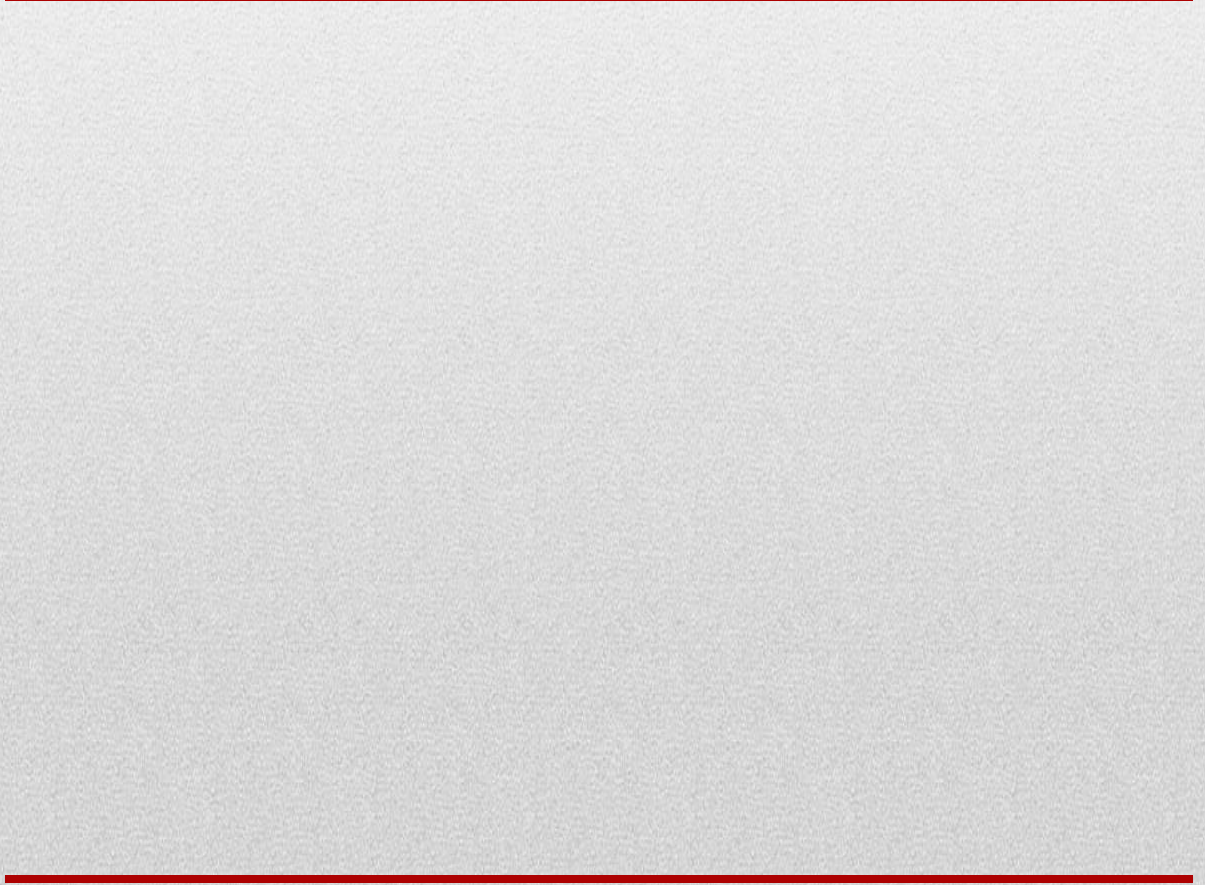




10^{ème} FORUM

24 et 25 Novembre 2016

Centre PROUVÉ
Nancy



Le Cancéropôle du Grand-Est organise chaque année son FORUM où Cliniciens et Chercheurs du Grand-Est se rencontrent et présentent leurs travaux. C'est à nouveau le cas les **24 et 25 Novembre** prochain au **Centre Prouvé à Nancy**.

Plus de 100 personnes sont attendues pour cette 10^{ème} édition du Forum du CGE.

48 communications ont été soumises dont les meilleures présentées par de jeunes chercheurs ou internes en médecine seront primées ayant fait l'objet d'une communication orale ou d'un poster.

Ce FORUM ancre la dynamique de chaque acteur de nos deux Régions, Grand-Est et Bourgogne-Franche-Comté, dans sa volonté de progresser ensemble dans la recherche contre le cancer et un retour optimisé des avancées et protocoles innovants destinés à tous.

Cette 10^{ème} édition, apporte son lot d'échanges et est à nouveau le berceau de nombreux **projets interrégionaux et transfrontaliers innovants et rassembleurs**.

Les dernières avancées de nos équipes de recherche translationnelle seront présentées ainsi qu'un point sur les projets Emergents et structurants notamment la mise en place de la cohorte Pancréas rendant compte d'une dynamique mobilisant l'ensemble des équipes concernées de nos deux Régions.

Des présentations de nouvelles perspectives innovantes de collaborations y compris transfrontalières pour les années 2017 à 2019 seront présentées et discutées.

Suite à la récente décision de notre Conseil d'Administration, la poursuite du projet « Cohorte Pancréas » ainsi qu'un nouveau projet structurant sur les nanoparticules multimodales excitables par rayons X rassemble les équipes de nos deux Régions Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté.

Ce rendez-vous scientifique permet aux différents acteurs de la recherche contre le cancer de promouvoir leurs dernières avancées et collaborations, de consolider les synergies et d'en tisser de nouvelles.

Bienvenus à cette 10^{ème} édition du Forum du CGE,

Pierre Oudet, Directeur Scientifique

Patrick Dufour, Directeur médical

Comité Scientifique

Alsace

Elisabeth QUOIX, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ; Service de Pneumologie ; Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg (**Animateur du Comité des Cliniciens**)

Daniel METZGER, IGBMC, Strasbourg

Bourgogne

Pierre FUMOLEAU, Directeur, Centre Georges-François Leclerc, Dijon (**Référent régional, Animateur axe B**)

Champagne-Ardenne

Christine CLAVEL, CHU Reims, Hôpital de la Maison Blanche, Laboratoire de Biopathologie-site Maison Blanche, INSERM UMRS 903, REIMS (**Animateur axe C**)

Yacine MERROUCHE, Institut Jean Godinot, REIMS (**Référent régional**)

Franche-Comté

Christophe BORG, Service d'Oncologie Médicale du CHU, UMR 1098 INSERM-UFC-EFS Bourgogne Franche-Comté, Besançon (**Référent régional, Animateur axe D**)

Xavier PIVOT, CHU Besançon ; Chimiothérapie – Oncologie ; CHU Jean Minjoz, Besançon (**Référent régional**)

Jean-Luc PRETET, EA 3181 Carcinogenèse Epithéliale, Université de Franche-Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire , CHU Jean Minjoz, Besançon (**Animateur axe C**)

Didier TRUCHOT, (Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon (**Animateur axe A**)

Lorraine

Thierry CONROY, Directeur, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy (**Référent régional**)

Ahmet AYAV, Service de Chirurgie Digestive, CHU Nancy – Brabois (**Référent régional**)

Jean-Louis MERLIN Institut de Cancérologie de Lorraine, service de Biopathologie, Nancy (**Animateur axe B**)

Francis GUILLEMIN, CIC 1433 Epidémiologie clinique, Inserm, CHRU, Université de Lorraine, CHRU de Nancy-Hopitaux de Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy (**Animateur axe A**)

Coordination CGE

Patrick DUFOUR

Directeur Médical

Pierre OUDET

Directeur Scientifique

Emmanuelle FAIVRE

Chargée de mission

Rachel GROUBET

Chargée de mission

Florence SCHAFFNER

Chargée de mission

Programme du 10^{ème} Forum	4
<i>24 novembre</i>	4
<i>25 novembre</i>	7
Résumés des interventions et des communications orales	10
Projets structurants du Cancéropôle du Grand-Est	10
<i>Projets Emergence</i>	
Infections Virales et Cancer	14
Axe B: de la Recherche fondamentale à la clinique	22
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	28
Plateformes – relations patients	33
Projets structurants du Cancéropôle du Grand-Est	34
<i>Pancréas</i>	
Techno-Drug design	40
Résumés des posters	46
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	46
Axe B: de la Recherche fondamentale à la clinique	47
Infections Virales et Cancer	62
Immunité et Cancer	63

Le **10^{ème} Forum du CGE** se déroule au 2^{sd} étage du Centre Prouvé.

- **Conférences** : Salle 201,
- **Posters/pauses café/cocktails déjeunatoires** : Espace 200
- **Repas de gala** : Espace mezzanine 340 (3^{ème} étage)

09h30 10h00 Accueil des participants

10h00 10h30 Mot de bienvenue
Pierre Oudet (CGE), Grand Nancy, Région Grand-Est...

10h30 12h00 Projets structurants du Cancéropôle du Grand-Est
Projets Emergence

Chairman : OUDET Pierre

Directeur Scientifique du Cancéropôle du Grand-Est

10h30 10h50

MIRJOLET Céline, Centre Georges-François Leclerc, DIJON

Etude PARATOXOR : recherche de facteurs biologiques et génétiques prédictifs de la radio-toxicité pour les patients ORL non métastatiques

10h50 11h10

FROCHOT Céline, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP), UMR 7274 CNRS, Université de Lorraine, Nancy

Photomolecular beacon ciblant LRP-1, activables par les MMPs pour traiter le glioblastome par thérapie photodynamique

11h10 11h30

THIEBAUT Charlène, CNRS-Université de Lorraine, UMR 7039, Centre de Recherches en Automatique de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy

From ERa66 to ERa36: a new predictive marker for cancer progression and therapeutic response in breast tumors?

11h30 11h50

PINEL Sophie, Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), UMR7039 Université de Lorraine-CNRS, Département Santé-Biologie-Signal (SBS), Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy

Nanoparticules multimodales excitables par rayons X pour les tumeurs cérébrales

12h30 13h30 Cocktail déjeunatoire et session de posters

13h30 16h00 AXE C Infections virales et Cancer

Chairmen : CLAVEL Christine

Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU, Reims

PRETET Jean-Luc

EA3181 Carcinogénèse Epithéliale, Université de Franche-Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire – CHU Minjoz - Besançon

13h30 14h00

GOMEZ Pierrick, Professeur associé de marketing et directeur du Master de Communications d'Entreprises de NEOMA Business School.

Marketing et prévention de la santé : amis ou ennemis ?

14h00 14h30

FELEZ-SANCHEZ-OCANA Marta, Catalan Institute of Oncology, Cancer Epidemiology Research Program, Granvia de L'Hospitalet 199-203, 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona, Catalonia, Spain)

HPV-FASTER: the combined value of HPV screening and HPV vaccination

14h30 15h00

BALDAUF Jean-Jacques, Département de Gynécologie et d'Obstétrique ; Hôpital de Hautepierre ; HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Prévention du cancer du col de l'utérus en France : Etat actuel et perspectives au vue des résultats de l'expérience pilote en Alsace.

Communications orales sélectionnées

15h00 15h15

CLAVEL Christine, Laboratoire de Biopathologie, CHU de Reims / INSERM UMR-S 903, Reims
GENOME ANALYSIS OF HIGH-RISK HPV INTEGRATION USING MOLECULAR COMBINING IN CERVICAL LESIONS: THE IDAHO STUDY

15h15 15h30

MEZNAD Koceila, EA3181 "Carcinogenèse épithéliale, facteurs prédictifs et pronostiques » UFR SMP
Régulation post-transcriptionnelle des transcrits d'HPV16 par le complexe de jonction des exons

15h30 15h45

PRETET Jean-Luc, EA3181, uBFC, Université de Franche-Comté
A plus de 65 ans et sous-dépistées, les femmes présentent une prévalence élevée d'HPV et d'anomalies cytologiques au niveau du col de l'utérus.

15h45 16h00

SASTRE-GAREAU Xavier, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lés-Nancy
Diagnostic sérique des cancers HPV-associés par capture et séquençage de l'ADN viral circulant.

16h00 16h30 **Pause-café et session de posters**

16h30 18h15 **Axe B: de la Recherche fondamentale à la clinique**

Chairmen : MERLIN Jean-Louis

Institut de Cancérologie de Lorraine, service de Biopathologie, Nancy

METZGER Daniel

Département de Génomique Fonctionnelle et Cancer, IGBMC - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch

16h30 17h00

WEISS Etienne, Equipe « Modifications post-traductionnelles et cancérogenèse », UMR 7242, Illkirch
Analyse de la phosphorylation de l'histone H2AX dans des cellules vivantes en réponse à des drogues génotoxiques

Communications orales sélectionnées

17h00 17h15

JEANNE Albin, Université de Reims Champagne-Ardenne, Laboratoire SiRMa, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims

TSP-1/CD47 signaling within a tumor microenvironment: from molecular modelling to peptide-based drugs preclinical development

17h15 17h30

ISAL Sibel, NANCYCLOTEP, plateforme d'imagerie moléculaire à Vandœuvre-Lès-Nancy

BIODISTRIBUTION DANS UN MODELE DE GLIOBLASTOME MURIN DU 68GA-NODAGA-RGD, NOUVEAU RADIOTRACEUR DE L'ANGIOGENESE TUMORALE EN IMAGERIE TEP

17h30 17h45

GRELET E., IGBMC, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, INSERM U964, CNRS UMR 7104, Université de Strasbourg, Strasbourg

Un analogue de la Vitamine D prévient la progression du cancer de la prostate chez la souris.

