBs par une voie alternative dépendante de la protéine TDP2. Cette étude offre des modèles cellulaires originaux pour étudier les fonctions de TDP1 dans des conditions normales et pathologiques, et révèle que la présence de la protéine TDP1 mutée, qui empêche la réparation des

DSBs, pourrait être l'une des causes principales de la maladie SCAN1.

Ainsi, cette étude établit le paradigme selon lequel un gain de fonction par une enzyme de réparation de l'ADN inactivée, plutôt que sa perte d'activité elle-même, pourrait entraîner un syndrome neurodégénératif, ouvrant la voie à de futures explorations dans d'autres maladies humaines.



**Modèle pour l'accumulation de cassures double-brin de l'ADN (DSBs) transcriptionnelles dans les cellules SCAN1.** Un complexe de clivage de TOP1 bloquant la transcription (TOP1cc) est protéolysé, ce qui conduit à une cassure simple-brin de l'ADN (SSB) liée au peptide TOP1. Gauche: TDP1, qui fait partie d'un complexe contenant PARP1/PNKP/LIG3/XRCC1, excise le peptide TOP1, permettant la réparation de la lésion TOP1-SSB. Droite: la mutation H493R de TDP1 diminue son activité, conduisant à la persistance de la lésion TOP1-SSB, ce qui favorise la formation d'une R-loop et la production d'une DSB. Le complexe TDP1 reste bloqué sur la lésion TOP1-SSB, ce qui empêche son accès et son élimination par une voie alternative dépendante de TDP2, conduisant à un défaut de réparation de la DSB.

### Découvrir l'article publié

**Cell Rep.** 2024 May 28;43(5):114214.doi: 10.1016/j.celrep.2024.114214. Online ahead of print.

TDP1 mutation causing SCAN1 neurodegenerative syndrome hampers the repair of transcriptional DNA double-strand breaks

Mathéa Geraud, Agnese Cristini, Simona Salimbeni, Nicolas Bery, Virginie Jouffret, Marco Russo, Andrea Carla Ajello, Lara Fernandez Martinez, Jessica Marinello, Pierre Cordelier, Didier Trouche, Gilles Favre, Estelle Nicolas, Giovanni Capranico, Olivier Sordet

## LA CYTIDINE DÉSAMINASE PROTÈGE LES CELLULES CANCÉREUSES DES MÉDICAMENTS CIBLANT L'ADN.

Pierre Cordelier, équipe ImPact

La cytidine désaminase (CDA) intervient dans la voie de recyclage des pyrimidines pour la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'étude démontre pour la première fois un rôle original de la CDA dans la biologie des cellules tumorales pancréatiques. En effet, la CDA est surexprimée dans les tumeurs des patients et joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale expérimentale. Les investigations mécanistiques révèlent que la CDA se localise au niveau des fourches de réplication de l'ADN, où elle augmente la vitesse de réplication, réduit le stress de réplication endogène, minimise les cassures d'ADN et régule la stabilité génétique. Les travaux démontrent que l'expression de cette enzyme est corrélée à la résistance des cellules tumorales aux agents endommageant l'ADN, et que son ciblage augmente le stress de réplication, sensibilisant ainsi les cellules à ces thérapies dans des modèles dérivés de patients in vivo.

Cette recherche translationnelle en oncologie met en lumière, pour la première fois, le rôle crucial de la CDA

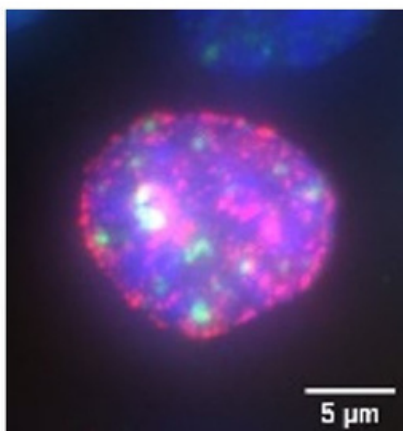
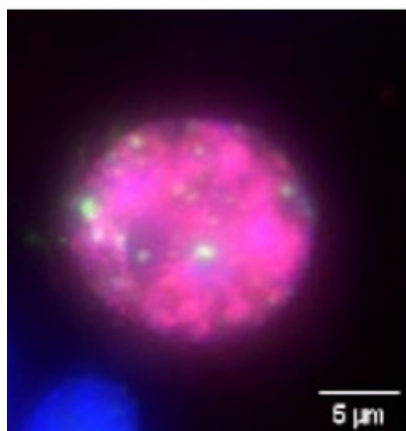
dans la régulation du stress de réplication de l'ADN, notamment dans le contexte d'une problématique de santé publique majeure, l'adénocarcinome pancréatique.

Elle pourrait éventuellement permettre une sélection plus précise des patients atteints de cancer du pancréas qui pourraient bénéficier davantage des traitements à base d'agents endommageant l'ADN, en se basant sur le niveau d'expression de la CDA dans la tumeur, selon une approche de médecine de précision.

En plus d'explorer d'autres fonctions de la CDA, l'équipe est actuellement en train de développer de nouvelles approches de ciblage de cette enzyme, dans le but de rendre les tumeurs pancréatiques plus sensibles aux thérapies ciblant la réplication de l'ADN.

Control siRNA

CDA siRNA



*Le ciblage de la CDA augmente le stress de la réplication dans les cellules cancéreuses pancréatiques.  
Bleu: Dapi (ADN), Rouge EdU (ADN en réplication), vert: foyers YH2AX*

## Découvrir l'article publié

**Cancer Res.** 2024 Jan 31.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3219. Online ahead of print.

Cytidine deaminase resolves replicative stress and protects pancreatic cancer from DNA-targeting drugs  
Audrey Lumeau, Nicolas Bery, Audrey Frances, Marion Gayral, Guillaume Labrousse, Cyril Ribeyre, Charlène Lopez, Adèle Nevot, Abdessamad El Kaoutari, Naima Hanoun, Emeline Sarot, Marion Perrier, Frédéric Pont, Juan Pablo Cerapio, Jean-Jacques Fournié, Frédéric Lopez, Miguel Madrid-Mencia, Vera Pancaldi, Marie-Jeanne Pillaire, Valérie Bergoglio, Jerome Torrisani, Nelson Dusetti, Jean-Sébastien Hoffmann, Louis Buscail, Malik Lutzmann, Pierre Cordelier



## IDENTIFICATION ET CARACTÉRISATION DES CELLULES RESPONSABLES DE L'INITIATION DES LEUCÉMIES DU LIGNAGE B.

Bastien Gerby, équipe IGAALD

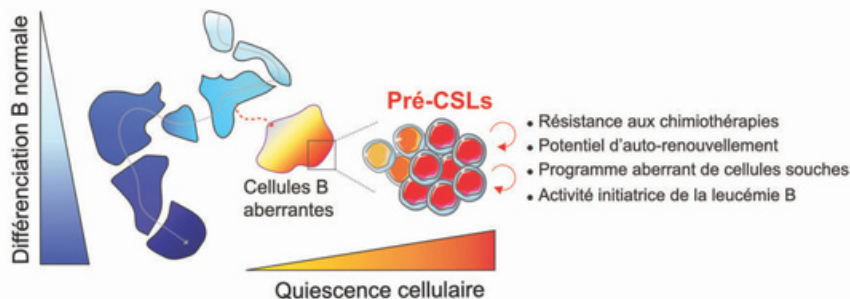
La compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des leucémies de l'enfant représente une étape majeure à franchir en recherche fondamentale et translationnelle afin d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans une étude parue dans la revue *Journal of Experimental Medicine*, l'équipe IGAALD a identifié à l'aide d'un modèle de souris génétiquement modifiées, des cellules pré-leucémiques dormantes responsables de l'émergence de cette maladie.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) représentent les cancers pédiatriques les plus fréquents. Le développement de cette maladie est un processus multi-étapes caractérisé par l'acquisition successive d'altérations génétiques aboutissant à l'accumulation dans la moelle osseuse de cellules malignes. Les traitements des LAL-B sont efficaces pour induire une rémission à long terme. Cependant, une sous population cellulaire, appelée cellules initiateuses de la leucémie, peut échapper au traitement et servir de réservoir pour les rechutes de la maladie, ces dernières étant de très mauvais pronostic chez les patients. Le développement de nouvelles thérapies ciblées représente donc un défi d'envergure dans le domaine de la recherche translationnelle et passe par une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui régissent l'initiation et la transformation tumorale.

