CRCL x Netris Pharma : Une avancée thérapeutique née de la recherche fondamentale

Au cœur de la recherche française en cancérologie, le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL) associe recherche fondamentale, technologies de pointe et innovation thérapeutique. De la compréhension des mécanismes biologiques du cancer au développement de stratégies cliniques, le centre illustre la capacité du monde académique à générer des avancées concrètes pour les patients, comme en témoigne la création de Netris Pharma.

Un pôle d'excellence au service de la lutte contre le cancer

Le CRCL a officiellement été créé en 2011 à travers le regroupement de plusieurs équipes de recherche lyonnaises. Aujourd'hui composé de 22 équipes, il constitue le plus important centre de recherche publique entièrement consacré au cancer en France. En incluant les doctorant-e-s, post-doctorant-e-s, personnels techniques et fonctions support, le CRCL rassemble près de 600 collaborateurs et collaboratrices.

Son organisation scientifique repose sur cinq grands axes qui structurent les travaux et favorisent les interactions interdisciplinaires :
1) initiation tumorale et prévention,
2) progression tumorale et oncogenèse,
3) microenvironnement et hétérogénéité tumorale,
4) immunologie et immunothérapie, et
5) mécanismes de résistance et approches thérapeutiques.

Le financement du CRCL repose sur des ressources diversifiées, mêlant financements publics et appels à projets nationaux. Une spécificité importante réside toutefois dans le soutien issu des dons collectés par le Centre Léon Bérard au profit de la recherche. Représentant environ 20% du budget, ces contributions permettent notamment l'acquisition d'équipements de pointe et le financement de personnels scientifiques.

Un écosystème propice à l'innovation et aux collaborations

Le CRCL s'appuie sur des infrastructures technologiques de très haut niveau, mutualisées entre les équipes et ouvertes à des partenaires extérieurs, et couvrant un large spectre de domaines stratégiques. En génomique, le centre dispose notamment de capacités de séquençage haut débit et d'analyses single-cell. En cytométrie en flux, il est équipé de trieurs cellulaires de dernière génération. Les approches d'imagerie reposent quant à elles sur des microscopes confocaux permettant l'analyse automatisée de multiples échantillons à très haute résolution.



Près de 600 personnes travaillent au sein des laboratoires du CRCL © Romane Tourral



Patrick Mehlen - © Romain Etienne

Le CRCL se distingue également par son expertise en bio-impression 3D, portée par la plateforme 3D Onco. Dotée de bio-imprimantes, celle-ci est reconnue au niveau national, notamment pour ses activités de formation au sein du CNRS. En complément, le centre dispose d'un laboratoire récent de microfabrication, dédié aux organes-sur-puce, à la microfluidique et au développement de dispositifs miniaturisés.

Au-delà de leur apport scientifique, ces équipements constituent un levier d'attractivité majeur pour le recrutement de talents internationaux. Le parcours d'Erika Cosset, lauréate d'un ERC Starting Grant ayant rejoint le CRCL pour y développer son équipe, en est une illustration concrète.

Par ailleurs, le centre déploie une politique d'animation scientifique particulièrement active pour favoriser les échanges et les collaborations. Celle-ci repose particulièrement sur des séminaires internes où doctorant-e-s et post-doctorant-e-s présentent leurs travaux, sur une trentaine de conférences annuelles ouvertes à l'ensemble de la communauté scientifique lyonnaise, ainsi que sur des journées thématiques organisées tous les deux ans autour de sujets transversaux.

Dans cette dynamique, le symposium international du CRCL s'impose comme un rendez-vous académique majeur en cancérologie. Organisé tous les deux ans, il réunit près de 700 participants français et internationaux. La prochaine est prévue pour novembre 2027.

Patrick Mehlen : chercheur, directeur et entrepreneur

Le parcours de Patrick Mehlen, directeur du CRCL et fondateur-directeur général de Netris Pharma, illustre parfaitement la transformation d'une recherche académique en approche thérapeutique, puis en startup.

Le chercheur débute sa carrière par des travaux de recherche fondamentale consacrés à la mort cellulaire programmée. Au cours de son post-doctorat, il contribue à la découverte des récepteurs à dépendance, une famille de récepteurs membranaires capables, en l'absence de leur ligand, d'émettre un signal déclenchant la mort cellulaire. D'abord étudié dans le contexte du développement embryonnaire, ce mécanisme apparaît ensuite comme un élément clé du contrôle de la progression tumorale. De nombreuses cellules cancéreuses parviennent en effet à détourner ce système en surexprimant le ligand associé, bloquant ainsi l'apoptose et favorisant leur survie.

À son arrivée au Centre Léon Bérard, Patrick Mehlen oriente alors ses recherches vers l'oncologie. Son objectif est de réactiver la mort des cellules cancéreuses en neutralisant le ligand, afin de restaurer le rôle de surveillance exercé par ces récepteurs. Son équipe concentre progressivement ses travaux sur le couple formé entre la nétrine et ses récepteurs à dépendance.

Au début des années 2010, cette stratégie débouche sur le développement d'un anticorps monoclonal anti-nétrine destiné à neutraliser le ligand tumoral. C'est dans ce contexte qu'est cofondée Netris Pharma quatre ans plus tard, dans le but de porter le développement clinique de cette approche thérapeutique innovante.

L'anticorps est d'abord évalué lors d'un essai clinique de phase 1, mené dans trois centres français auprès de patient-e-s atteints de différents cancers avancés et en échec thérapeutique. Les résultats mettent en évidence une absence de toxicité significative, cohérente avec la faible expression de la nétrine chez l'adulte sain, mais aussi une activité anti-tumorale prometteuse. Celle-ci cible non seulement les cellules prolifératives, mais également les cellules souches et plastiques tumorales, impliquées dans les résistances thérapeutiques et les rechutes après chimiothérapie ou immunothérapie.
Sur la base de ces premiers résultats, des essais combinant chimiothérapie et anticorps sont ensuite engagés. ➤➤➤

Dans le cancer du pancréas, pathologie au pronostic particulièrement défavorable, les données préliminaires suggèrent un allongement significatif du délai de rémission avant progression de la maladie, au-delà de la médiane habituellement observée d'environ neuf mois. Ces résultats ouvrent désormais la voie à de futures études de confirmation.

L'ensemble de ce parcours scientifique, depuis les découvertes fondamentales jusqu'aux premières validations cliniques, a valu à Patrick Mehlen de recevoir le Grand Prix 2025 de la Fondation pour la Recherche Médicale, l'une des distinctions les plus prestigieuses de la recherche médicale française.

Pour en savoir plus :
CRCL
www.crcl.fr/
Netris Pharma
www.netrispharma.com/
Patrick Mehlen
patrick.mehlen@lyon.unicancer.fr

J S. Lopes
© La Gazette du Laboratoire



Observation d'organoïdes au sein de la plateforme 3D-ONCO - © Romane Tourral