17h45 18h00

SCHREYER Edwige, INSERM U1113, Team 3 "Cell signalling and communication in kidney and prostate cancer", University of Strasbourg, Strasbourg

Stroma corruption by androgen receptor variants in prostate cancer

18h00 18h15

BECK Carole, Equipe "Poly(ADP-ribosyl)ation et Intégrité du Génome" - Biotechnologie et Signalisation Cellulaire - UMR7242 CNRS - Université de Strasbourg, Laboratoire d'Excellence Medalis, Equipe Labellisée Ligue 2011, ESBS, Strasbourg

The absence of PARP3 exacerbates centrosome amplification and reduces the survival and tumor progression of BRCA1-mutated cell l

19h00 10^{ème} Anniversaire du Forum du Cancéropôle du Grand-Est

09h00 10h45 AXE A Indicateur de Santé - Epidémiologie – SHS

Chairmen : GUILLEMIN Francis

CIC 1433 Epidémiologie clinique, Inserm, CHRU,
Université de Lorraine, CHRU de Nancy-Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

TRUCHOT Didier

Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon, Besançon

09h00 09h45

MARY Fleur, Service de Physiologie et EFR, NHC, CHU Strasbourg, Strasbourg

Apport de la méditation de pleine conscience (programme MBSR) dans le cancer: proposition d'une prise en charge holistique.

Communications orales sélectionnées

09h45 10h00

CHARTON Emilie, Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, University Hospital of Besançon, Besançon

Results of health-related quality of life of the GERCOR AFUGEM phase II clinical trial in metastatic pancreatic cancer

10h00 10h15

HENRIQUES Julie, Methodology and Quality of Life Unit, Department of Oncology, UMR 1098, University Hospital, Besançon

Prognosis of lung metastases in patients with metastatic colorectal cancer: an ARCAD metabase analysis

10h15 10h30

JEGU Jérémie, Cancer Research UK Cancer Survival Group, Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London

Department of Epidemiology and Public Health, EA3430, FMTS, University of Strasbourg and Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg

Conditional survival of patients diagnosed with lung cancer worldwide: a concord-2 study

10h30 10h45

FLORQUIN Manon, EA 4360 APEMAC, EPSAM, Metz

Quality of life in adolescents survivors of cancer compared to adolescents from the general population

10h45 11h05 Plateformes – relations patients

SABLONE Laura, Association Seintinelles, Paris

Accélérer la recherche grâce à une plateforme de recherche collaborative: Seintinelles

11h05 12h00 Session Posters

Le comité scientifique sera présent pour discuter avec les auteurs de posters.

Session ouverte à tous!

12h00 **13h00** **Cocktail déjeunatoire et session de posters (suite)**

13h00 **14h30** **Projets structurants du Cancéropôle du Grand-Est**
Session pancréas

13h00 **13h30**

DUFOUR Patrick, CLCC Paul Strauss - Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg
Cohorte prospective de patients portant un adénocarcinome du pancréas résécable ou potentiellement résécable: cohorte « Pancréas-CGE »

Communications orales sélectionnées

13h30 **13h45**

PAM Alhousseiny, Unité de Méthodologie et de qualité de vie en cancer, EA 3181, CHRU de Besançon, Besançon

DATECAN-2 : Analyse de 9 essais cliniques randomisés du cancer de pancréas

13h45 **14h00**

WAISSI Waisse, CLCC Paul Strauss, EA-3430, Laboratoire de Radiobiologie, Strasbourg

Optimization of gemcitabine-based chemoradiotherapy with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor on a pancreatic cancer cell line

14h00 **14h15**

LAMBERT Aurélien, Institut de cancérologie de Lorraine - Vandœuvre-lès-Nancy

La sarcopénie est un facteur de mauvais pronostic de la survie globale chez les patients porteurs d'un cancer du pancréas

14h15 **14h30**

VIENOT Angélique, Department of Gastroenterology, Besançon University Hospital, Besançon

Overall survival prediction and usefulness of second-line chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma

14h30 **15h30** **Techno – Drug design**

14h30 **14h45**

GEOFFROY Marine, Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy

Effets précoces et tardifs de dérivés troglitazone dans les cellules cancéreuses mammaires triple-négatives claudin 1-low

14h45 **15h00**

GRIES Alexandre, INSERM U1113, STREINTH Lab (STress REsponse and INnovative THERapy), Strasbourg

Design et caractérisation des Inhibiteurs des Histones Desacétylases (HDACI) dans la thérapie du cancer gastrique

15h00 **15h15**

MANGEOLLE Tristan, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy
Nanosondes multimodales pour guider la chirurgie des carcinomatoses péritonéales d'origine ovarienne

15h15 **15h30**

RIEGEL Gilles, Université de Strasbourg, ED 414, Strasbourg

Design et étude des propriétés anticancéreuses de composés chimiques affectant le métabolisme cellulaire indépendamment de p53

15h30 **15h45** **Clôture Forum -**

Remise des prix « Jeunes Chercheurs »

Sessions Plénières

Etude PARATOXOR : recherche de facteurs biologiques et génétiques prédictifs de la radio-toxicité pour les patients ORL non métastatiques

Auteurs : C. Mirjolet¹, C Truntzer², R Boidot¹, S Chevrier¹, M Husson³, C Grisi¹, M Gauthier¹, F Bonnetain⁴, S Dabakuyo¹, JL Merlin³ et P Maingon¹

1 Centre Georges-François Leclerc, DIJON

2 Plateforme Protéomique CLIPP, DIJON

3 CNRS UMR7039 CRAN, Institut de Cancérologie de Lorraine, NANCY

4 CHU EA3181, BESANCON

E-mail : cmirjolet@cgfl.fr

Résumé

Contexte: Les patients ayant un cancer ORL non métastatiques, sont essentiellement traités par chirurgie et radiothérapie (RT). Cette dernière entraîne fréquemment des toxicités aiguës ou/et tardives. Environ 30 % des patients présentent une mucite ou une dysphagie de grade sévère pouvant entraîner un arrêt temporaire ou définitif de la RT et ainsi altérer l'efficacité de la prise en charge de leur maladie. Il est donc essentiel de développer des facteurs prédictifs de la radiosensibilité individuelle afin de personnaliser la RT à chaque patient selon leur niveau de tolérance intrinsèque.

Méthode: 109 patients inclus dans l'étude clinique de qualité de vie ORL ont participé à l'étude ancillaire PARATOXOR. A partir du prélèvement sanguin réalisé avant traitement, l'évaluation de l'apoptose radio-induit des lymphocytes (TALRI) a été réalisée par FAQs par l'ICL et l'analyse génétique par NGS de 53 gènes impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes a été réalisée sur l'ADN des lymphocytes circulants au CGFL.

Résultats et discussion: Les résultats de TALRI ne permettent pas de discriminer les patients présentant une hyper-radiosensibilité qui ont induit des toxicités aiguës de grade ≥ 3 .

Par contre l'analyse des profils génétiques a permis de mettre en évidence une relation entre les toxicités radio-induites, et leur niveau de gravité, et la modification de 6 gènes codant pour les protéines IL-15, TERT, RAD50, LIG4, NLRP2 et NLRP8. Une analyse plus fine de ces modifications génétiques doit à présent être réalisée afin de proposer aux oncologues radiothérapeutes un profil type de patients présentant un risque accru de développer des toxicités aiguës graves radio-induites.

Actuellement, l'ensemble de ces paramètres sont analysés avec les toxicités radio-induites tardives survenant dans les 6 à 24 mois après RT.

Cette étude a été financée par l'AAP Emergences du Cancéropôle GE.

Photomolecular beacon ciblant LRP-1, activables par les MMPs pour traiter le glioblastome par thérapie photodynamique

Auteurs : C. Frochot¹, L. Colombeau¹, V. Jouan-hureau², R. Vanderesse³, M. Barberi-Heyob², X. Allonas⁴, J. Devy

1. Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP), UMR 7274 CNRS, Université de Lorraine, Nancy ; 2. Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN) UMR 7039 CNRS, Université de Lorraine, Nancy ; 3. Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire (LCPM) UMR 7375 CNRS, Université de Lorraine, Nancy ; 4. Laboratoire de Photochimie et d'Ingénierie Macromoléculaires, Université de Haute Alsace, ENSCMu ; Mulhouse ; 5. MeDyC UMR 7369 CNRS, Université de Champagne Ardenne, Reims

E-mail : celine.frochot@univ-lorraine.fr

Résumé

Le pronostic du glioblastome, tumeur du cerveau, reste parmi les plus graves de la cancérologie avec une espérance de vie à 5 ans inférieure à 10%. La thérapie photodynamique (PDT) est une méthode de destruction des cellules cancéreuses et apparaît comme une alternative thérapeutique complémentaire, qui pourrait, d'une part améliorer la qualité de vie du patient, et d'autre part augmenter son espérance de vie. Dans le projet « Photobel », l'objectif était d'élaborer de nouvelles structures appelées photomolecular beacon (PBM) qui pouvaient 1) aider à détecter les tumeurs cérébrales et leur partie infiltrante, 2) traiter de façon sélective les zones malades. Ce projet pluri-disciplinaire résulte de la mise en place d'un consortium impliquant 5 laboratoires répartis sur 3 régions (Lorraine, Alsace, Champagne Ardenne). L'équipe de Nancy s'est intéressée à l'élaboration de PMBs clivés par MMP-2 et MMP-9 (Verhille *et al.* *Curr. Med. Chem.* 2012). Il s'agissait du premier PMB ciblant les gélatinases utilisant conjointement la paire de fluorophores tétraphénylchlorine et le *black hole quencher* BBQ650. L'idée originale supplémentaire du projet proposé était d'élaborer et d'étudier les potentialités d'un nouveau *photomolecular beacon* possédant une double reconnaissance : non clivé, pour les MMP2 et 9; clivé, pour LRP-1 permettant ainsi l'accumulation du PS dans les cellules tumorales et /ou stromales.

Le récepteur LRP-1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein-1*) est impliqué dans le métabolisme de divers ligands dont certaines lipoprotéines, des endotoxines bactériennes, des virus, ou bien encore des facteurs de croissance tels que le PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) ou le TGF β (*Transforming Growth Factor β*) et des macromolécules matricielles comme la thrombospondine. LRP-1 permet également l'internalisation et la dégradation de métalloprotéinases matricielles (MMP-2, -9 et -13) et de sérine-protéases comme les activateurs du plasminogène l'uPA et le tPA (*urokinase-type* et *tissue-type Plasminogen Activator*, respectivement) (Emonard *et al.* *Biochimie*, 2005). Ainsi, par le biais de sa capacité d'endocytose, LRP-1 émerge en tant que régulateur des cascades protéolytiques extracellulaires impliquées lors de la progression de l'invasion tumorale.

Dans un premier temps, nous avons élaboré avec succès des PS couplés à un peptide ciblant LRP-1. Le peptide sélectionné est la séquence de la protéine TAT (37-48) H-Cys-Phe-Ile-Thr Lys-Ala-Leu-Gly-Ile-Ser-Tyr-Gly-OH (Liu *et al.* *Nature*, 2000). Nous avons pu vérifier que ce peptide était affiné pour le récepteur LRP-1, en utilisant une stratégie originale, la résonance plasmonique de surface (RPS). Un signal de liaison entre le peptide seul et le domaine II de LRP-1 a été observé. Les composés ne présentent pas de cytotoxicité en dessous de 5 μmol et l'irradiation avec une dose lumineuse de 10 J/cm^2 entraînent la destruction des cellules cancéreuses. Des améliorations de la structure chimique des composés sont envisagées (en particulier accroître en particulier la solubilité en ajoutant des acides aminés ou des PS hydrophiles) avant de réaliser une étude *in vivo*.

From ERα66 to ERα36: a new predictive marker for cancer progression and therapeutic response in breast tumors?

Auteurs : Charlène Thiébaud¹, Chloé Morel¹, Alexandre Harlé^{1,2}, Amand Chesnel¹, Agnès Leroux², Clémence Chamard-Jovenin¹, Taha Boukhobza¹, Jean-Louis Merlin^{1,2} and Hélène Dumond¹.

¹ CNRS-Université de Lorraine, UMR 7039, Centre de Recherches en Automatique de Nancy, BP70239, Vandœuvre lès Nancy, F-54506, France.

² Institut de Cancérologie de Lorraine, Service de Biopathologie, Nancy, France.

E-mail : charlene.thiebaud@orange.fr

Résumé

Breast cancer is the main cause of cancer-induced morbidity and mortality in women. Breast tumors are usually classified according to the canonical estradiol receptor alpha (ERα66) expression status. Such a classification led to the use of endocrine therapeutic agents against [ER+] tumors. Nevertheless, numerous therapeutic failures are observed due to unclear resistance mechanism. ERα66 was considered as the unique functional estrogen receptor in hormone sensitive breast tumor until the recent identification of membrane bound 36kDa ERα splice variant (ERα36). Our previous results indicated that a high ERα36 expression level correlates with hormone independent growth and enhanced metastatic potential (Chamard-Jovenin et al, 2015; doi: 10.1186/s12918-015-0178-7). So, we were led to the hypothesis of a link between, the ERα36 promoter methylation status, the onset of its expression/activity, activation of tumorigenic signaling pathways and acquired resistance to cancer treatment.

60 mammary tumor samples, containing at least 70% of cancer cells and clinically classified as ER-positive or ER-negative were selected from the tumor bank of the Lorraine Cancer Institute. Formalin-fixed and paraffin embedded tissues were used for immunohistochemistry analysis of ERα36 expression and intracellular localization. Cryo-conserved pieces of the same tumors were used for gene expression (RT-QPCR, western-blot), phosphoprotein (Bioplex®) and methylation analyses (methylated-CpG Island recovery assay).

To date, we have confirmed that ERα36 expression is highly variable in ER+ as well as in ER- tumors. Commercially available antibodies display a low specificity toward this variant and therefore do not allow ascertaining subcellular or intra-tumoral specific localization of the protein. ERα36 mRNA expression levels is not directly related to the methylation status of its promoter. This contradicts the hypothesis of an epigenetically controlled onset of its expression. However, ERα36 mRNA expression levels correlate with the HER2 dependent activation of PI3K/AKT/p70 signaling pathway, supporting the key role of ERα36 as a dominant positive activator of non genomic estrogen signaling pathways.