Ainsi, les chercheurs de l'équipe IGAALD ont généré des souris génétiquement modifiées pour exprimer la protéine de fusion oncogénique PAX5-ELN durant le développement des lymphocytes B. Ce modèle récapitule rigoureusement les différentes étapes des LAL-B par l'acquisition de mutations secondaires, identiques à celles retrouvées chez les patients. Le temps de latence avant l'apparition des premières leucémies étant de plusieurs mois, ce modèle représente un outil majeur pour explorer les phases pré-leucémiques qui précèdent la transformation tumorale.

Par l'utilisation de ces souris transgéniques, l'étude publiée dans la revue *Journal of Experimental Medicine* s'intéresse à identifier et caractériser les cellules responsables de l'initiation du cancer. Les travaux indiquent que la translocation PAX5-ELN induit à elle seule l'émergence de cellules pré-leucémiques dormantes, qui sont bloquées dans leur différenciation et qui présentent une capacité aberrante à s'auto-renouveler. Les travaux montrent également que ces cellules sont résistantes aux chimiothérapies, activent un programme moléculaire aberrant de cellules souches, et sont capables d'induire la leucémie à long terme. Enfin, l'étude indique que les mécanismes moléculaires mis en œuvre dans ces cellules miment ceux observés dans les cellules responsables de la rechute de la maladie chez les patients.

En perspective de ce travail, les cellules pré-leucémiques serviront de matériel biologique pour le test de milliers de composés chimiques, ce qui devrait permettre de découvrir de nouvelles molécules candidates pour le traitement des LAL-B. Ce travail apporte donc un nouveau regard sur les mécanismes impliqués dans l'émergence et la résistance aux traitements des leucémies de l'enfant, et vise au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement les cellules à l'origine de cette pathologie.



Modèle d'initiation leucémique induite par l'oncogène primaire PAX5-ELN. Grâce à l'utilisation d'un modèle de souris transgénique mimant le développement des leucémies B humaines, nos travaux indiquent que l'oncogène PAX5-ELN induit un blocage de la différenciation B pendant les stades précoces de la maladie. Ce processus est associé à l'émergence de cellules pré-leucémiques enrichies en cellules quiescentes qui sont résistantes aux chimiothérapies, activent un programme moléculaire de cellules souches, et sont le support de l'initiation leucémique (Pré-CSLs: Cellules souches pré-leucémiques).

## Découvrir l'article publié

**J Exp Med.** 2024 Jan 1;221(1):e20230279.doi: 10.1084/jem.20230279. Epub 2023 Nov 6.

Stem cell-like reprogramming is required for leukemia-initiating activity in B-ALL

Vincent Fregona, Manon Bayet, Mathieu Bouttier, Laetitia Largeaud, Camille Hamelle, Laura A Jamrog, Naïs Prade, Stéphanie Lagarde, Sylvie Hebrard, Isabelle Luquet, Véronique Mansat-De Mas, Marie Nolla, Marlène Pasquet, Christine Didier, Ahmed Amine Khamlichi, Cyril Broccardo, Éric Delabesse, Stéphane J C Mancini, Bastien Gerby



## NEURO-ONCOLOGIE : DRIM, NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉDICTION DE L'ANALYSE DE SURVIE PRÉSENTÉE AU CONGRÈS MICCAI

Lucas Robinet, équipe RADOPT

Lucas Robinet, doctorant au sein de l'équipe RADOPT du CRCT et du département de radiothérapie de l'Oncopole, encadré par le Pr Elizabeth Moyal et Ahmad Berjaoui de l'IRT Saint-Exupéry, a présenté ses travaux lors d'une session orale « spotlight » à MICCAI2024, une conférence internationale extrêmement prestigieuse dédiée à l'intelligence artificielle et aux données médicales, qui s'est tenue au Maroc en 2024.

Il a présenté le papier [DRIM: Learning Disentangled Representations from Incomplete Multimodal Healthcare Data], centré sur la prédiction du pronostic des tumeurs cérébrales. Ce travail repose sur des techniques avancées de deep learning multimodal, permettant de traiter des données issues de différentes sources comme l'IRM, l'histopathologie et les analyses génomiques.

La méthode développée permet d'agréger et de combiner intelligemment ces différentes modalités, même lorsque certaines données sont manquantes, afin d'améliorer la prédiction du pronostic et de mieux évaluer l'agressivité des tumeurs. Cette approche constitue une première étape vers des soins plus personnalisés et précis.

## LABELLISATION DU GROUPE DE FABIENNE MEGGETTO PAR LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE PENDANT 3 ANS

Fabienne Meggetto, équipe R'n Blood

Décrypter le rôle des ARN non codant circulaires dans la résistance des lymphomes T pédiatriques associés à la tyrosine kinase ALK.

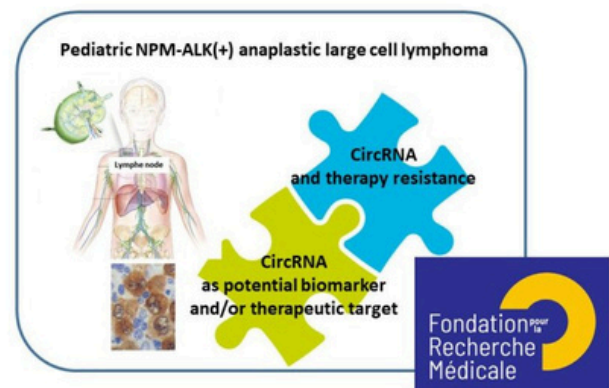
Le lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) est un lymphome T agressif principalement pédiatrique. Environ 84 % des ALCL ALK+ sont associés à une translocation impliquant le gène ALK (Anaplastique Lymphoma Kinase). Il en résulte une protéine de fusion constitutivement activée et inductrice de plusieurs voies de signalisation oncogéniques. La plupart des ALCL ALK+ répondent bien à la chimiothérapie de première ligne, mais dans environ 30% des cas de rechutes sont observées et associées à un mauvais pronostic. Comprendre la pathogénèse mais également les origines de la résistance aux thérapies de cette hémopathie est d'une importance majeure pour améliorer le traitement et le pronostic des patients.

Les recherches actuelles mettent en évidence l'expression dérégulée des ARN non codants (ARNnc) comme des régulateurs clés du cancer. Les chercheurs ont lié les microARN à la pathogénèse et à la résistance thérapeutique des ALCL ALK+. Les ARN circulaires (circRNAs) sont une autre classe d'ARNnc hautement stables qui peuvent contrôler l'expression de gènes cibles par exemple en interagissant avec des microARN ou des protéines. Dans divers cancers solides, ils peuvent agir comme des suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes. Les projets du groupe de Fabienne Meggetto au sein de l'équipe R'n Blood visent à élucider le rôle des circRNAs dans la biologie des ALK+ ALCL y compris leur impact sur les réseaux d'ARNnc, de protéines de liaisons à l'ARN et l'établissement de résistances thérapeutiques.

Ce projet a pour objectifs :

1. d'identifier une signature de circRNAs associée ALCL ALK+,
2. d'analyser leur effet sur l'oncogénèse et la réponse au traitement in vitro et in vivo
3. d'élucider leurs mécanismes d'action

Les résultats du projet s'ajouteront à la compréhension mécanistique actuelle de la pathogénèse des ALCL ALK+ et des origines des résistances thérapeutiques, et pourraient définir de nouvelles cibles médicamenteuses et des biomarqueurs prédictifs associés aux maladies à haut risque.



## L'ÉQUIPE NOLYMIT EST INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU PROJET EUROPÉEN THERAVLINFO - RÉSEAU TRANSPYRÉNÉEN DE THÉRAPIES AVANCÉES DANS LE LYMPHOME NON HODGKINIEN

**THERAVLINFO est une avancée dans la traduction biomédicale des connaissances et des modèles précliniques de lymphome générés dans IMLINFO (EFA 281/16), afin d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de ce cancer hématologique.**

### Objectif :

Déterminer l'efficacité de nouveaux traitements d'immunothérapies grâce à la création d'une banque de tumeurs de LNH associée à une plateforme de culture en trois dimensions (3-D). Le projet s'inscrit dans l'axe 1 du programme POCTEFA : Dynamiser l'innovation et la compétitivité.

### Pour aller plus loin :

THERAVLINFO est un réseau multidisciplinaire qui cherche à renforcer la coopération entre quatre partenaires (deux hôpitaux et deux centres de recherche à Toulouse et Barcelone) impliqués dans un projet précédent intitulé IMLINFO, et à favoriser de nouvelles synergies avec un centre de recherche en Navarre. Il collabore également avec deux entreprises de biotechnologie sur le territoire de POCTEFA.

Le projet IMLINFO avait permis d'établir un dépôt d'échantillons de patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH), de développer une plateforme de culture 3D récapitulant la maladie *ex vivo* et permettant le criblage de médicaments antitumoraux. Des cibles impliquées dans l'évasion de la réponse immunitaire anti-tumorale et dans l'immunosuppression ont été identifiées.

- THERAVLINFO améliorera les systèmes 3D, développera des médicaments contre ces cibles (anticorps, thérapie cellulaire CAR-T et nanocapsules) et validera leur potentiel thérapeutique dans des modèles murins.
- THERAVLINFO implique la coopération d'experts en cultures multicellulaires 3D, en modèles animaux, en cytométrie multiparamétrique, en microscopie confocale, en technologies omiques et en analyse computationnelle, et vise à favoriser la formation de jeunes chercheurs capables de s'intégrer et d'effectuer des rotations entre les partenaires transfrontaliers.

- THERAVLINFO développe des thérapies cellulaires avec l'Hospital Clinic de Barcelona, et promeut des collaborations avec des entreprises pour le développement d'immunothérapies avec des anticorps (ONA Therapeutics) et de nouveaux systèmes de biodisponibilité et d'administration orale d'anticorps (NUCAPS).

Afin de progresser vers une médecine personnalisée pour les patients atteints de LNH qui ne répondent pas au traitement standard, font une rechute précoce ou évoluent vers un lymphome agressif, la coopération transfrontalière est essentielle pour obtenir du matériel de ces patients dans les hôpitaux et développer de nouvelles thérapies.

### Partenaires :

- Fundació de Recerca Clínic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, FRCB-IDIBAPS (Barcelone)
- Hospital Clínic de Barcelona, HCB (Barcelone)
- Université de Toulouse - Paul Sabatier UT3 (Haute Garonne)
- Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHUT (Haute Garonne)
- Universidad de Navarra, UNAV (Navarre)

Date de début : 01 janvier 2024

Date de fin : 31 décembre 2026

**Coordinateur :** Institut de Recherches Biomédicales August (IDIBAPS), Barcelone-Espagne

**Université de Toulouse :** partenaire, investigateur principal : Christine Bezombes

**CHU :** partenaire, investigateur principal : Pr Camille Laurent

*Ce projet est co-financé à hauteur de 65% par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) dans le cadre du Programme Interreg V-A Espagne-France-Andorre POCTEFA 2021-2027. L'objectif du programme est de renforcer l'intégration économique et sociale de l'espace frontalier Espagne-France-Andorre. Son aide se centre sur le développement d'activités économiques, sociales et environnementales transfrontalières par le biais de stratégies conjointes en faveur du développement territorial durable.*



financé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER)

## DEUX PROJETS SÉLECTIONNÉS PAR L'INCA

### Recherche sur le cancer du pancréas : le projet FRAP sélectionné par l'INCa

***Le projet FRAP (réseau Français de Recherche contre l'Adénocarcinome du Pancréas) est un des deux lauréats de l'Appel à candidature 2024 lancé par l'Institut National du Cancer afin de promouvoir et labelliser les réseaux de recherche d'excellence spécialisés dans les cancers de mauvais pronostic.***

Coordonné par le Pr Jérôme Cros, Hôpital Beaujon – Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, le réseau s'appuie sur un maillage de chercheurs de différentes villes et différents horizons scientifiques dans l'objectif d'améliorer la survie des malades.

L'objectif du réseau FRAP (Réseau Français de Recherche contre le Cancer du Pancréas), auquel participe plusieurs équipes du CRCT et le CHU de Toulouse, est composé de 15 équipes de recherche, est de s'attaquer à ces obstacles à travers trois programmes de recherche intégrés (IRP) : l'IRP1 structurera les ressources biologiques françaises en lien avec le cancer du pancréas à travers un hub sous l'égide de la biobanque nationale BACAP financée par l'Institut national du cancer, et pilotée par la Prof. Barbara Bournet, sur le service de gastroentérologie et de nutrition du CHU de Toulouse et membre de l'équipe ImPACT du CRCT (Pierre Cordelier). L'équipe NetB(10)2 du CRCT (Vera Pancaldi) participera à l'analyse bioinformatique des données.

L'IRP2, auquel participe l'équipe MicroPanc (Corinne Bousquet) est consacré à la science fondamentale guidée par des questions cliniques cruciales, sur le développement du cancer afin d'améliorer la sélection des patients dans les programmes de surveillance, suivie d'une étude intégrative des mécanismes de résistance liés au dialogue cellules tumorales-microenvironnement. Enfin, l'IRP3 visera à mieux intégrer la recherche dans les essais cliniques, en accélérant le transfert des connaissances de l'IRP2 pour développer des biomarqueurs prédictifs utilisables en pratique clinique et des thérapies innovantes, notamment grâce à la participation de l'équipe ImPACT du CRCT (Pierre Cordelier).

Pour en savoir plus

### Recherche sur le cancer du poumon : le projet COALA sélectionné par l'INCa

***Le projet COALA (Cure Oncogene-Addicted Lung Cancer) est lauréat de l'Appel à candidature 2024 lancé par l'Institut National du Cancer afin de promouvoir et labelliser les réseaux de recherche d'excellence spécialisés dans les cancers de mauvais pronostic.***

Coordonné par le Pr Julien Mazières, onco-pneumologue au CHU de Toulouse et Professeur à l'université Toulouse III – Paul Sabatier, le réseau s'appuie sur un maillage de chercheurs de différentes villes et différents horizons scientifiques dans l'objectif d'améliorer la survie des malades.