Therefore, the ongoing study of ERα36 expression and/or activation regulation processes in ERα36 high vs ERα36-low expressing tumors will help to disentangle molecular bases of ERα36 dependent therapeutic failures.

This work was supported by Ligue contre le Cancer and CCIR-GE.

Nanoparticules multimodales excitables par rayons X pour les tumeurs cérébrales

Auteur : Sophie Pinel

Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), UMR7039 Université de Lorraine-CNRS, Département Santé-Biologie-Signal (SBS), Faculté de Médecine, VANDOEUVRE les NANCY

E-mail : sophie.pinel@univ-lorraine.fr

Résumé

En raison de leur pronostic très sombre et d'une issue rapidement fatale, les tumeurs cérébrales primitives et secondaires constituent aujourd'hui l'un des plus gros défis en oncologie. Dans la recherche de nouvelles solutions diagnostiques et/ou thérapeutiques, la priorité doit être mise sur l'amélioration du contrôle local de ces tumeurs pour espérer augmenter le taux et la durée de survie des patients.

Dans ce contexte, la radiothérapie guidée par l'image et augmentée par des nanoparticules multimodales apparaît comme une approche extrêmement prometteuse. C'est pourquoi, dans notre projet e-NanoRX, nous proposons de développer et de valider par des études précliniques approfondies des nano-objets innovants (Au@DTDTPA-Gd), formés d'un cœur d'or et dopés au gadolinium (Gd^{3+}), excitables par rayons X, à visée diagnostique et/ou thérapeutique pour la neuro-oncologie.

D'après les résultats d'ores et déjà acquis sur les Au@DTDTPA-Gd, et en nous appuyant sur le décryptage et la compréhension des interactions "Rayonnements X / Nanoparticules / Tissu biologique", nous optimiserons ces nanoparticules ainsi que leur modalités d'utilisation dans un contexte de radiothérapie fractionnée et d'imagerie X embarquée.

En particulier, nous devons (i) **accroître la quantité accumulée et le temps de résidence des nano-objets dans le tissu tumoral**, (ii) **augmenter la sélectivité et la spécificité vis-à-vis des cellules tumorales**, et ainsi, (iii) **rendre possible l'utilisation des Au@DTDTPA-Gd en imagerie X embarquée**. Au niveau des nano-objets, la structure initiale des nano-objets (taille, *ratio* Au/Gd, recouvrement...) ou leur fonctionnalisation par des peptides d'adressage, sont des voies d'optimisation possibles et envisagées dans ce projet. En parallèle, nous déterminerons les modalités d'administration les plus avantageuses en termes de distribution intracérébrale, de spécificité, de sélectivité et d'efficacité antitumorale et notamment, nous évaluerons l'intérêt et les limites de la voie intratumorale par rapport à la voie intraveineuse qui constitue la voie de référence.

Marketing et prévention de la santé : amis ou ennemis ?

Auteur : Pierrick GOMEZ

NEOMA Business School, Reims

E-mail : pierrick.gomez@neoma-bs.fr

Résumé

Souvent accusé de manière restrictive à n'avoir pour seule fin que d'encourager la vente de biens de consommation, le marketing et les moyens qu'il sous-tend sont de plus en plus utilisés pour concourir, en soutien des politiques de santé publique, à améliorer la santé de la population. Cette utilisation du marketing a donné naissance à une sous-discipline appelée marketing social. L'objectif de cette présentation est de montrer, à travers plusieurs exemples, comment le marketing social peut aider à inciter les individus à adopter des comportements de santé préventifs.

HPV-FASTER: the combined value of HPV screening and HPV vaccination.

Auteurs : [Marta Félez-Sánchez¹](#), M. Diaz¹, L. Bruni¹ and FX. Bosch¹

¹Unit of Infections and Cancer (UNIC), Cancer Epidemiology Research Programme, Institut Català d'Oncologia – Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

E-mail : mfelez@iconcologia.net

Résumé

In spite of the availability of HPV screening technology and HPV vaccines, some 50,000 new cases of cervical cancer occur yearly in Europe with 40 to 60 % mortality rate and great social inequality across and within countries. Current HPV vaccination programs in Europe target single or few cohorts of girls and young women with vaccines against two HPV types. Phase III clinical trials have shown that protection is also very high for adult women (to ages 45+) provided they are HPV-DNA negative at the time of vaccination. Current HPV tests have shown high sensitivity (>95%) for HPV and CIN. In addition, the vaccination scenario is changing with the arrival of the 9-valent HPV vaccine that is expected to protect against 95-100% of vaccine-included HPV infections. We propose extending routine vaccination programmes to women of up to 30 years of age (and to the 45–50-year age groups in some settings), paired with at least one HPV-screening test at age 30 years or older. Expanding the indications for HPV vaccination and much greater use of HPV testing in screening programmes has the potential to accelerate the decline in cervical cancer incidence. Such a combined protocol would represent an attractive approach for many health-care systems, in particular, countries in Central and Eastern Europe, Latin America, Asia, and some more-developed parts of Africa. The role of vaccination in women aged >30 years and the optimal number of HPV-screening tests required in vaccinated women remain important research issues. Cost-effectiveness models will help determine the optimal combination of HPV vaccination and screening in public health programmes, and to estimate the effects of such approaches in different populations. The HPV FASTER Project is currently under study in Europe, Mexico and Australia. Early results in Europe suggests that HPV vaccination is an acceptable alternative to repeated screening for women in European countries

Prévention du cancer du col de l'utérus en France : Etat actuel et perspectives au vue des résultats de l'expérience pilote en Alsace.

Auteurs : Prof. Jean-Jacques BALDAUF*, Emilie DELARUE**, Dr Muriel FENDER**

*Département de Gynécologie et d'Obstétrique ; Hôpital de Hautepierre ; HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG, 67098 Strasbourg Cedex, France.

** Association EVE, 69 route du Rhin, 67400 Illkirch Graffenstaden, France

E-mail : jean-jacques.baldauf@chru-strasbourg.fr

Résumé

En France on dénombre encore chaque année près de 3000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus responsables d'environ 900 à 1000 décès. Le dépistage du cancer du col de l'utérus est de type opportuniste à l'exception de 13 départements qui disposent d'un dépistage organisé à titre expérimental. L'efficacité fortement améliorée de ce dernier repose à la fois sur l'augmentation de la participation des femmes, en particulier des femmes les plus âgées, et sur l'amélioration de la qualité des prélèvements, de l'interprétation des frottis et du suivi des femmes. Cette efficacité a abouti en mai 2016 à une instruction ministérielle pour la désignation des structures régionales de préfiguration de la généralisation du dépistage organisé du cancer du col de sur la base d'un cahier des charges établi par l'INCa. L'objectif est la généralisation effective dépistage organisé en 2018. Les principales préconisations sont :

la généralisation des courriers d'invitation/relance en direction des femmes non participantes au dépistage,

le suivi de l'ensemble des femmes dont le test de dépistage est positif (qu'elles aient participé spontanément ou qu'elles aient été invitées par courrier à participer au dépistage),

La diversification de l'offre de prélèvement s'appuyant sur les médecins généralistes, les sages-femmes et d'autres professionnels de santé par des actions de formations et d'assurance qualité des prélèvements ainsi que des actions d'information en direction des professionnels et des femmes.

Les résultats de la campagne de dépistage organisé EVE menée en Alsace depuis plus de 20 ans ont largement contribué à cette recommandation. La campagne de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus est opérationnelle depuis 1994 dans le Bas-Rhin et a été étendue au Haut-Rhin en 2001. Son objectif est d'optimiser le dépistage par une meilleure participation de la population et par une démarche d'assurance qualité à toutes les étapes. Nous présentons ici le bilan de cette campagne régionale pilote en France.

La population cible comprend les femmes de 25 à 65 ans résidant dans la région soit environ

530 000 femmes. Le dépistage est réalisé selon les modalités habituelles y compris en ce qui concerne le remboursement des actes. La participation des femmes a augmenté pour atteindre des taux comparables à ceux observés dans les pays du nord de l'Europe. Ainsi 71,2 % des femmes ont bénéficié d'au moins un frottis dans les 3 ans, elles sont 82 % à 5 ans. Cette participation est significativement supérieure à celle observée dans les départements où le dépistage n'est pas organisé. Le coût de fonctionnement annuel de la campagne de dépistage EVE est de 1,06 € par femme à dépister. Les travaux de modélisation menés par l'INVS et tenant compte de la situation épidémiologique française ont montré que l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus selon le modèle réduirait le nombre de cancers diagnostiqués et de décès liés à ces cancers de respectivement 16,1 % et 19,5 % avec un coût de 22 700 € par année de vie sauvée.

Parallèlement en France la vaccination est à la fois non organisée et non systématique. Sept ans après l'introduction et le remboursement de la vaccination anti-HPV en France on constate une couverture vaccinale insuffisante avec moins de 20% des jeunes filles de 16 ans ayant reçu trois doses. De surcroît depuis 2010, la couverture vaccinale diminue chez les filles âgées de 14 à 16 ans. Parallèlement la compliance vis-à-vis d'une vaccination complète semble de plus en plus problématique. En réponse à ces mauvais chiffres de couverture vaccinale, le Haut Conseil de Santé Publique a modifié ses recommandations d'utilisation de la vaccination anti HPV en 2013 en ciblant la vaccination des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, c'est à dire avant le début de leur activité sexuelle, et le rattrapage entre 15 et 19 ans. Cette nouvelle tranche d'âge pour la cible implique à la fois les médecins généralistes et les pédiatres et correspond déjà à un rendez-vous vaccinal. Par ailleurs elle « déssexualise » le vaccin et elle permet une meilleure réponse immunitaire autorisant un schéma « 2 doses distantes de 6 mois ». L'augmentation de l'ordre de 31 % du nombre de doses de vaccins vendues en 2013 par rapport à 2012 a reflété l'extension de la cible mais ne s'est pas soldée d'une augmentation de la couverture vaccinale sur le moyen et long terme. Toutefois, l'abaissement récent de l'âge cible (jeunes filles âgées de 11 à 14 ans) devrait contribuer à augmenter la proportion de jeunes filles non infectées au moment de la vaccination car n'ayant pas débuté leur activité sexuelle.

En Alsace l'enregistrement exhaustif des données de vaccination depuis 2009 sert à constituer une base de données nominatives. A ce jour ces données concernent déjà plus de 32000 jeunes filles vaccinées. Lorsque ces dernières auront atteint l'âge du dépistage (25 ans) ces données pourront progressivement être croisées avec celles des registres du dépistage du cancer du col, de la pathologie cervicale et des cancers pour une évaluation fiable de la pratique du dépistage, mais surtout de l'impact de la vaccination prenant en compte le vaccin administré et les circonstances précises de la vaccination. Ces renseignements seront essentiels pour décider non seulement de la nécessité et du délai d'une éventuelle vaccination de rappel ou de la pertinence et du caractère coût-efficace d'un changement de vaccin (tel le vaccin nonavalent), mais aussi des modifications judicieuses concernant le dépistage (changement d'outil de dépistage, adaptation de la stratégie au statut vaccinal ...). A ce stade nous constatons en Alsace une couverture vaccinale en moyenne de 5% supérieure à la moyenne nationale.

Conclusion

La participation de la très grande majorité des professionnels de santé et le soutien constant des institutions publiques à la fois partenaires et financeurs ont été essentiels pour le succès de la campagne EVE qui se caractérise à la fois par plus d'efficacité pour la population, plus de sécurité pour les professionnels de santé et un moindre coût pour la société. Ces mêmes conditions seront indispensables à la réussite de la généralisation du dépistage organisé à toute la France. Force est de constater que la couverture vaccinale est insuffisante en France pour obtenir un impact suffisant permettant de changer de stratégie de dépistage, toutefois la connaissance exact du statut vaccinal pourrait permettre des stratégies différenciées dans le cadre des invitations individuelles.

GENOME ANALYSIS OF HIGH-RISK HPV INTEGRATION USING MOLECULAR COMBING IN CERVICAL LESIONS: THE IDAHO STUDY

Auteurs : Clavel C1, Graesslin O2, Douvier S3, Judlin P4, Bory JP2, Baldauf JJ5, Brun JL6, Leveque J7, Lecuru F8, Daraï E9, Barradeau S10, Bouchilloux S10, Benchetrit M11, Dalstein V1, Lemée F10, Barbe C12, Jacquet A10

1. Laboratoire de Biopathologie, CHU de Reims / INSERM UMR-S 903, Reims, France
2. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Reims, France
3. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Dijon, France
4. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Nancy, France
5. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Strasbourg, France
6. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Bordeaux, France
7. Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Rennes, France
8. Service de Gynécologie-Obstétrique, AP-HP HEGP, Paris, France
9. Service de Gynécologie-Obstétrique, AP-HP Tenon, Paris, France
10. Genomic Vision, Bagneux, France
11. Laboratoire DIAG, Nice, France
12. Unité d'Aide Méthodologique, Pôle Recherche et Santé Publique, CHU de Reims

E-mail : cclavel@chu-reims.fr

Résumé

Background

High-risk human papillomavirus (HR-HPV) are involved in cervical cancer development. Integration of HR-HPV DNA in cellular genomes is considered as a major event in cervical cancer development. Several techniques have been used to evaluate viral integration but most of them give an imperfect reflect of HPV physical status. Molecular Combing is a powerful innovative technology which allows direct and high-resolution visualization of HR-HPV genome integration pattern.

Objective

The aim of the IDAHO study is to evaluate the integration of 5 HR-HPV (16/18/31/33/45) by Molecular Combing as a biomarker of the severity and/or of the progression of cervical lesions.