Deux équipes du CRCT sont impliquées dans ce réseau. SIGNATHER (G. Favre/O. Sordet, dont fait partie Julien Mazières) et NetB(10)2 (Vera Pancaldi).

# Le Pôle Technologique



Le Pôle Technologique (PT) dirigé par le Dr Frédéric Lopez assure depuis **10 ans** le soutien technologique à l'activité de recherche des équipes du CRCT et de l'IUCT, et plus largement de la communauté scientifique régionale voire nationale. Doté d'un parc d'équipements conséquent, le PT bénéficie du savoir-faire et des compétences technologiques et administratives d'une équipe de **15 personnes** réparties sur **8 plateaux techniques**.

Le Pôle Technologique, porte une triple mission d'expertise, de formation, de R&D et bénéficie d'une double certification qualité (ISO 9001:2015 et NFX 50-900) et de l'environnement de GénoToul, réseau toulousain de plateformes de recherche en sciences du vivant.



## POLITIQUE QUALITÉ



Le Pôle technologique a renouvelé en mars 2024 ses certificats selon les normes ISO 9001-2015 et NFX50-900\_v2016, pour un cycle de trois ans. Le Système Management de la Qualité concerne l'Expertise et R&D technologiques, la formation en Génomique et Transcriptomique, Vectorologie, Imagerie Cellulaire, Cytométrie et Tri cellulaire, Bio-informatique, Irradiateur, Interaction moléculaire et Histologie expérimentale.

## LES CHIFFRES 2024 DU POLE TECHNO



**141** projets ouverts, tous plateaux confondus  
**58** formations finalisées  
**8** publications pour lesquelles le personnel de plateau est associé en co-auteurs ou en remerciement

## LES NOUVELLES TECHNOLOGIES



Sur le plateau Génomique et Transcriptomique : la technologie PEA (Proximity Extension Assay) de Olink qui permet la quantification ciblée et en multiplex de 92 biomarqueurs grâce à des anticorps spécifiques, chacun couplé à une courte séquence nucléotidique, dans 1 µL d'échantillon. Le PT compte désormais parmi les « Service Providers » de la Société Olink.

Sur le plateau Imagerie cellulaire : installation du LSM 980 et du spinning disk. Le nouveau microscope confocal ZEISS LSM 980 spectral Airyscan 2 a été installé sur le plateau Imagerie le 19 novembre. Le vidéo-microscope a été quant à lui « upgradé » avec un module spinning disk qui allie la rapidité du microscope champ large à la résolution d'un confocal. Pour rappel, ses investissements ont été financés par la Ligue Nationale Contre le Cancer (330 000€) et l'équipe de Lorenzo Scipioni (195 000€).

# Le Pôle Technologique

## ENSEIGNEMENT



Le PT est impliqué depuis janvier 2024 dans l'unité d'enseignement « Technologies en Sciences du Vivant - Approches Pratiques » des Masters « Innovation thérapeutique et ingénierie tissulaire » (IT2) / CARE: les enseignements couvrent différentes disciplines avec des applications concrètes à travers des ateliers pratiques, qui se déroulent sur une semaine en immersion complète sur deux plateaux techniques du PT : Imagerie et Bio-informatique.

Le plateau Interactions Moléculaires est également intervenu, comme chaque année, dans l'UE Plateformes Technologiques du Master « BIRAB-Bio-Ingénierie, recherche et application biomédicale ».

## ANIMATION SCIENTIFIQUE

### 25 Mars 2024 :

Intervenants : Pablo Cerapio et Laetitia Ligat

Dans le cadre des webinaires organisés par le groupe de travail « Biologie Spatiale \_45 minutes inside » du Cancéropôle GSO, présentation des premiers résultats obtenus avec le PhenoCycler®-Fusion d'Akoya Biosciences.



### 14 Novembre 2024 :

Intervenants : Pablo Cerapio et Laetitia Ligat auprès du groupe de travail « multiplex » du Réseau Technologique de la Microscopie de Fluorescence Multidimensionnelle (RTMFM). Présentation de la technologie Phenocycler-Fusion et des résultats obtenus sur le projet de thèse de Karina Cancino (Characterization of preneoplastic lesions associated with noncirrhotic liver cancer development using single cell technology). La présentation a été suivie d'un temps d'échange autour de l'analyse des données.

# Les avancées des équipes

en **2024**



# Équipe T2i

## MAHA AYYOUB ET JEAN-PIERRE DELORD

L'équipe poursuit ses travaux sur l'analyse de l'antigénome des tumeurs et le développement de vaccins anti-cancer. Elle a développé une approche prédictive des néo-antigènes tumoraux et de leur capacité à déclencher une réponse immunitaire T CD4 et CD8 spécifique efficace. Validée chez des patients atteints de cancer du poumon, traités par anti-PD-L1, cette approche a démontré que la présence de lymphocytes T CD8 spécifiques circulants est corrélée à une meilleure réponse clinique et à une survie prolongée.

D'autre part, l'équipe poursuit également ses recherches sur le cancer colorectal, faisant suite à sa publication dans *Science Immunology* en 2023.

Elle a développé de nouvelles approches, utilisant notamment des souris transgéniques fluorescentes pour faire du cell tracking et des analyses épigénétiques et multispectrales, afin d'étudier les lymphocytes T CD8 intestinaux à fort potentiel anti-métastases. Ces travaux visent également à exploiter ces cellules comme biomarqueurs ou outils thérapeutiques.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe SIGNATHER

GILLES FAVRE ET OLIVIER SORDET

L'équipe a participé à la création du réseau national d'excellence COALA (LABREX INCa) et a mené des travaux de recherche qui ont conduit à trois publications majeures :



Un premier article a identifié une voie d'adaptation des cellules tumorales pulmonaires traitées par des thérapies ciblées, révélant leur sensibilité aux inhibiteurs de la farnésyltransférase (Nature Commun, 2024). Ces travaux ont conduit à un essai clinique de phase I aux États-Unis.



Un second article a établi un lien entre les cassures double-brin de l'ADN produites lors de la transcription et le syndrome neurodégénératif SCAN1, soulignant le rôle de ces cassures dans le développement de maladies humaines liées aux cellules non répliquatives (Cell Rep, 2024).



Un troisième article a démontré que l'analyse des cellules tumorales circulantes peut fournir des informations génomiques cliniquement pertinentes, qui ne sont pas redondantes par rapport à l'analyse des tissus tumoraux ou de l'ADN tumoral circulant (EMBO Mol Med, 2024).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe Melasphinx

BRUNO SEGUI ET NATHALIE ANDRIEU

La recherche translationnelle menée par l'équipe Melasphinx en 2024 chez les patients atteints de mélanome avancé a permis d'identifier des biomarqueurs sanguins associés à la résistance aux immunothérapies ciblant PD-1 et CTLA-4.

Ces biomarqueurs incluent (i) une signature glycosphingolipide et des taux élevés de TNF dans le plasma ; (ii) une signature transcriptomique associée à la signalisation du TNF dans les lymphocytes T CD8 effecteurs mémoires. Ces résultats originaux ont permis l'obtention d'un financement ARC SIGN'IT.

D'un point de vue fondamental, l'équipe a montré que la modulation du métabolisme des sphingolipides en réponse au TNF contribue à la dédifférenciation des cellules de mélanome.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe RNAreg

## STEFANIA MILLEVOI

En 2024, l'équipe RNAreg a valorisé son travail collaboratif au sein du CRCT ainsi qu'à l'échelle nationale et internationale, avec deux revues et un article original.