Methods

The IDAHO prospective multicentric study will enroll 3,500 women aged 25-65 in 8 French University Hospitals, referred to colposcopy after an abnormal Pap smear. The first patient has been included in December 2015. The study will be divided into two phases: (1) transversal phase; at first visit, a colposcopy +/- biopsy will be performed, as well as a Pap smear for HPV genotyping and Molecular Combing; HPV integration status will be associated to colposcopy results and histological grades; (2) longitudinal phase; women with HPV positive and low-grade histological lesions will be followed-up by cytology at 6, 18 and 30 months, and by colposcopy +/- histology at 12, 24 and 36 months. A Pap smear taken at 12, 24 and 36 months will allow to perform HPV genotyping and Molecular Combing. HPV integration status will be associated to the evolution of the lesion / infection. HPV genotyping (Innolipa) and Molecular Combing will be performed in central labs. All histological data will be reviewed by a central reading.

Conclusions

The IDAHO study will evaluate the diagnostic and prognostic values of HR-HPV integration status detected by Molecular Combing and could lead to identify a biomarker that can specifically differentiate between women with a high risk of developing cervical precancerous lesions or cancer and who therefore require treatment, from women with a low risk who require appropriate monitoring. Molecular Combing technology will be presented, as well as the detailed design of the IDAHO study.

Régulation post-transcriptionnelle des transcrits d'HPV16 par le complexe de jonction des exons

Auteurs : Meznad K, Morel A, Mouglin C, Prétet JL, Aubin F, Baguet A.

EA3181 "Carcinogenèse épithéliale, facteurs prédictifs et pronostiques« UFR SMP 19 rue Ambroise Paré - 25030 BESANCON - France

E-mail : koceila.meznad@univ-fcomte.fr

Résumé

Les HPV à haut risque oncogène, comme HPV16, sont les agents étiologiques des cancers du col de l'utérus et de la quasi-totalité des cancers de l'anus, du vagin et de certains cancers des voies aérodigestives supérieures. L'intégration du génome viral dans le génome de la cellule hôte infectée conduit à la surexpression de deux oncoprotéines virales, E6 et E7, induisant respectivement la dégradation de p53 et pRB. L'expression des protéines virales s'effectue à partir d'ARNm polycistroniques soumis à plusieurs événements d'épissage alternatifs.

L'exon junction complex (EJC) est un complexe multiprotéique, déposé 20-24 nucléotides en amont des jonctions exoniques, suite à l'épissage des pré-ARN messagers (pré-ARNm). L'EJC reste fixé sur les ARNm jusqu'à son élimination pendant le premier cycle de traduction. Le cœur de l'EJC est constitué de quatre protéines : eIF4AIII, Magoh, Y14 et MLN51 sur lesquelles des facteurs périphériques sont recrutés afin de promouvoir l'export, la traduction et la dégradation des ARNm contenant un codon stop prématuré par le NMD (Nonsense-mediated mRNA decay). Récemment, il a été montré que l'EJC module l'épissage de certains transcrits (Ashton-Beaucage et al., 2010 ; Wang et al., 2014). Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la carcinogenèse viro-induite, nos travaux s'intéressent à la régulation de l'expression des oncogènes d'HPV16. Nous avons étudié l'impact de l'EJC sur l'expression des transcrits d'HPV16. Nos travaux ont montré que l'inhibition des protéines de l'EJC, eIF4AIII ou Y14, augmente l'expression de l'oncoprotéine E6, dans des cellules CaSki et SiHa (HPV16 positives), sans modifier le profil d'épissage des transcrits viraux. Par immuno-précipitation de l'ARN, nous avons montré qu'eIF4AIII serait présent dans des complexes ribonucléoprotéiques contenant les ARNm E6. Ainsi, l'EJC semble réguler l'expression des transcrits HPV16. En conclusion, nos résultats suggèrent que des protéines de l'EJC, peuvent réguler l'expression des ARNm d'HPV16. En outre, les protéines de l'EJC, pourraient constituer des marqueurs de la progression des tumeurs HPV positives.

A plus de 65 ans et sous-dépistées, les femmes présentent une prévalence élevée d'HPV et d'anomalies cytologiques au niveau du col de l'utérus.

Auteurs : Jean-Luc Prétet, Alexandra Luquain, Essaada Belglaiiaa, Didier Riethmuller, Christiane Mougin

JLP, DR, CM : EA3181, uBFC, Université de Franche-Comté, Besançon

AL : Centre Hospitalier Nord Franche-Comté, Montbéliard

EB : Institut Supérieur des Professions Infirmières et Techniques de Santé, Laâyoune, Maroc

E-mail : jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr

Résumé

Contexte : En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans. L'objectif de notre travail était de déterminer la prévalence des anomalies cytologiques et de l'infection par HPV haut risque (HPVhr) chez des patientes de plus de 65 ans venant consulter dans le service de Gynécologie Obstétrique du CHRU de Besançon. Parmi ces patientes, 87% n'avaient jamais été dépistées et 13% n'avait eu qu'un frottis au cours de leur vie. Méthode : Entre 2002 and 2012, les frottis de 796 femmes âgées de 66 à 99 ans ont été analysés (i) par cytologie et (ii) par la technique Hybrid Capture 2 pour la détection d'HPVhr. Les prélèvements HPV positifs ont ensuite été testés pour la présence des HPV16, 18 et 45 à l'aide de PCR spécifiques. Les patientes présentant un frottis normal et positif en HPVhr ont été suivies tous les 12 mois. Résultats : Des anomalies cytologiques ont été détectées chez plus de 30% des femmes et des cancers chez 2,9% des femmes. Les lésions intraépithéliales de haut grade ou plus étaient préférentiellement détectées chez les femmes de plus de 76 ans. La prévalence d'HPVhr était de 22,7% et l'HPV16 était le plus fréquent (23,8% des cas HPVhr+), suivi de l'HPV45 (7,7%) puis de l'HPV18 (3,9%). Le taux d'infection par HPVhr augmentait avec la sévérité des lésions. Parmi les femmes ayant été suivies (frottis normal, HPVhr+), celles ayant développé une lésion de haut grade étaient toutes positives pour HPV16 à l'entrée dans l'étude. Discussion : Ce travail documente un fort taux d'anomalies cytologiques et d'HPVhr au niveau du col de l'utérus chez des patientes non ou mal dépistées de plus de 65 ans à haut risque de cancer du col de l'utérus.

Diagnostic sérique des cancers HPV-associés par capture et séquençage de l'ADN viral circulant.

Auteurs : X. Sastre-Gareau, A. Harlé, C. Dubois, C. Ramacci, C. Depardieu, C. Charra-Brunaud, D. Peiffert, S. Ameloot-Yaribakht, L. Leufflen, F. Marchal, G. Dolivet, J. Salleron, L. Fernandes, V. Gillon, A. Leroux, JL. Merlin,

Institut de cancérologie de Lorraine - 6, Avenue de Bourgogne - 54519 Vandoeuvre-lés-Nancy Cedex

E-mail : x.sastregarau@nancy.unicancer.fr

Résumé

Chez les patients porteurs d'un cancer, des fragments d'ADN tumoral circulant (ADNtc) sont présents dans le sang. La détection de cet ADNtc, marqueur de diagnostic et de suivi, nécessite d'avoir analysé la tumeur initiale pour en connaître la nature. Cette contrainte peut être contournée pour certains cancers, notamment les cancers génitaux ou ORL associés aux papillomavirus humains (HPV). La pluralité des génotypes d'HPV rend cette recherche reste complexe, difficulté qui a été contournée par une procédure basée sur les techniques de séquençage à haut débit (NGS). Cette procédure innovante comporte une étape de capture des séquences virales grâce à un ensemble de 22.000 sondes nucléotidiques biotinylées, couvrant l'intégralité du génome de tous les génotypes d'HPV. L'ADN viral retenu est isolé par un système avidine/biotine puis sa séquence déterminée par NGS. Le traitement des données permet d'obtenir une caractérisation génotypique complète, de définir le statut -libre et/ou intégrés au génome cellulaire-, des génomes viraux, de préciser leur profil d'intégration et la localisation moléculaire du site d'insertion, données constituant autant de marqueurs spécifiques de chaque tumeur.

Cette approche innovante a été validée sur une série de cancers du col utérin. Dans plusieurs cas, un fragment de tumeur et un échantillon de sérum ont pu être analysés conjointement et un résultat identique a été obtenu sur les deux types d'échantillons, démontrant la faisabilité de la caractérisation des séquences d'HPV circulantes par NGS. On sait par ailleurs que des molécules d'ADN viral circulant sont présentes dans le sang même quand les tumeurs sont de petite taille. Ainsi, il paraît aujourd'hui possible de détecter un cancer HPV-associé par un simple test sanguin.

Un important travail de validation reste toutefois à réaliser pour évaluer la sensibilité et la spécificité de ce test innovant en fonction des différentes présentations cliniques.

Analyse de la phosphorylation de l'histone H2AX dans des cellules vivantes en réponse à des drogues génotoxiques

Auteurs : Dominique Desplancq¹, Audrey Stoessel¹, Mustapha Oulad-Abdelghani² & Etienne Weiss¹

1. Equipe « Modifications post-traductionnelles et cancérogenèse », UMR 7242, Illkirch

2. Service commun « Anticorps Monoclonaux », IGBMC, Illkirch

E-mail : etienne.weiss@unistra.fr

Résumé

Les petites molécules utilisées en chimiothérapie se fixent principalement à l'ADN et déstabilisent les mécanismes fondamentaux de la réplication. Ceci provoque une instabilité génomique et des coupures d'ADN double-brin. Une des premières réponses à ce stress génotoxique est la phosphorylation de l'histone H2AX au niveau de la sérine 139. Cette modification au niveau C-terminal permet de mobiliser les mécanismes de la réparation. Lorsque le stress est intense, la phosphorylation de l'histone H2AX s'étend à l'ensemble de la chromatine et il est possible que ce signal précis corresponde au déclenchement de l'apoptose (1). A ce jour, l'observation de cette histone phosphorylée, appelée communément gamma-H2AX, n'est possible qu'après fixation des cellules étudiées et traitement avec des détergents.

Pour étudier l'importance biologique et la dynamique de la phosphorylation de l'histone H2AX en réponse à diverses drogues génotoxiques, nous avons préparé des anticorps monoclonaux qui reconnaissent spécifiquement gamma-H2AX et utilisé les fragments Fab correspondants pour visualiser dans des cellules HeLa et U2OS vivantes l'apparition de cette modification post-traductionnelle. Les fragments Fab ont été vectorisés par électroporation (2). L'analyse par microscopie à fluorescence de leur localisation dans les cellules montre que gamma-H2AX peut être spécifiquement révélé dans ces conditions et que la région phosphorylée des molécules gamma-H2AX qui sont présentes au-delà des foyers de réparation en fonction de la dose de drogue utilisée est accessible. Il est donc possible de réaliser avec cette méthode des expériences de microscopie en temps réel et d'analyser la dynamique de cette modification post-traductionnelle typique du stress replicatif. Nous prévoyons également d'utiliser la microscopie de super-solution pour comparer l'homogénéité de la répartition de gamma-H2AX dans le noyau en fonction des traitements. Cette technique nécessite cependant d'avoir à disposition des sondes spécifiques et hautement marquées que nous proposons de développer en utilisant des fragments d'anticorps recombinants issus d'anticorps de camélidés ou nanobodies.

L'ensemble de cette approche devrait permettre de mieux cerner le rôle exact de gamma-H2AX qui est étendue à l'ensemble de la chromatine lorsque les cellules sont sous stress replicatif intense. Cette forme de gamma-H2AX est peut-être un nouveau biomarqueur pour jauger la réelle efficacité d'un traitement de chimiothérapie à induire irréversiblement la mort cellulaire.

1. Cook et al. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature* 458 (2009) 591-596.

2. Desplancq et al. Targeting the replisome with transduced monoclonal antibodies triggers lethal DNA replication stress in cancer cells. *Exp. Cell Res.* 342 (2016) 145-158

TSP-1/CD47 signaling within a tumor microenvironment: from molecular modelling to peptide-based drugs preclinical development.

Auteurs : Albin JEANNE (1), Camille BOULAGNON-ROMBI (2,4), Jérôme DEVY (1,2), Pascal MAURICE (1,2), Marie-Danièle DIEBOLD (2,4), Laurent MARTINY (1,2), Christophe SCHNEIDER (1,2) and Stéphane DEDIEU (1,2)

(1) Université de Reims Champagne-Ardenne, Laboratoire SiRMA, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims (2) CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, Reims (3) SATT Nord, Lille (4) CHU de Reims, Laboratoire central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Reims

E-mail : albin.jeanne@gmail.com

Résumé

Although thrombospondin-1 (TSP-1) contribution to tumor progression is intricate due to its pleiotropic nature, TSP-1 is widely recognized as a key actor within tumor microenvironment and therefore represents a target of interest for the development of innovative anti-cancer therapy.