Concernant les structures d'ARN de type G-quadruplex, dans le cadre d'une labellisation ARC, l'équipe a réalisé une analyse critique de leur rôle dans la régulation de la synthèse protéique en lien avec la réponse aux traitements anticancéreux (Cammass et al., 2024, NAR Cancer).

Les chercheurs ont également mis en évidence leur implication dans le métabolisme mitochondrial à travers une fonction de traduction localisée, en aval de la signalisation oncogénique (Dumas, Shin et al., (2024) bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.29.577192>).

Un article d'opinion a été publié, soulignant que le point de contrôle immunitaire PD-L1 se situe au croisement du métabolisme de l'ARN et de l'immunosuppression (Arthur, Nejmi et al., (2024), Trends Mol Med).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe MICROPANC

## CORINNE BOUSQUET

Le projet de l'équipe vise à comprendre le rôle du microenvironnement dans la biologie et l'hétérogénéité du cancer pancréatique. Les chercheurs émettent l'hypothèse que les événements transcriptionnels et translationnels survenant à la fois dans les cellules cancéreuses et les fibroblastes associés au cancer (CAFs) jouent un rôle déterminant dans la biologie de la tumeur primitive, sa dissémination métastatique et sa chimiorésistance. L'objectif est d'identifier et de cibler les vulnérabilités issues du dialogue entre les cellules tumorales et le stroma.

Dernièrement, ils ont réussi à affiner la caractérisation de l'hétérogénéité des CAFs en identifiant une nouvelle sous-population à fonction suppresseur tumoral, caractérisée par l'expression de FKBP7, une protéine résidente du réticulum endoplasmique. L'expression de FKBP7 est induite par des signaux tumorigènes précoces majeurs, tels que le TGF $\beta$  et l'augmentation de la rigidité de la matrice extracellulaire. Sur le plan fonctionnel, FKBP7 agit comme un suppresseur tumoral en empêchant les fibroblastes d'acquérir des propriétés contractiles typiques des CAFs pro-tumoraux.

Sur le plan mécanistique, FKBP7 interagit avec la chaperonne BiP pour limiter la maturation du collagène de type I.

De plus, l'analyse de l'expression de FKBP7 dans des tissus de patients a pu être réalisée en collaboration au sein du consortium FRAP dédié au cancer du pancréas auquel l'équipe MICROPANC est rattachée, et financé par l'INCa Labrex en 2024.

D'un point de vue clinique, cette analyse a permis de montrer que l'expression de FKBP7 est associée à un phénotype stromal moins agressif, à une amélioration de la survie des patients et à une sensibilité potentielle à certaines thérapies (Cancer Letters, 2025).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe R'n Blood

FABIENNE MEGETTO ET STEPHANE PYRONNET

L'équipe explore comment les altérations de la diversité du transcriptome contribuent à la formation ou à la résistance aux traitements de deux pathologies cancéreuses touchant les cellules du sang : la leucémie aigüe Myéloïde et le lymphome anaplasique à grandes cellules.

Grâce entre autre à de nouveaux outils bio-informatiques (Bessière et al. Genome Biol 2024), l'équipe a en 2024 identifié de nouveaux événements affectant des ARN messagers impliqués dans la réponse au stress du réticulum et par conséquent dans la survie de la cellule leucémique en réponse à la chimiothérapie (Philippe et al. Leukemia 2024). L'équipe R'n Blood a également décrit l'existence d'un promoteur interne dans le locus du gène MLLT3, promoteur alternatif très actif dans la cellule souche hématopoïétique et dans la leucémie aigüe myéloïde de très mauvais pronostic, et ce indépendamment de la translocation chromosomique KMT2A-MLLT3, une des plus fréquente dans cette maladie.

Ces données remettant en cause ce qu'on croyait savoir sur le gène MLLT3 très étudié dans l'hématopoïèse normale et pathologique (Bessière et al. Cancer Commun 2025).

L'équipe a également contribué à la démonstration que le ciblage de la kinase ALK par un inhibiteur spécifique de seconde génération, le Brigatinib, a produit un effet thérapeutique chez une quinzaine de patients porteurs d'un lymphome anaplasique à grandes cellules et pour lesquels le traitement conventionnel par inhibiteur de CD30 (le Brentuximab vedotin) avait échoué.

La kinase ALK étant sujette dans 85% des cas de ce cancer à une translocation chromosomique produisant un ARNm et donc une protéine chimérique rendant la kinase ALK constitutivement active, ces données cliniques offrent de nouvelles perspectives pour un plus grand nombre de patients (Veleau et al. New Engl J med 2024).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe NoLymIT

## CAMILLE LAURENT

En 2024, le séquençage à haut débit d'une cohorte de 400 patients atteints de lymphome B folliculaire au diagnostic a permis d'identifier pour la 1<sup>ère</sup> fois une signature moléculaire prédictive basée sur le stade de maturation de la cellule tumorale (COO) et validée en immunohistochimie, permettant de catégoriser les patients en 1<sup>er</sup> ligne et d'orienter la stratégie thérapeutique (N° Patent PCT/US24/33562, Laurent C et al. Blood, 2024).

L'analyse multimodale intégrant des données de Single Cell RNAseq (scRNAseq) et de transcriptomiques spatiales sur des coupes de tissus de lymphome splénique de la zone marginale (SMZL), a identifié pour la première fois les signatures transcriptomiques du SMZL à l'échelle unicellulaire et de fournir une cartographie complète du microenvironnement et de ses interactions avec les cellules tumorales (Cerapio JP et al. J Pathol 2024). L'équipe a également entrepris des analyses longitudinales de scRNAseq réalisées chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) traités par ibrutinib qui ont permis d'identifier une signature génique à valeur pronostique (Cadot S et al., Biomarker Research, 2020).

Les travaux à partir des modèles de cultures en 3D établis à partir de cellules de patients appelés PDLs

pour Patient Derived Lymphoma Spheroid, véritables modèles précliniques permettant d'explorer la biologie des LNH, ont été poursuivis et ont permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans les LNH (Dobano-Lopez C et al. Blood Cancer Journal, 2024). Par son expertise reconnue sur les modèles 3D de LNH, l'équipe NoLymIT a été lauréate d'une aide octroyée par l'Institut Carnot CALYM, géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour le développement du programme PLATEXYLYMPH (Plateforme collaborative d'exploration des modèles de cellules de patients atteints d'hémopathies lymphoïdes). Il permettra la réalisation de tests de criblage de thérapies innovantes (immunothérapies, CAR-T, bispécifiques) sur des Patient Derived Model développés par l'équipe pour les indications Lymphome (DLBCL, FL, MCL, AITL) avec des résultats associés aux données cliniques.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe ImPact

## PIERRE CORDELIER

L'équipe ImPACT s'intéresse aux mécanismes d'oncogenèse et de résistance thérapeutiques des tumeurs pancréatiques. Une première étude a permis d'identifier une surexpression de l'E3 ubiquitine ligase TRIP12 dès les premiers stades de cancérogenèse pancréatique. A l'aide de plusieurs modèles murins, elle démontre que cette E3 ubiquitine ligase est un nouveau régulateur de la métaplasie acino-canalaire ainsi qu'un acteur des étapes initiatrices et métastatiques du cancer du pancréas (PMID 38924548).