Recent multiscale work starting from molecular modeling to in vitro validation led us to identify an innovative cyclic peptide, named TAX2, acting as an orthosteric antagonist for TSP-1:CD47 interaction. While competing with CD47 for TSP-1 binding, TAX2 results in a CD36-dependent anti-angiogenic effect by increasing TSP-1 bioavailability for CD36 engagement. We demonstrated using syngeneic melanoma models that TAX2 treatment of immunocompetent mice disturbs subcutaneous allografts vascularization and inhibits lung metastases development and growth. Adoptive transfer experiments of xenogenic A375 human melanoma tumors into nude mice revealed that TAX2-treated tumors are less infiltrative, together with a reduction in the number of tumor-infiltrating blood vessels and a decrease in blood flow which are comparable to those obtained with the positive control bevacizumab. In order to confirm the proof-of-concept of TAX2 anticancer properties, a comprehensive systems biology approach was conducted combining multiple genomics databases mining and human tissue microarray analyses in the purpose of identifying human tumors that overexpress TAX2 molecular targets. Therefore, we sought to identify TAX2 effects considering human MIA-PaCa-2 pancreatic carcinoma, SK-N-BE(2) and SK-N-SH neuroblastoma as well as A2780 and SK-OV-3 ovarian carcinoma xenografts. In these models, TAX2 systemic administrations (10 mg/kg/day range) restricted tumor growth by at least 2-fold while concomitantly increasing mice survival. ADME evaluation of TAX2 and pharmacokinetic studies in SD rats revealed suitable stability, absence of TAX2-related enzyme inhibition and absence of cardiac toxicity. In vivo toxicity assessment highlighted that TAX2 administered at up to 400 mg/kg showed no measurable toxicity when looking at BW gain, food consumption, clinical signs, clinical pathology (clinical chemistry and hematology), gross pathology, organs weights and histopathology. Of note, TAX2 administration at biologically active doses does not significantly alter coagulation parameters, platelet counts or bleeding time.

Altogether, these preclinical results suggest that TAX2 may represent a valuable therapeutic alternative for facing tumor progression and spreading.

BIODISTRIBUTION DANS UN MODELE DE GLIOBLASTOME MURIN DU 68GA-NODAGA-RGD, NOUVEAU RADIOTRACEUR DE L'ANGIOGENESE TUMORALE EN IMAGERIE TEP

Auteur : ISAL Sibel

NANCYCLOTEP, plateforme d'imagerie moléculaire à Vandœuvre-Lès-Nancy

E-mail : sibelisal@hotmail.com

Résumé

Contexte. Le 68Ga-NODAGA-RGD est un radiotracer constitué d'un peptide cyclique contenant le motif RGD c(RGDyK) et d'une partie complexante le NODAGA, qui permet un marquage au gallium-68. Ce radiotracer pourrait détecter en imagerie TEP les intégrines $\alpha\beta_3$, qui jouent un rôle majeur dans la néoangiogenèse tumorale.

Objectifs. Nous proposons d'étudier en imagerie TEP la biodistribution du 68Ga-NODAGA-RGD, comparativement à celle du 18F-FDG, traceur de référence en oncologie, dans un modèle expérimental de glioblastome.

Méthodes. 48 souris nues ont été implantés en sous-cutanée de greffons de glioblastome humain (cellules U87MG). Des examens microTEP et des comptages in vitro au 68Ga-NODAGA-RGD et au 18F-FDG ont été réalisés sur les souris ayant atteint un volume tumoral cible de $500 \pm 300 \text{ mm}^3$.

Résultats. Les courbes de biodistribution du 68Ga-NODAGA-RGD ont permis : 1) de montrer des clairances hépatiques et surtout rénales rapides et 2) de définir le délai de 60 minutes après injection pour observer une activité tumorale suffisante, nettement supérieure à l'activité sanguine circulante. Les tests de saturation des récepteurs $\alpha\beta_3$ montrent que la fraction de l'activité tumorale, correspondant à du 68Ga-NODAGA-RGD spécifiquement lié aux $\alpha\beta_3$, est en moyenne de 50% à 60 min et augmente à 70% à 120 minutes après injection. La comparaison au 18F-FDG a permis de montrer que la fixation tumorale du 68Ga-NODAGA-RGD est plus faible, mais plus spécifique, avec une plus faible activité extra-tumorale si on exclut les zones d'élimination hépatique et vesico-urinaire. Enfin, la captation tumorale du 68Ga-NODAGA-RGD, observée par autohistoradiographie (μ -ImagerTM), était hétérogène et bien corrélée aux marqueurs immuno-histologiques de prolifération cellulaire et de l'intégrine $\alpha\beta_3$.

Conclusion. L'imagerie TEP des intégrines $\alpha\beta_3$ est possible avec le 68Ga-NODAGA-RGD à la condition d'attendre au moins 60 min après l'injection. Ce radiotracer pourrait être évalué dans le diagnostic de tumeurs et le monitoring des traitements anti-angiogéniques.

Un analogue de la Vitamine D prévient la progression du cancer de la prostate chez la souris.

Auteurs : Grelet E. 1, Emprou C.1, Terzic J.1, Bornert J-M.1, Laverny G.1 and Metzger D.1

1IGBMC, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, INSERM U964, CNRS UMR 7104, Université de Strasbourg, 1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch

E-mail : grelete@igbmc.fr

Résumé

Le cancer de la prostate est la 2nde cause de décès masculins par cancer dans les pays industrialisés, et se caractérise par une évolution lente sur plusieurs décennies. Les traitements des formes agressives, basés sur des thérapies anti-androgéniques, sont peu efficaces. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse est nécessaire. PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) est le gène suppresseur de tumeur le plus souvent muté ou délété dans les cancers de la prostate. Les souris PTEN^{pe}/-, présentant une invalidation sélective de PTEN dans les cellules épithéliales prostatiques chez l'adulte, développent des néoplasies prostatiques intra épithéliales (PINs) dès le 1^{er} mois suivant l'invalidation, mais les tumeurs évoluent peu entre 5 et 12 mois, la majorité des cellules épithéliales devenant sénescents. Cependant, après un an, des adénocarcinomes se développent.

La Vitamine D bioactive (1,25 dihydroxy-vitamine D3 ou calcitriol) a des activités anti-inflammatoires et anti-prolifératives dans de nombreux cancers. Cependant, son intérêt clinique est limité, puisque les doses thérapeutiques requises induisent une hypercalcémie engendrant une calcification des tissus mous et la défaillance de plusieurs organes. Certains analogues de la vitamine, dont le BXL-72, ont une activité anti-proliférative à des concentrations normocalcémiques, supérieures à celle du calcitriol. Nos résultats montrent qu'un traitement de 3 semaines des souris PTEN^{pe}/- avec le BXL-72, à un stade où les cellules épithéliales des PINs sont majoritairement sénescents, induit l'apoptose de ces cellules et améliore l'architecture des PINs. Ainsi, les analogues de la vitamine D dépourvus d'activité pro-calcémique représentent une thérapie prometteuse pour prévenir l'évolution de PINs en carcinomes invasifs.

Stroma corruption by androgen receptor variants in prostate cancer

Auteurs : Edwige Schreyer (1), Eva Erdmann (1), Félicie Cottard (1), Marine Delbecque (1), Pauline Berthélémy (1), Jean-Emmanuel Kurtz (1, 2) and Jocelyn Céraline (1, 2)

(1) INSERM U1113, Team 3 "Cell signalling and communication in kidney and prostate cancer", University of Strasbourg, Strasbourg, France

(2) Haematology and Oncology Unit, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

E-mail : schreyer.edwige@gmail.com

Résumé

Androgen ablation therapy remains the most common treatment for patients with advanced prostate cancer (PCa). However, most patients will relapse and develop a castration-resistant PCa. The emergence of androgen receptor (AR) variants, such as constitutively active ARs, has been involved in this failure to androgen deprivation. Nevertheless, the tumour microenvironment is another necessary feature driving PCa progression. Actually, there's a strong cooperation between cancer cells and the surrounding stromal cells.

Cancer associated fibroblasts (CAFs) are one of the specialized stromal cells that favour tumour progression. Interestingly, CAFs represent a very heterogeneous population, according to their origins. They can be derived from different cell types, and 25% of CAFs originate from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs). Hence, MSCs are attracted to the tumour site and differentiate into CAFs under tumour cells influence.

In this study, we investigated the effects of AR variants on the surrounding prostate tumour microenvironment by focusing on MSCs differentiation into CAFs.

We used an in vitro co-culture system of human MSCs together with LNCaP cells, expressing or not AR variants, to analyse CAFs differentiation markers expression in MSCs by RT-qPCR. These differentiation markers were also analysed with a FISH approach in MSCs exposed to conditioned medium of LNCaP cells expressing or not AR variants.

RT-qPCR data revealed an upregulation of several CAFs differentiation markers in MSCs such as FSP-1. These results were confirmed with a FISH approach showing an increase (2-fold) in FSP-1 fluorescent spots number for MSCs exposed to conditioned medium from LNCaP cells expressing AR variants.

Together, our data would highlight an unknown property of AR variants in prostate tumour cells that is their ability to induce MSCs differentiation into CAFs. Studies are going on to validate these data using an in vivo PCa model.

The absence of PARP3 exacerbates centrosome amplification and reduces the survival and tumor progression of BRCA1-mutated cell lines

Auteurs : Carole Beck, Christian Boehler, Marie Elise Bonnet, Vincent Heyer, Bernardo Reina San-Martin, Valérie Schreiber, Françoise Dantzer

Carole Beck, Christian Boehler, Marie -Elise Bonnet, Valérie Schreiber et Françoise Dantzer: Equipe "Poly(ADP-ribosyl)ation et Intégrité du Génome" - Biotechnologie et Signalisation Cellulaire - UMR7242 CNRS - Université de Strasbourg, Laboratoire d'Excellence Medalis, Equipe Labellisée Ligue 2011, ESBS, 300 Bd Sébastien Brant, CS 10413, 67412 Illkirch, France.
Vincent Heyer et Bernardo Reina San-Martin: IGBMC, département " Génomique fonctionnelle et Cancer" - CNRS/INSERM/Université de Strasbourg, BP 163, 67404 Illkirch Cedex, C.U. Illkirch, France.

E-mail : carole.beck@unistra.fr

Résumé

Poly(ADP-ribosyl)ation is a post-translational modification of proteins mediated by Poly(ADP-ribose) polymerases (PARPs, 17 members). We have recently reported that PARP3 (also known as ARTD3), the third member of this family, is a critical regulator of mitotic progression. A fraction of PARP3 localizes to centrosomes and has been identified as part of a protein complex containing the telomeric PARP Tankyrase 1 and the mitotic factor NuMA. PARP3 acts as a positive regulator of the Tankyrase 1 mediated PARylation of NuMA that in turn will control spindle microtubule stabilization and promote telomere integrity. It has been shown previously that the silencing of Tankyrase 1 exacerbates the centrosome amplification associated with BRCA1 deficiency and reduces the survival of BRCA1-depleted cells. In addition, both Tankyrase 1 and BRCA1 have been implicated in the control of mitotic progression and centrosome function. According to these observations, we decided to explore the impact of the absence of PARP3 in cancer cell lines mutated or depleted for BRCA1. We describe PARP3 as a novel contributor in the regulation of centrosome duplication and stability. We demonstrate that the absence of PARP3 exacerbates centrosome dysfunction in BRCA1 mutated breast cancer cells, reduces their survival and delays tumor progression on xenografts in nude mice.

Apport de la méditation de pleine conscience (programme MBSR) dans le cancer: proposition d'une prise en charge holistique.

Auteurs : F. MARY¹, JG. BLOCH², E. LONSDORFER¹

¹. Service de Physiologie et EFR, NHC, CHU Strasbourg

². IFPCM (Institut Français Pleine Conscience Mindfulness), Strasbourg

E-mail : fleur_mary@hotmail.com

Résumé

Le diagnostic et le traitement d'un cancer ont un impact non négligeable sur la santé physique et psychologique des patients, entraînant une altération de leur qualité de vie.

A côté des traitements, la restauration du lien corps-esprit mérite une attention toute particulière. A ce titre, l'activité physique a fait ses preuves comme outil d'amélioration de la santé physique mais aussi psychologique des patients.

Le même mécanisme peut être envisagé avec un entraînement mental précis, pouvant avoir une action sur les capacités de gestion du stress, des émotions, de la souffrance morale voire même physique.

Le programme MBSR (Mindfulness-based-stress-reduction) conçu et proposé par le Professeur Jon Kabat-Zinn, est basé sur la pleine conscience. Il explique que la pleine conscience est une qualité fondamentale de l'être humain, qui consiste à développer une présence attentive et sage à toutes les expériences, qu'elles soient considérées comme agréables, désagréables ou neutres. Cette attitude s'acquiert à travers un entraînement constant, permettant d'accéder progressivement à une plus grande stabilité corporelle et mentale, et de faire appel à ses propres ressources intérieures naturelles de guérison, d'apprentissage et de croissance. Le programme initial est structuré en 8 séances hebdomadaires de 3h, avec en plus une journée entière de retraite en silence.

Les études déjà réalisées dans le cancer, ont montré une diminution de la sensation de fatigue dans les suites de la maladie, une réduction de l'anxiété et également de la dépression. La qualité de vie des patients mais aussi leurs capacités attentionnelles, sont majorées. Des modifications immunitaires bénéfiques ont été rapportées sur la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et du cortisol.

Ces résultats initiaux prometteurs méritent d'être consolidés en proposant aux patients en cours de traitement de pouvoir participer à ces programmes.

Actuellement à Strasbourg, une étude clinique est menée. Elle s'intéresse aux effets de l'association d'un programme d'entraînement physique personnalisé, avec un programme d'entraînement mental (MBSR), sur les capacités physiques et la qualité de vie de patientes après chimiothérapie pour un cancer du sein. Les données pour l'instant en cours d'acquisition.

Results of health-related quality of life of the GERCOR AFUGEM phase II clinical trial in metastatic pancreatic cancer

Auteurs : Emilie Charton, Jean-Baptiste Bachet, Benoist Chibaudel, Pierre Validire, Pascal Hammel, Thierry André, Christophe Louvet, Amélie Anota, Franck Bonnetain

Emilie Charton: Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, University Hospital of Besançon, Besançon.

Jean-Baptiste Bachet: Department of Hepatogastroenterology, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris-Sorbonne University, Paris.

Benoist Chibaudel: Medical Oncology Department, Institut Hospitalier Franco-Britannique, Levallois-Perret.

Pierre Validire: Department of Pathology, Institut Mutualiste Montsouris, Paris.

Pascal Hammel: Department of Digestive Oncology, Hôpital Beaujon, Clichy.