De plus, l'équipe a découvert que la cytidine désaminase (CDA) joue un rôle imprévu dans la biologie des cellules de PDAC. D'une part, en réduisant le stress réplcatif endogène, la CDA induirait la résistance aux agents ciblant l'ADN (PMID : 38294491). D'autre part, la CDA joue un rôle dans le contrôle du métabolisme des cellules de PDAC en augmentant la fonction mitochondriale (PMID 39215188). Ces deux études montrent des opportunités thérapeutiques importantes dans le PDAC grâce à la compréhension de la biologie de la CDA dans ce cancer.

L'équipe élargit son arsenal thérapeutique en développant des anticorps intracellulaires. Elle a montré que ces anticorps peuvent être fusionnés avec une E3 ubiquitine ligase pour dégrader la cible de l'anticorps par le protéasome et sont appelés biodégradeurs (PMID 38746666).

Un protocole a été établi pour cribler des telles molécules dans les cellules (PMID 39453816). D'autres approches thérapeutiques sont en cours de développement dans l'équipe, notamment basées sur l'utilisation des virus oncolytiques. Ainsi, il a été démontré que le virus minute de la souris (MVM) cible et détruit les cellules cancéreuses pancréatiques les plus agressives, et inhibe la croissance tumorale expérimentale en mobilisant une réponse immunitaire antitumorale (PMID : 38596307). D'un point de vue de recherche translationnelle, l'équipe a pu démontrer, grâce à l'exploration moléculaire de la plus grande cohorte clinico-biologique de cancer du pancréas au monde (cohorte Bacap), qu'il est possible de prédire la survie globale des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie ou radiochimiothérapie (PMID : 39383608).

Enfin l'équipe a montré que l'échantillonnage dans la veine porte n'améliore pas la détection de l'ADN tumoral circulant (cfctDNA) chez les patients opérés pour un cancer du pancréas. Cependant, ses travaux révèlent que la détection de cfctDNA au moment de l'intervention ou immédiatement après est associée à un pronostic défavorable (PMID : 39516243).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe RADOPT

ELIZABETH COHEN-JONATHAN MOYAL

En 2024, l'équipe RADOPT du CRCT, a mené des recherches pluridisciplinaires sur l'optimisation de la radiothérapie (RT), avec un focus particulier sur les Glioblastomes (GBM) et les mécanismes d'échappement de cellules souches de GBM à la RT ainsi qu'aux champs électriques (TTFields). L'équipe a approfondi l'étude des interactions entre les cellules souches de GBM, les cellules immunitaires et les cellules endothéliales en réponse à ces traitements en explorant également les mécanismes d'invasion et de résistance tumorale, notamment en lien avec l'exposome (pesticides).

Basé sur les résultats obtenus dans l'équipe, un nouvel essai clinique (essai EXOFIELDS), visant à valider de nouvelles cibles identifiées au laboratoire comme étant impliquées dans la résistance aux TTFields a inclus ses premiers patients en Septembre 2024.

Par ailleurs, à la suite de l'essai STEMRI, dont les résultats ont été publiés en 2023 dans Science Advances, l'équipe a poursuivi l'étude du rôle du métabolisme tumoral et de son adaptation sous traitement, en particulier à la RT, dans le cadre du projet national MSrGB, adaptation pouvant expliquer les résultats de l'essai SPECTROGLIO publiés en 2024 dans Neuro-Oncology.

L'optimisation de la détermination de la dose absorbée en RT externe a également fait l'objet d'une publication remarquée dans Physics in Medicine & Biology (article du mois) et a obtenu un financement « Programme labellisé » de la Fondation ARC.

Enfin, en étroite collaboration avec l'IRT Saint Exupéry, l'équipe a développé des modèles de Deep Learning capables de prédire la progression et la récurrence des GBM à partir de données multimodales issues des essais STEMRI et STERIMGLI coordonnés par E. Cohen-Jonathan Moyal. Ces travaux ont été présentés lors du congrès international MICCAI en Octobre 2024.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe GENIM

## LUDOVIC MARTINET

L'équipe Genim mène des recherches visant à mieux comprendre les mécanismes du développement du myélome multiple, ainsi que le fonctionnement des thérapies contre ce cancer incurable de la moelle osseuse.

En 2024, l'équipe a publié une étude de recherche fondamentale qui montre un rôle néfaste des lymphocytes innés natural killer (NK) dans la moelle osseuse des patients atteints de myélome multiple.

En effet, en mariant l'analyse d'échantillons cliniques à des modèles murins, nous avons mis en lumière qu'une accumulation de NK hypofonctionnelles s'associe à un mauvais contrôle de la tumeur et donc un mauvais pronostic. Nous avons aussi poursuivi nos recherches sur le rôle des altérations génomiques dans l'agressivité du myélome, et donc l'intérêt d'intégrer l'analyse de celles-ci dans le calcul du risque de rechute.

L'équipe a célébré les soutenances de thèse de Ruçhan Ekren et d'Anaïs Schavgoulidze, et accueilli deux nouveaux doctorants : Maël Penissat-Mahaut et Titouan Cazaubiel.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe DIAD

## ETIENNE CHATELUT

En 2024, l'équipe DIAD a publié des travaux de modélisation pharmacocinétique démontrant i) la possibilité d'estimer l'observance au traitement des patientes traitées par létrozole pour un cancer du sein grâce à une approche de pharmacocinétique de population (Puszkiel, A. et al. Eur J Pharm Sci 2024), ii) que la prise en compte des concentrations du métabolite de l'imatinib ne permettait pas d'améliorer le bénéfice du suivi thérapeutique de ce médicament (Eschaliér, C. Chemotherapy 2024).

Par ailleurs, grâce à des collaborations nationales, l'équipe a contribué à montrer l'existence de relations entre exposition et effets indésirables pour le cabozantinib (Blanchet, B. et al. Br J Cancer 2024) et le venetoclax (Puisset, F et al. Haematologica 2024).

Enfin, leur demande de financement auprès de la Ligue Nationale contre le Cancer pour le projet TDX-Dose (impact des caractéristiques morphologiques sur l'exposition au trastuzumab deruxtecan) a été acceptée en octobre 2024 et l'étude devrait démarrer fin 2025.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe IGAALD

## ERIC DELABESSE

La compréhension des mécanismes impliqués dans le développement des hémopathies malignes représente une étape majeure à franchir en recherche fondamentale et translationnelle afin d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans une étude parue en 2024 dans la revue *Journal of Experimental Medicine*, l'équipe IGAALD a identifié à l'aide d'un modèle de souris génétiquement modifiées, des cellules pré-leucémiques dormantes responsables de l'émergence des leucémies aiguës du lignage B (DOI: 10.1084/jem.20230279).

En 2024, l'équipe IGAALD a initié la coordination du projet Européen 3D-GATA2, lauréat de l'appel à projet « European Joint Programme Rare Diseases » (ANR-23-RAR4), afin d'identifier les mécanismes d'initiation des leucémies aiguës myéloblastiques induites par la mutation germinale GATA2. S'appuyant sur un vaste réseau clinique et de recherche européen, ce programme vise à effectuer des analyses multi-omiques sur les cellules de patients et à développer des modèles précliniques uniques pour mieux comprendre l'évolution de cette maladie.

Enfin, l'équipe IGAALD a renforcé en 2024 son partenariat avec différentes associations de patients (111 des Arts, Association Cassandra, Association Constance), ainsi qu'avec l'institut Carnot OPALE.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe SigDYN

## JULIE GUILLERMET-GUIBERT

La voie PI3K/AKT, en tant que médiateur de la mécanotransduction (PMID: 34112586), s'avère être un axe stratégique innovant pour améliorer la prise en charge des cancers. Au sein de l'axe 2, les chercheurs caractérisent les paramètres mécaniques du cancer du pancréas, dans lesquels les mécanothérapies sont des stratégies thérapeutiques prometteuses.