Thierry André: Medical Oncology Department, Hôpital Saint-Antoine, Paris-Sorbonne University, Paris.

Christophe Louvet: Department of Oncology, Institut Mutualiste Montsouris, Paris.

Amélie Anota: Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, University Hospital of Besançon, Besançon. The French National Platform Quality of Life and Cancer, Besançon.

Franck Bonnetain: Methodology and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, University Hospital of Besançon, Besançon. The French National Platform Quality of Life and Cancer, Besançon.

E-mail : emilie.charton@edu.univ-fcomte.fr

Résumé

Background AFUGEM phase II trial aimed to assess the efficacy of a first-line therapy combining paclitaxel-albumine and gemcitabine (Arm 1) or simplified LV5FU2 (Arm 2) in patients with non-pre-treated metastatic pancreatic cancer. Results of the progression-free survival (PFS; primary endpoint) and overall survival (OS) were in favour of Arm 2. This study presents health-related quality of life (HRQoL) data as secondary endpoint.

Methods HRQoL was assessed using EORTC QLQ-C30 questionnaire at baseline, at each chemotherapy cycle until end of treatment. The missing data profile at baseline was analysed, patients with an available score were included in the longitudinal analysis in a modified Intention-to-Treat. The time until definitive deterioration (TUDD) was defined as the time between the inclusion and the first HRQoL score deterioration of 5 points at least compared to the baseline score, with no further improvement of 5 points at least compared to the baseline score, including or not death as an event. A sensitivity analysis was realised using multiple imputations (MI) in Intention-to-Treat. TUDD curves were estimated using the Kaplan-Meier method. The univariate Cox model was used to estimate the Hazard Ratio (HR) of the treatment effect. Multivariate Cox models were constructed to explore independent factors for prognosis of the TUDD.

Results Between 2013 and 2014, 114 patients were randomised in a 1:2 ratio (39 in Arm 1, 75 in Arm 2). Sixty-four patients (56.1%) completed the baseline questionnaire. Non-responders presented mainly different levels of CA19-9 ($P=0.039$) and alkaline phosphatase ($P=0.045$) compared with responders suggesting Missing At Random. The median OS was 9.5 months and 13.2 months respectively for non-responders and responders ($HR=1.22$ [0.74-2.01]). Patients in Arm 2 presented a longer TUDD than those of Arm 1 for 14/15 scales with a $HR < 1$, including or not death as an event. After MI, 10/15 scales for TUDD and 14/15 scales for TUDD with death were in favour of Arm 2.

Conclusion Patients of Arm 2 seem to present a better HRQoL profile than those of Arm 1. These results are consistent with PFS and OS results, which confirms the clinical benefit of the Arm 2 therapy as a first-line treatment.

Prognosis of lung metastases in patients with metastatic colorectal cancer: an ARCAD metabase analysis

Auteurs : Julie Henriques (1), Dewi Vernerey (1), Aimery de Gramont (3), Benoist Chibaudel (3), Eric Van Cutsem (4), Alfredo Falcone (5), Richard M. Goldberg (6), Qian Shi (7), Franck Bonnetain (1,2), Einat Shacham-Shmueli (8), Fondation Aide et Recherche en Cancérologie Digestive (ARCAD) Group

1 Methodology and Quality of Life Unit, Department of Oncology, UMR 1098, University Hospital, Besancon, France

2 French National Platform Quality of Life and Cancer

3 Department of Medical Oncology, Franco-British Institute, Levallois-Perret, France

4 University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

5 Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana and Università di Pisa, Pisa, Italy

6 Ohio State University, Columbus, OH, United States

7 Mayo Clinic, Rochester, MN, United States

8 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

E-mail : jhenriques@chu-besancon.fr

Résumé

Background

In metastatic colorectal cancer (mCRC) patient's outcomes could be different according to the localization of metastases and the number of sites involved. We aimed to assess lung metastases prognostic for overall survival (OS) among mCRC patients.

Method

First-line treatment clinical trials providing information about lung metastases were selected from the ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) database. OS was calculated from the date of randomization to the date of death from any cause. Association of OS with lung metastases was investigated in the overall population and in two subgroups: one metastatic site and multiple sites. Hazard ratios (HR) with their 95% confidence interval (95%CI) were computed by applying the Inverse Probability of treatment Weighted (IPTW) method based on a propensity score (PS) in a frailty Cox regression with a random effect on trial.

Results

A total of 17102 patients from 20 trials were analyzed. 6519 patients (38%) had at least one lung metastasis. The PS was constructed with gender, age, BMI, tumor location and number of metastatic sites (AUC = 0.76). In the overall population, lung metastases were associated with a longer OS (HR(95%CI) = 0.85(0.82-0.88); pvalue<0.0001).

When considering the number of metastatic sites, 7354 (43%) patients had only one metastatic site, of whom 955 (13%) had one lung metastasis. 9748 (57%) patients had two metastatic sites at least, of whom 5564 patients (57%) had lung involved.

A propensity score was constructed in each population (AUC=0.68 and AUC=0.59, respectively). With the IPTW approach, lung metastases were associated with a longer OS in patients with one metastatic site (HR(95%CI)= 0.71(0.67-0.75); pvalue<0.0001) and also in patients with multiple metastatic sites (HR(95%CI)= 0.94(0.90-0.97); pvalue=0.001).

Conclusions

Lung metastases are associated with a longer OS in mCRC patients. This protective effect seems more important when patients had one metastatic site only.

Conditional survival of patients diagnosed with lung cancer worldwide: a concord-2 study

Auteurs : Jérémie, Jégu, Michel P Coleman, Audrey Bonaventure, Claudia Allemani, on behalf of the CONCORD Working Group

JJ, MPC, AB, CA: Cancer Research UK Cancer Survival Group, Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom

JJ: Department of Epidemiology and Public Health, EA3430, FMTS, University of Strasbourg, Strasbourg, France

JJ: Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

E-mail : jeremie.jegu@unistra.fr

Résumé

Context:

Conditional survival for patients diagnosed with lung cancer has only been studied in a few numbers of developed countries and different methods were used that prevent international comparisons. This study aimed to provide conditional survival estimates for patients diagnosed with lung cancer worldwide.

Methods:

This study includes adults diagnosed with lung cancer between 1995 and 2004 in one of 48 countries and followed up until 2009 from CONCORD-2.

For clinical use, we computed observed survival for a further five years among patients who had already survived up to three years after diagnosis, by country, sex and age group.

For international comparison, net survival at five years after diagnosis was split into one-year net survival up to one year and net survival at the fifth anniversary of diagnosis among patients who had already survived one year. This allowed the distinction between short-term prognosis (survival during the first year) and mid-term prognosis (survival during the second to fifth years).

Results:

The study included data on 3,118,133 patients provided by 204 cancer registries.

The probability of surviving five more years increased with the time elapsed since diagnosis. In France, for example, five-year observed survival for men aged 15-64 years was 15.2% at diagnosis, increasing to 28.6%, 43.9% and 53.8% for men who had already survived one, two or three years, respectively.

Five-year net survival conditional on surviving the first year after diagnosis (five-year conditional survival) was high in most Asian countries, ranging from 32.0% to 48.1%. Among European countries, one-year net survival ranged widely, from 21.5% to 41.9%, while five-year conditional survival ranged from 27.2% to 46.2%.

Discussion:

This study provides estimates that may be helpful to patients and clinicians worldwide. Comparisons of conditional survival also highlight international differences in lung cancer survival that may help guide improvements to healthcare systems.

Quality of life in adolescents survivors of cancer and adolescents from the general population

Auteurs : Manon Florquin et Fabienne Lemétayer

EA 4360 APEMAC, EPSAM Metz

E-mail : manon.florquin@gmail.com

Résumé

The situation of adolescent survivors of cancer is frequently described as being complex: some have to live with the consequences of the disease (Schultz et al, 2007) and their quality of life is likely to be affected by these consequences (Reinfjell et al., 2009), up to several years after the end of the treatment (Kazak et al., 2004).

In this context, this study aims to examine the impact of pediatric cancers on the current quality of life of adolescent survivors. The main objective of this study is to determine the predictors of a good quality of life in adolescent survivors of cancer. We wanted to verify that psychological resources (assessed with the Goal Adjustment Scale, the Life Engagement Test, and the General Efficacy Scale) and emotional health (assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Perceived Stress Scale) can predict the quality of life (assessed with Pediatric Quality of life Inventory) in adolescents survivors of cancer.

The second objective is to compare these results with those obtained by a control group.

One hundred and fifty-three (153) adolescents answered the questionnaires, including fifty-two (52) adolescents with a past of cancer, and one hundred and one (101) adolescents without a past of cancer, which correspond to our control group.

Compared to adolescents from the general population, adolescent survivors of cancer: 1/ Reach an equivalent level of quality of life, 2/ Get higher scores on positives resources, 3/ Get lower scores on negative variables. Regression analysis highlight that the developed resources can positively predict the quality of life, and that perceived stress is an essential negative predictor of quality of life in adolescent survivors of cancer.

In the future, these results should be taken into consideration to put in place new preventive interventions.

Accélérer la recherche grâce à une plateforme de recherche collaborative: Seintinelles

Auteurs : Fabien Reyal, Guillemette Jacob, Lauriane Bassoleil, Marie Préau, Laura Sablone

Guillemette Jacob, Présidente de Seintinelles. Guillemette.jacob@seintinelles.com

Lauriane Bassoleil, chef de projet développement et communication Seintinelles. Lauriane.bassoleil@seintinelles.com

Marie Préau, Présidente du comité scientifique Seintinelles et professeure de psychologie sociale de la santé à l'Université Lyon 2. marie.preau@inserm.fr

Laura Sablone, chef de projet recherche Seintinelles et attachée de recherche clinique. Laura.sablone@seintinelles.com

E-mail : Laura.sablone@seintinelles.com

Résumé

Introduction

Au-delà des besoins financiers, les chercheurs ont des besoins fondamentaux en ressources humaines pour trouver des volontaires susceptibles de participer à leurs études. Bien souvent, l'inclusion de volontaires est laborieuse mettant en péril la faisabilité de certaines recherches.

La mission de Seintinelles consiste à accélérer les processus de recherche grâce à une collaboration plus étroite entre citoyens et chercheurs via la 1ère plateforme de recherche collaborative dédiée à tous les cancers en France.

Méthodologie

Le recrutement de volontaires se fait sur www.seintinelles.com. L'animation de la communauté, la création d'outils ainsi que l'administration de questionnaires en ligne, de modules de sciences participatives et de conférences sont organisés pour renforcer ce lien.

Les projets mis en ligne sont toujours validés au préalable par le comité scientifique et les autorités législatives (CCTIRS, CNIL). Les chercheurs faisant appel à Seintinelles pour mener leur étude s'engagent par ailleurs à respecter la charte édictée par l'association.

Résultats

Trois ans après le lancement du site, près de 15000 citoyens (hommes et femmes, malades ou non) se sont déjà inscrits et dix projets d'études ont été menés. Les recrutements (de quelques dizaines à plusieurs milliers de volontaires) peuvent s'effectuer en quelques heures ou quelques jours seulement.

L'objectif global vise à recruter et animer une communauté de 50 000 citoyens d'ici 3 ans, et de mettre en œuvre une quinzaine d'études par an.

Discussion

Dans une logique de promotion de la recherche communautaire et d'une forme de démocratie sanitaire, l'association Seintinelles vise d'une part à impliquer davantage les citoyens dans la recherche et leur faire ainsi bénéficier plus rapidement de ses avancées. D'autre part, l'objectif est de co-construire avec les chercheurs des outils innovants permettant d'accélérer la recherche en cancérologie.

Projet de recherche sur le cancer du Pancréas du Cancéropôle du Grand-Est : Cohorte prospective de patients portant un adénocarcinome du pancréas résecable ou potentiellement résecable: cohorte « Pancréas-CGE »

Auteur : Patrick Dufour

CLCC Paul Strauss, Strasbourg
Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg

E-mail : pdufour@strasbourg.fnclcc.fr

Résumé

Les cancers digestifs ont une forte prévalence dans l'inter région couverte par le Cancéropôle (Grand Est et Bourgogne, Franche-Comté), et parmi ces cancers, les cancers du pancréas ont une incidence qui augmente (+5% sur la période 2005-2012, données du registre des cancers digestifs bourguignons). Ces observations associées à un taux de survie faible en particulier pour les formes avancées ou métastatiques sont des arguments de poids en faveur d'efforts de recherche spécifique dirigés vers ce cancer afin de faire un diagnostic précoce. Le Cancéropôle a donc lancé une concertation sur son territoire pour faire remonter les besoins spécifiques sur cette maladie et ainsi élaborer un programme de recherche compétitif sur le cancer du pancréas. Plusieurs réunions dans les centres experts mais aussi avec les référents du Cancéropôle ont permis de délimiter les besoins pour un projet de cohorte qui associe des données clinico-biologiques mis à jour sur une catégorie de patient bien délimités : les cancers résecables ou potentiellement résecables.

Ce projet va permettre de générer une base des données d'une très grande qualité et qui engendrera des projets de recherche clinique et ancillaires ambitieux. Les expertises locales sont mis à contribution dans ce projet structurant avec comme par exemple une étude sur la Qualité de vie ou le suivi immunologique Elle permettra aussi la mise en place de nouvelles thématiques innovatrices comme la biopsie liquide au sein de notre inter-région.