En 2024, l'équipe SigDYN a approfondi ses recherches sur l'impact des contraintes mécaniques, notamment la compression, dans les cancers du sein et du pancréas. Ces travaux visent à comprendre comment la compression influence la croissance tumorale et la réponse aux thérapies ciblées.

Les travaux menés par Dr Mickael Di Luoffo ont révélé que la compression des cellules cancéreuses induit l'activation sélective de la voie PI3K/AKT, une voie clé dans la régulation de la signalisation des cellules tumorales. L'équipe a observé que l'inactivation pharmacologique de PI3K diminue le nombre de cellules tumorales et favorise l'apoptose, en particulier dans les cellules mécaniquement réactives. Chez celles-ci, la compression affecte l'expression de GABARAP, un régulateur de l'autophagie, et bloque le flux autophagique. Inversement, dans les cellules non réactives à la compression, l'inactivation de PI3K restaure ce flux, pouvant expliquer l'absence de mort cellulaire sous stress mécanique.

Ces résultats :

- 1- renforcent le rôle crucial de la voie PI3K/AKT dans la mécanotransduction induite par la compression ;
- 2- et soulignent son importance dans la survie des cellules cancéreuses sous compression.

Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour sensibiliser les cellules tumorales à la compression et améliorer l'efficacité des traitements ciblés, en particulier pour les cancers du sein et du pancréas. L'équipe prolongera ces recherches par des approches de modélisation cellulaires en 3D, analyse de cohorte de patients et développement de nouveaux modèles murins génétiquement modifiés. Elle s'appuie également sur les collaborations transversales avec les équipes de biophysiciens (Dr M Delarue, LAAS-CNRS) et de biomécanique (Dr P Assemat, IMFT-CNRS) qui enrichissent cette recherche et permettent de développer des approches multidisciplinaires dans la thématique de la mécanotransduction appliquée aux cancers solides.

Ces recherches devraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques et améliorer le pronostic des patients atteints de cancers solides.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe INOV

## MARC POIROT ET SANDRINE SILVENTE-POIROT

L'équipe INOV étudie le rôle du métabolisme du cholestérol dans les cancers et en particulier le cancer du sein. Elle a démontré l'existence d'une nouvelle branche métabolique du cholestérol, basée sur la conversion des 5,6-époxydes de cholestérol (5,6 $\alpha$ -EC et 5,6 $\beta$ -EC) en de nouveaux lipides bioactifs et développées de nouveaux outils et méthodes chimiques pour les étudier.

Cette branche qui contrôle la carcinogenèse mammaire est dérégulée dans les cancers du sein comparé au tissu normal et cette dérégulation dépend du point de contrôle métabolique porté par la cholestérol époxyde hydrolase (ChEH) qui métabolise les 5,6-EC (de Medina et al., 2024, PMID: 38036879).

Cette dérégulation métabolique a conduit l'équipe INOV à concevoir et valider des sondes innovantes pour l'imagerie théranostique TEP des cancers du sein (Brevet WO2024146880A1).

L'étude de la transformation chez l'homme des phytostérols (Khallouki et al., 2024, PMID: 39378976) par cette nouvelle branche métabolique, nous a permis d'identifier et caractériser de nouveaux métabolites qui inhibent la carcinogenèse mammaire (Brevet EP24305827).

Enfin, l'équipe a élucidé une nouvelle voie de mitogénèse et identifié et validé de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des cancers du sein triple-négatifs (Brevet EP24305158).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe METAML

JEAN-EMMANUEL SARRY & CARINE JOFFRE

La rechute et la résistance aux médicaments sont des obstacles majeurs au traitement efficace de la plupart des tumeurs solides et des hémopathies malignes. Alors que l'évolution génétique a longtemps été considérée comme la cause principale de la résistance thérapeutique acquise, des preuves émergentes ont remis en question ce point de vue largement répandu et ont mis en lumière des mécanismes adaptatifs non génétiques.

Dans ce contexte, l'équipe METAML a montré que l'adaptation mitochondriale et la flexibilité métabolique sont des mécanismes clés de la persistance à la maladie résiduelle et de la rechute après une chimiothérapie intensive (CTI) et des thérapies ciblées telles que le venetoclax, inhibiteur de BCL2, les inhibiteurs de FLT3 et les inhibiteurs d'IDH dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

L'année dernière, l'équipe a publié deux commentaires de recherche sur le rôle de la mitohormèse et de la flexibilité métabolique des cellules persistantes et tolérantes aux traitements dans les LAM (Cancer Res. 2024 ; Comptes Rendus Biologies. 2024).

De plus, plusieurs travaux collaboratifs ont démontré que :

- Le ciblage de la ferritinophagie altère les cellules souches cancéreuses quiescentes dans les modèles de LAM in vitro et in vivo (Science Transl. Med. 2024) ;
- L'inhibition de la SCD est toxique pour les LAM qui présente des niveaux élevés de biosynthèse et de désaturation des acides gras de novo (Leukemia. 2024) ;
- L'inhibition de la voie HIF améliore l'efficacité de la chimiothérapie à base de cytarabine dans les cellules souches leucémiques dans les LAM (Hemasphere. 2024) ;
- La régulation mitochondriale dépendante d'EOMES favorise la survie des cellules T CD4+ pathogènes pendant l'inflammation (JExpMed. 2024) ;
- et la biogenèse mitochondriale dépendante de l'enzyme CDA pourrait être une vulnérabilité potentielle dans les cellules cancéreuses du pancréas (Commun. Biol. 2024).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe NetB(IO)<sup>2</sup>

VERA PANCALDI

L'exploration des caractéristiques biologiques du cancer du poumon chez chaque patient donne des indices sur les différences dans la manière dont le système immunitaire du patient lutte contre la tumeur qui peuvent prédire leur survie.

En 2024 l'équipe NetB(IO)<sup>2</sup> a publié les résultats du projet LungPredict, une collaboration entre la Fondation Toulouse Cancer Santé, via le financement de l'équipe, de Pierre Fabre et du Prof. Julien Mazières de l'IUCT, afin de caractériser une cohorte de patients locale. En se concentrant sur les cas à un stade précoce, l'équipe a identifié deux groupes de patients qui pourraient avoir des résultats cliniques différents, comme le suggère la validation de ces deux groupes dans une cohorte similaire de l'université Vanderbilt pour laquelle on a trouvé une forte valeur prédictive de ces groupes sur la rechute après chirurgie (Hurtado et al. Front. Immuno. 2024).

L'équipe poursuit ses recherches afin de caractériser en profondeur les tumeurs au niveau de leur composition cellulaire et des patrons de distribution des cellules dans les tissus, qui ont un impact considérable sur la dynamique des interactions intercellulaires et la réponse des patients aux différents types de traitements. L'un des principaux objectifs de l'équipe est d'exploiter les données moléculaires issues de plusieurs échantillons de patients afin de construire des modèles informatiques personnalisés qui permettront un jour aux chercheurs de comprendre les mécanismes de résistance aux traitements et aux médecins d'optimiser leurs stratégies thérapeutiques.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe DynAct

## SALVATORE VALITUTTI

L'équipe DynAct, pluridisciplinaire, explore de nouvelles stratégies permettant de contourner la résistance des cellules tumorales à l'attaque des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). En 2024, l'équipe a approfondi l'étude de la synapse lytique entre les CTL et leurs cibles tumorales sous différents aspects :

1/ Les chercheurs ont révélé les mécanismes de sécrétions et de pénétration des SMAPs dans les cibles (entités autonomes avec un potentiel lytique, découverte en 2020 (Balint, Science, 2020).