DATECAN-2 : Analyse de 9 essais cliniques randomisés du cancer de pancréas

Auteurs : Alhousseiny PAM,1; Amélie ANOTA,1; Dewi VERNEREY,1; Sophie GOURGOU,2; Carine BELLARA,3; Franck BONNETAIN,1

1, Unité de Méthodologie et de qualité de vie en cancer, EA 3181, CHRU de Besançon, France

2, Unité de Biostatistique, Institut Du Cancer de Montpellier, France

3, Unité de recherche et d'épidémiologie cliniques, Institut de Bergonié, Bordeaux, France

E-mail : alhousseiny.pam@gmail.com

Résumé

Dans les essais cliniques randomisés (ECR) en cancérologie, les progrès thérapeutiques ont conduit à l'utilisation de critères de survie tels que la survie sans progression (SSP) pour substituer à la survie globale (SG). Ces critères sont souvent mal définis, et lorsqu'ils le sont, ces définitions peuvent être très variables. Cette variabilité peut impacter les résultats et les conclusions. De plus, leur capacité de substitution à la SG, n'a pas toujours été rigoureusement évaluée. L'objectif de DATECAN-2 est d'étudier l'impact des définitions des critères de survie sur les résultats à partir de 9 ECRs publiés en cancérologie pour la localisation pancréas. Les résultats de ces publications sont comparés avec les résultats des critères de survie issus du consensus DATECAN-1. Dans chaque ECR, les résultats publiés de l'analyse descriptive et de l'analyse de survie sont re-analysés pour s'assurer la cohérence entre la base reçue et l'article publié. Ensuite, les définitions et les résultats des critères du consensus DATECAN-1 sont comparés avec ceux issus de l'article pour évaluer leurs impacts sur les conclusions. Parmi les 9 essais analysés, 7 ont été publiés, 1 sans publication et 1 autre avec des données non valides. Sur les 7 essais publiés, SG, SSP, survie sans échec du traitement et la survie sans maladie ont été considéré respectivement 2, 0, 0, 0 fois comme critère principal et 5, 4, 2, 1 fois comme critère secondaire. Beaucoup d'évènements nécessaires aux définitions des critères de DATECAN-1 sont manquants ou mal définis, surtout le second cancer. Les résultats trouvés ne sont pas suffisants pour évaluer l'impact des définitions des critères de survie sur les résultats et les conclusions. Il est nécessaire et intéressant d'appliquer les critères issus du consensus DATECAN-1 sur les futurs essais cliniques randomisés pour uniformiser les essais et étudier correctement leurs impacts sur les résultats et les conclusions.

Optimization of gemcitabine-based chemoradiotherapy with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor on a pancreatic cancer cell line

Auteurs : WAISSI Waisse, Hélène Burckel, Elodie Magisson, Gaëlle Larderet, Georges Noël

CLCC Paul Strauss, EA-3430, Laboratoire de Radiobiologie, Strasbourg

E-mail : wwaissi@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Background: Thirty percent of patients diagnosed with pancreatic adenocarcinoma present with a locally advanced disease could benefit of chemoradiotherapy with gemcitabine, which is effective but toxic. Over the past few years, studies have focused on the development of targeted radiosensitizer such as poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor. We conducted this in vitro study to determine whether PARP inhibition enhances radiation-induced cytotoxicity of pancreatic adenocarcinoma. Material and method: Pancreatic carcinoma cells, MIA PaCa-2, were treated with olaparib and/or gemcitabine and/or irradiation. In vitro cell viability, clonogenic assay, cell cycle distribution, γ -H2AX quantification, apoptosis and autophagy were assessed. Results: In vitro, treatment with olaparib alone at 1 μ M was not cytotoxic but highly radiosensitized cells (standard enhancement ratio =1.23+/-0.02) and particularly at high dose per fraction (10 Gy). The number of γ -H2AX stained cells was higher when cells were treated with a combination of 10 Gy irradiation and olaparib compared to irradiation or olaparib alone and induced a G2/M arrest. In contrast, a non-cytotoxic concentration of gemcitabine could also radiosensitize cells, but clearly less than olaparib (SER=1.11+/-0.04). Radiosensitization by gemcitabine was associated with percentage of cells blocked in early S-phase just before irradiation. Finally, cell death quantification after 24 hours showed that none of the treatments induced apoptosis, whereas gemcitabine or 10 Gy irradiation alone induced autophagy. Conclusion: Our results showed that MIA PaCa-2 cells could be sensitized by irradiation and olaparib treatment, through an increase of unrepaired double-strand breaks and a block in G2 phase. The radiosensitization was higher with high dose radiation. This may be translated into an enhancement of local control in vivo and better disease free survival. Investigations in three other pancreatic cells lines are in progress.

La sarcopénie est un facteur de mauvais pronostic de la survie globale chez les patients porteurs d'un cancer du pancréas

Auteurs : Aurélien Lambert¹, Julia Salleron ; Céline Gavoille ; Auréline Viard ; Ahmet Ayav²; Thierry Conroy¹; Valérie Laurent

1) Institut de cancérologie de Lorraine - 6 av de Bourgogne 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

2) CHU de Nancy - rue du Morvan 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

E-mail : a.lambert@nancy.unicancer.fr

Résumé

Introduction : Le cancer du pancréas est le 5ème cancer le plus diagnostiqué au monde, pourtant peu de progrès ont été réalisés pour prédire la survie globale de ces patients. Notre but était d'évaluer la sarcopénie comme facteur indépendant de pronostic de la survie globale afin de prédire les rechutes précoces ou les progressions de la maladie pour faciliter la prise de décision entre le maintien d'une chimiothérapie et l'orientation vers les soins palliatifs exclusifs.

Patients et méthodes : Entre janvier 2009 et décembre 2015, tous les patients dans notre centre de lutte contre le cancer qui avaient reçu au moins une cure de chimiothérapie pour un adénocarcinome pancréatique ont été recueillis (N=114). Une analyse rétrospective du TPA (Total Psoas Area) a été réalisée sur l'ensemble des scanners disponibles pour ces patients (N=713). Le TPA a été mesuré sur une image de coupe, au niveau de la vertèbre L3, et normalisé par rapport à la taille des patients. Nous avons également analysé la variation de ce TPA dans le temps pendant le suivi.

Résultats : En analyse univariée, un score de TPA inférieur à 420 pendant le suivi, quel que soit le moment de la mesure HR=3.419 ([2.168;5.394]; 95% CI; p<0.0001) et une décroissance du TPA de plus de 20% par rapport à la valeur initiale HR=7.169 ([4.526;11.353]; 95% CI; p<0.0001) ont été confirmés comme facteur pronostic indépendant de décès de façon significative.

L'analyse multivariée, intégrant les facteurs de risque connus des cancers du pancréas, a confirmé ces résultats avec HR=5.799 ([3.418; 9.839]; 95% CI; p<0.0001) dans le sous-groupe non chirurgical et HR=8.089 ([2.157; 30.339]; 95% CI; p=0.0019) dans le sous-groupe chirurgical concernant la décroissance du TPA de plus de 20% dans le suivi.

Discussion : Notre analyse a montré, quel que soit le moment de la mesure, qu'une valeur de TPA inférieure à 420 et une décroissance du TPA de plus de 20% durant le suivi étaient des facteurs de risque de décès puissants et indépendants pour chez les patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique. Nous proposons dès à présent un nouvel outil d'évaluation des patients au diagnostic, ou pendant les consultations itératives de suivi ou de surveillance. Nous avons introduit le concept d'évolution du TPA comme une aide à la décision vis à vis des traitements spécifiques.

Overall survival prediction and usefulness of second-line chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma

Auteurs : Angélique Vienot (1), Guillaume Beinse (2), Christophe Louvet (3), Louis de Mestier (4), Aurélie Meurisse (5,6), Francine Fein (1), Bruno Heyd (7), Denis Cleau (8), Christelle d'Engremont (1), Anne-Claire Dupont-Gossart (1), Zaher Lakkis (7), Christophe Tournigand (2), Olivier Bouché (4), Benoît Rousseau (2), Cindy Neuzillet (2), Franck Bonnetain (5,6), Christophe Borg (6,9,10) and Dewi Vernerey (5,6)

1. Department of Gastroenterology, Besançon University Hospital, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030, Besançon, France;
2. Department of Medical Oncology, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris Est Créteil University (UPEC), 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010, Créteil, France;
3. Department of Medical Oncology, Institute Mutualiste Montsouris, 42 Boulevard Jourdan, 75014, Paris, France;
4. Department of Hepato-Gastroenterology, Reims University Hospital, Rue du Général Koenig, 51100, Reims, France;
5. Methodological and Quality of Life in Oncology Unit, EA 3181, Besançon University Hospital, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030, Besançon, France;
6. INSERM, Unit 1098, University of Bourgogne – Franche-Comté, 1 Boulevard Fleming, 25020, Besançon, France;
7. Department of Digestive Surgery and Liver Transplantation, Besançon University Hospital, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030, Besançon, France;
8. Department of Gastroenterology, Vesoul Hospital, 2 Avenue René Heymes, 70000, Vesoul, France;
9. Department of Medical Oncology, Besançon University Hospital, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25030, Besançon, France;
10. Clinical Investigation Center 1431, EFS Bourgogne – Franche-Comté, 1 Boulevard Fleming, 25020, Besançon, France.

E-mail : angelique.vienot@gmail.com

Résumé

Background

In advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (aPDAC), there is no consensual strategy for second-line chemotherapy (L2). Better discrimination of overall survival (OS) may help clinical decision-making in this setting. We aimed to predict OS from the beginning of L2 and to assess the benefit from chemotherapy among the identified risk groups.

Methods

Analyses were derived from all consecutive aPDAC patients treated at Besançon hospital, France, between 2003 and 2013. The association of 50 parameters with OS was evaluated using univariate and multivariate Cox analyses. Based on the final model, a prognostic nomogram and score were developed, and externally validated in patients receiving L2 in three other French centers, between 2010 and 2016.

Results

The development cohort included 462 patients. 395 patients (85%) were eligible for L2, of which 261 (66%) were treated. Age, smoking status, liver metastases, performance status, pain, jaundice, ascites, duration of first-line chemotherapy, and type of L2 regimen were identified as independent prognostic factors for OS in L2. Based on the final model, a prognostic nomogram was built (Figure 1). The nomogram total points were input into a prognostic score that delineated three risk groups with median OS of 11.3, 3.6 and 1.4 months ($P < 0.0001$) (Figure 2). By applying the score in the population eligible for L2 but untreated, the chemotherapy benefit was significant across all groups but with a magnitude of the effect decreased significantly from low to high-risk groups ($P = 0.0123$ for treatment and risk groups interaction term). The clinical benefit centered accuracy of the final model was confirmed by a decision curve analysis. The score ability to discriminate OS was externally confirmed in 162 patients, by identifying the same risk groups.

Conclusions

These prognostic tools in patients with aPDAC can accurately predict OS before administration of L2 and strengthen the prognosis-based decision making for clinicians.

Effets précoces et tardifs de dérivés troglitazone dans les cellules cancéreuses mammaires triple-négatives claudin 1-low

Auteurs : GEOFFROY Marine, Kleinclauss Alexandra, Batista Levya, Boisbrun Michel, Barberi-Heyob Muriel, Bastogne Thierry, Flament Stéphane, Grillier-Vuissoz Isabelle, Kuntz Sandra

Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

CNRS, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

Université de Lorraine, SRSMC, UMR 7565, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

CNRS, SRSMC, UMR 7565, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

E-mail : marine.geoffroy@univ-lorraine.fr

Résumé

84% des tumeurs mammaires présentent une forte diminution du taux de claudine 1, constituant majeur des jonctions serrées et 40% des tumeurs du sein triple-négatives (ER-, PR- et HER2-) n'expriment plus la claudine 1 et sont de mauvais pronostic avec un risque accru de récurrence, pouvant rapidement évoluer vers l'apparition de métastases cérébrales. Il est urgent de développer des thérapies pour ces tumeurs. Dans ce contexte, nous étudions les effets antinéoplasiques de deux composés dérivés de la troglitazone (TGZ), $\Delta 2$ -TGZ et AB186. Ils induisent pour les cellules claudin 1-low, MCF-7 et MDA-MB-231, (i) une inhibition de leur prolifération et (ii) l'expression protéique de la claudine 1 dès 24h post-traitement. Nous souhaitons établir et caractériser la relation entre cette activité anticancéreuse, l'expression ainsi que la localisation de la claudine 1. Afin d'établir la cinétique des effets dynamiques induits par la $\Delta 2$ -TGZ et AB186, des suivis par impédancemétrie ont été réalisés afin d'obtenir en temps réel des données quantitatives sur la prolifération, la force d'adhésion et la morphologie des cellules. Ainsi, nous avons mis en évidence que ces effets apparaissent plus précocement, dès environ 2 heures post-traitement, suggérant une modification morphologique et/ou d'adhésion précoce comparée à l'effet antiprolifératif. Basés sur ces différents résultats chronologiques, nous avons alors étudié la cinétique d'expression de la claudine 1. Celle-ci est stimulée dès 8h et 12h d'exposition à la $\Delta 2$ -TGZ et AB186 respectivement, avec un marquage qui apparaît membranaire dans les cellules MDA-MB-231.

Ces résultats préliminaires suggèrent une modification précoce de la morphologie et/ou d'adhésion des cellules par nos composés, suivie d'une réexpression protéique et d'une relocalisation membranaire de la claudine 1. Des investigations sont en cours sur l'étude des modifications du cytosquelette en lien avec l'expression de la claudine 1.

Design et caractérisation des Inhibiteurs des Histones Désacétylases (HDACI) dans la thérapie du cancer gastrique

Auteurs : GRIES Alexandre, SPAETY Marie-Elodie; MELLITZER Georg; GAIDDON Christian

INSERM U1113, STREINTH Lab (STress REsponse and INnovative THERapy), 3, Avenue Molière, 67200 STRASBOURG

E-mail : alexandre.gries@etu.unistra.fr

Résumé

Il a été montré ces dernières années que dans plusieurs pathologies, y compris le cancer gastrique, il y a des modifications épigénétiques aberrantes. Les altérations aberrantes des Histones Désacétylases (HDAC) permettent le développement, la progression et la survie des cellules cancéreuses. Les Inhibiteurs des Histones Désacétylases (HDACI) présentent alors un intérêt thérapeutique dans la lutte contre le cancer.