2/ L'équipe a montré que la capacité cytotoxique des CTL est hétérogène au niveau d'une population clonale. Les mécanismes gouvernant cette hétérogénéité sont étudiés dans le but d'exploiter les CTL qui excelle en terme de capacité toxique.

3/ Elle a révélé une nouvelle voie de mort cellulaire des cibles induite par les CTL : la pyroptose (McKenzie, B, M.P. Puissegur, L. Demeersseman, HF. Rodriguez, E. Cini, S. Muller, S. Valitutti. 2024. Pore formation at the lytic synapse triggers the canonical pyroptotic cell death pathway. BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.05.24.595698>

4/ L'équipe a poursuivi ses travaux sur les lymphocytes T CD8+ résidents des tissus (TRM), en analysant ces cellules au cœur même du microenvironnement tumoral.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



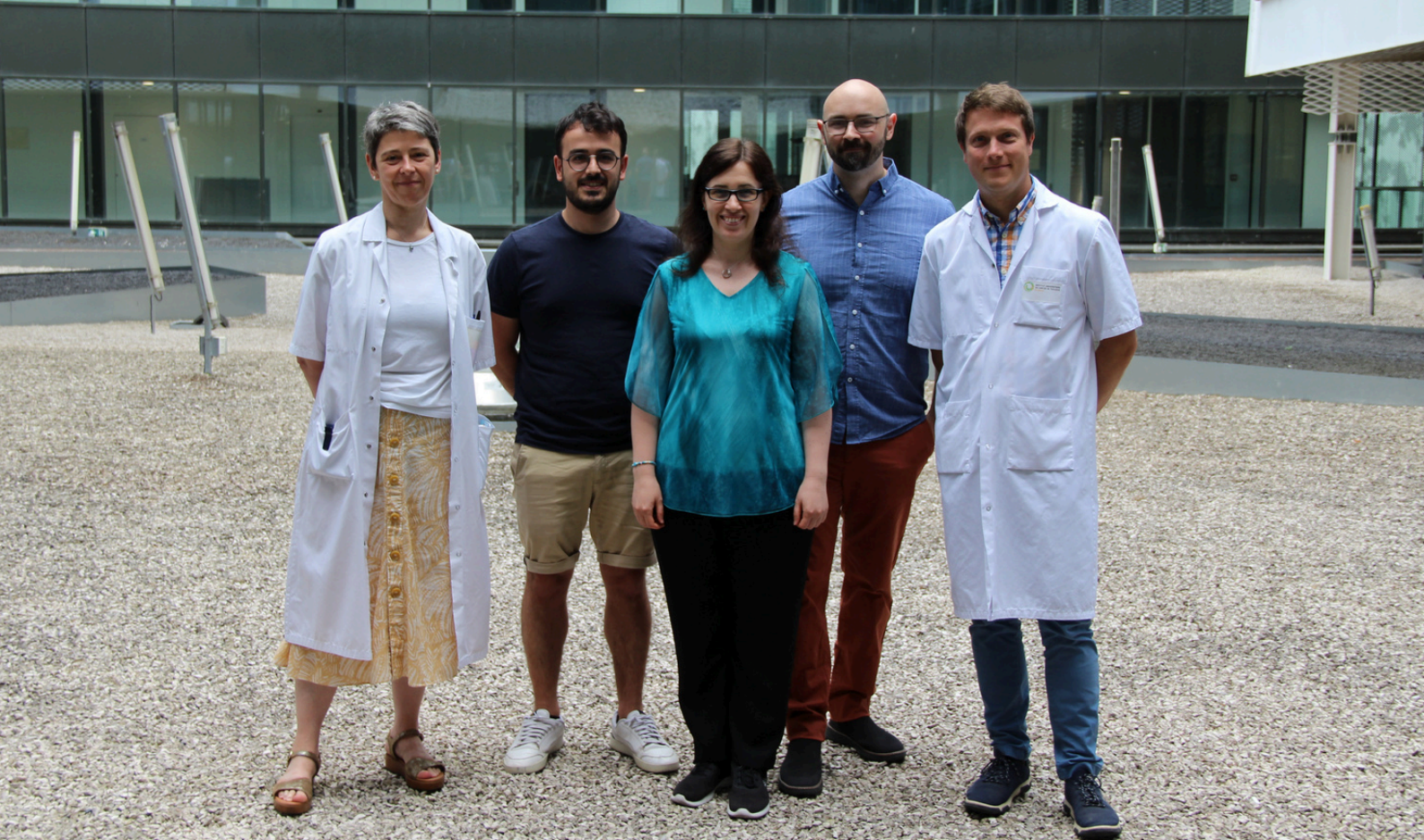
# Équipe ONCOSARC

FREDERIC CHIBON

En 2024 l'équipe Oncosarc a concentré ses recherches sur 3 axes :

- ✓ La caractérisation du micro-environnement de l'osteosarcome post-traitement par une étude par snRNAseq rendue possible grâce à l'établissement d'un protocole spécifique permettant d'étudier des fragments tumoraux congelés à l'échelle de la cellule unique. Cette étude permet de détailler les populations cellulaires présentes dans l'ostéosarcome et participant à la réponse ou la résistance au traitement.
- ✓ L'étude de l'oncogénèse très spécifique des sarcomes développés dans un contexte de syndrome de Lynch car l'équipe a pu observer que celle-ci passe très fréquemment par une étape d'isodisomie globale du génome, rendant le développement de ces tumeurs très particulier concernant ces mécanismes chromosomiques oncogènes. Une thèse démarrera en 2025 sur ce sujet.
- ✓ L'étude du lien que l'équipe a montré entre la signature CINSARC et le mécanisme ALT, que nous étudions à partir de cohortes de sarcomes et de modèles exceptionnels de tétraploïdization par fusion cellulaire spontanée induisant la transformation tumorale par l'activation d'un mécanisme de maintien de la longueur des télomères

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe OncoBreast

LORENZO SCIPIONI

L'équipe OncoBreast a démarré son activité au CRCT en juillet 2024, en mettant en place un programme d'étude de l'hétérogénéité cellulaire et de la chimiorésistance dans le cancer du sein.

L'équipe est financée par la Chaire Oncobreast de la Fondation Toulouse Cancer Santé à hauteur de 1,5M d'euros sur 5 ans grâce à la générosité de la Fondation TotalEnergies et de l'Oncopole Claudius Regaud.

L'expertise de l'équipe sur les sphéroïdes tumoraux 3D et les microscopes haute performance fabriqués sur mesure ont permis de développer une nouvelle méthode de phénotypage unicellulaire basée sur les propriétés des organelles (Scipioni & Tedeschi, Nature Methods 2025). L'équipe OncoBreast travaille en étroite collaboration avec l'OCR pour faire le lien entre les technologies avancées d'imagerie unicellulaire et la pratique clinique.

[En savoir plus sur l'équipe](#)





**Responsable de publication :** Pierre Cordelier, Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal, Frédéric Lopez, Sébastien Guibert.

**Comité de rédaction :** Lise Baylet.

**Crédits photos et images :** @Guillaume Oliver, CRCT, Pôle technologique du CRCT.

**Conception et réalisation :** Lise Baylet.

**Inserm**



**Université  
de Toulouse**