Comme techniques nous avons utilisé ; test de survie MTT, isobogramme, RT-qPCR, Western Blot, ARNi.

Notre équipe a montré que l'HDAC4 a un rôle dans la sensibilité des cellules AGS de cancer gastrique face à un traitement Cisplatine, la chimiothérapie de référence.

Nous avons pu établir une synergie entre le SAHA (ou Vorinostat), un inhibiteur des HDAC, et les dérivés de platine (Cisplatine, Oxaliplatine) avec une induction des marqueurs LC3B et caspase 3 clivée suggérant respectivement une autophagie et une apoptose des cellules AGS. De manière intéressante ces protéines sont induites uniquement en traitement combiné (dérivés de platine + SAHA) et cela à de faibles concentrations. Par la même nos résultats indiquent que l'apoptose est p53 dépendante. Nous avons également pu mettre en évidence que le SAHA diminue les niveaux protéiques de pAkt et HIF1 α ; des protéines pro-survie. Toutefois, le SAHA est un composé qui possède de nombreux effets secondaires en clinique sûrement dû à son large spectre d'inhibition. C'est pourquoi nous testons de nouveaux inhibiteurs plus spécifiques de certaines HDAC. Plusieurs drogues candidates ont un intérêt préliminaire en raison d'efficacité comparable au SAHA par test de survie MTT. Pour l'une d'entre elles, le LMK-235 plus sélective de HDAC4, une synergie avec les dérivés de platine a d'ailleurs été observée. Il nous faut continuer notre étude pour établir le meilleur traitement combiné pour inhiber les HDAC responsables de la résistance aux traitements du cancer gastrique.

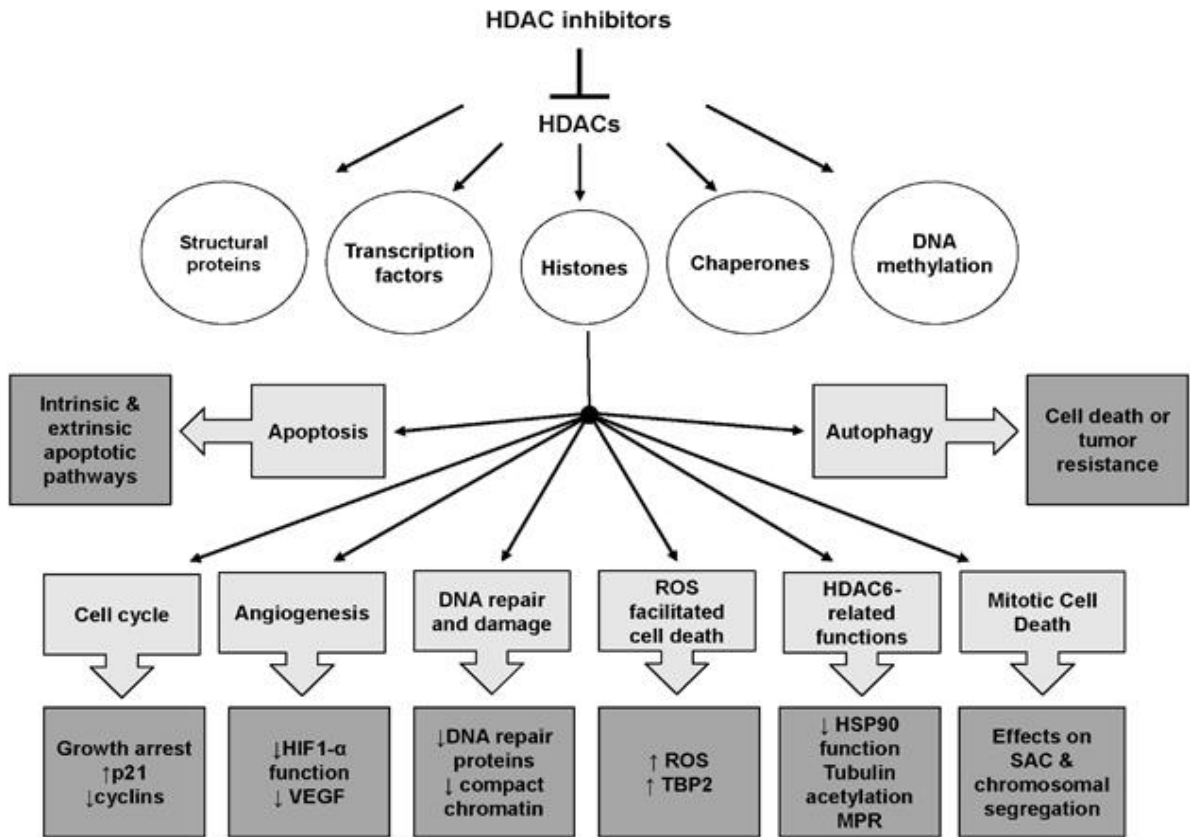


Figure : Les voies cellulaires régulées par les HDAC et les effets des inhibiteurs des HDAC sur les cellules cancéreuses. O. Khan and N. B La Thangue. *Immunology and Cell Biology* 90, 85-94 (January 2012)

Nanosondes multimodales pour guider la chirurgie des carcinomatoses péritonéales d'origine ovarienne

Auteurs : Tristan Mangeolle, Dr Lina Bezetnaya, Dr Thomas Pons et Pr Frédéric Marchal

Pr Frédéric Marchal, Dr Lina Bezetnaya, Tristan Mangeolle
Institut de Cancérologie de Lorraine
6 Avenue de Bourgogne
54519 Vandœuvre-lès-Nancy
Dr Thomas Pons
Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles
10 Rue Vauquelin
75005 Paris

E-mail : t.mangeolle@nancy-unicancer.fr

Résumé

Malgré une incidence faible, les cancers ovariens restent les plus mortels des cancers gynécologiques. Cette forte mortalité est due, d'une part, à l'absence de symptôme au stade précoce de la maladie, retardant le diagnostic au stade avancé du cancer et, d'autre part, à la difficulté de traiter ces formes avancées. Celles-ci sont caractérisées par une carcinomatose péritonéale, formée suite à l'invasion de la cavité abdominale par des tumeurs d'origine ovarienne, qu'il faut alors traiter par chirurgie puis par chimiothérapie.

Si cette dernière partie du traitement a bénéficié de multiples évolutions (i.e. circulation intra péritonéale, hyperthermie), l'exérèse de la totalité des tumeurs par chirurgie conditionne toujours la réussite du traitement. Cette chirurgie demeure très complexe, le chirurgien ne pouvant s'appuyer que sur la tomodensitométrie assistée par ordinateur (qui ne peut détecter les tumeurs de faible taille) pour cartographier la carcinomatose, puis son approche visuelle, son toucher et son expérience pour détecter ces tumeurs et les traiter in situ.

Afin d'améliorer l'imagerie préopératoire et pour guider le chirurgien durant l'opération, une nanoparticule multimodale, associant fluorescence et magnétisme- est développée par l'Institut de Cancérologie de Lorraine, en collaboration avec l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles.

Cette nanoparticule fait la synthèse des travaux antérieurs du laboratoire, en associant un cœur de quantum dots (nanoparticules métalliques dotées d'une fluorescence exceptionnelle) et une enveloppe de silice méso poreuse (dopée en agent paramagnétique) dont la biocompatibilité et l'excellente excrétion ont déjà été démontrées au laboratoire.

Les premiers tests ont permis de démontrer in vitro des propriétés optiques et une biocompatibilité satisfaisantes. Toutefois, à défaut de l'excrétion attendue, la chimie de surface reste à modifier avant de poursuivre sur modèle murin de carcinomatose péritonéale.

Design et étude des propriétés anticancéreuses de composés chimiques affectant le métabolisme cellulaire indépendamment de p53

Auteurs : RIEGEL Gilles¹⁻²⁻³, MELLITZER Georg¹⁻²⁻³, GAIDDON Christian¹⁻²⁻³, PFEFFER Michel¹⁻⁴

¹ Université de Strasbourg, ED 414, 46 Boulevard de la victoire 67000 Strasbourg

² INSERM U1113, 3 Avenue Molière 67200 Strasbourg

³ Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg

⁴ UMR 7177, 1 rue Blaise Pascal 67008 Strasbourg

E-mail : gilles.riegel@etu.unistra.fr

Résumé

Introduction : Le cancer gastrique présente une mortalité moyenne à 5 ans de près de 80%. Le traitement principal est la chirurgie suivie de chimiothérapie à base de platine (cisplatine et oxaliplatine) ciblant l'ADN. Cependant plus de 50% de ces tumeurs sont insensibles à ces traitements, eux-mêmes responsables de l'apparition d'effets secondaires. Notre laboratoire développe des composés cytotoxiques à base de ruthénium agissant indépendamment de l'ADN. Un de nos composés « RDC11 » présente une activité anticancéreuse sur des cellules résistantes aux dérivés de platine. Pour en préciser le mode d'action, une analyse transcriptomique a révélé une augmentation de l'expression de la CTH (gène de la voie de transsulfuration, impliquée dans la survie cellulaire).

Objectif : Etude de l'effet du RDC11 sur l'activité de la CTH, et de ses connections avec d'autres voies métabolique.

Matériel et méthodes : Pour ce faire nous avons utilisés des expériences de RT-qPCR, Western Blot, et des tests de survie MTT, complétés d'expériences de perte et de gain de fonction d'ATF4.

Résultats : Nous avons pu montrer que le RDC11 est capable d'induire l'expression de la CTH, et également d'ATF4 (un facteur de la voie du stress du réticulum). De plus l'effet du RDC11 sur ces deux voies métaboliques est liée car le silencing d'ATF4 impact l'induction de la CTH médié par le RDC11. Ainsi nous avons pu mettre en évidence que la voie du stress du réticulum et celle de la transsulfuration sont liées dans les cellules de cancer gastriques

Conclusion : Ces résultats montrent que le RDC11 possède un autre mode d'action que les dérivés de platine en provoquant l'induction de voie métabolique (stress du réticulum et transsulfuration). Ces résultats indiquent l'intérêt d'étudier ces voies pour approfondir nos connaissances du RDC11.

POSTERS



Qualité de vie des patientes atteintes de cancers gynécologiques pelviens, GYNEQOL-Pilote

Auteurs : Sophie Paget-Bailly, Elsa Kalbacher, Rajeev Ramanah, Aurélia Meurisse, Ikram Es Saad, Franck Bonnetain

Sophie Paget-Bailly, Aurélia Meurisse et Ikram Es Saad
Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie, CHRU Besançon, France
EA 3181 Unité de Franche Comté, France
Elsa Kalbacher
Service d'oncologie médicale, CHRU Besançon, IRFC, France
Rajeev Ramanah
Pôle Mère Femme, CHRU Besançon, France
Franck Bonnetain
Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie, CHRU Besançon, France
EA 3181 Unité de Franche Comté, France
Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer
Groupe EORTC Qualité de vie, Bruxelles, Belgique

E-mail : spaget@chu-besancon.fr

Résumé

L'objectif est d'étudier la faisabilité du recueil électronique et en routine de la qualité de vie relative à la santé (QdV) au sein d'une cohorte prospective et pragmatique. Un outil innovant, le logiciel CHES (Computer-based Health Evaluation System), y est utilisé pour recueillir la QdV à l'aide de tablettes numériques.

Toutes les patientes atteintes d'un cancer gynécologique pelvien, quel que soit le type histologique et le stade, suivies au CHRU de Besançon sont incluses. Les visites sont calquées sur les visites de suivi habituel. Les questionnaires de QdV sont administrés à l'aide de tablettes juste avant la consultation, à la mise en place du traitement et lors des visites de suivi après le traitement. La QdV est évaluée selon des questionnaires de l'EORTC : le QLQ-C30 et 3 modules spécifiques des cancers gynécologiques. Le CHES est un logiciel permettant le recueil des données de QdV des patients. Cet outil fournit notamment une présentation graphique, en temps réel, de la QdV des patients à différents temps de mesure, permettant aux cliniciens une appréciation et la prise en compte de la QdV dans la stratégie de prise en charge. Il s'agit d'évaluer la mise en pratique de l'étude en termes d'acceptabilité des questionnaires, de l'acceptabilité de l'utilisation de tablettes numériques, du bon suivi des patientes, de la qualité des données recueillies et des bases de données constituées.

La première inclusion dans l'étude de faisabilité a eu lieu en septembre 2015. A ce jour, 61 patients ont été incluses. L'âge médian est de 63 ans (étendue de 34 à 89 ans) et il y a 48% de cancer de l'endomètre, 37% de l'ovaire et 12% de cancer du col. Les patientes ont très bien accueilli les tablettes numériques et toute sauf une ont accepté leur utilisation.

Les premiers résultats sont satisfaisants quant à l'accueil de l'utilisation des tablettes par les patientes. Plus de résultats sont à venir, notamment en termes d'utilisation des résultats par les cliniciens.

Biopsie optique pour la caractérisation peropératoire de carcinomes cutanés : dispositif médical innovant et problématiques scientifiques interdisciplinaires.

Auteurs : AMOUROUX Marine¹, Prisca Rakotomanga^{1,2}, Grégoire Khairallah³, Hélène Schneider^{1,2}, Charles Soussen^{1,2}, Walter Blondel^{1,2}

1 : Université de Lorraine, Nancy, France

2 : CNRS, France

3 : Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville, Metz, France

E-mail : marine.amouroux@univ-lorraine.fr

Résumé

Introduction

L'incidence des carcinomes cutanés est la plus importante parmi tous les cancers. Malgré la fréquence de cette pathologie, aucune méthode n'est actuellement disponible en routine clinique pour aider les médecins à la prise en charge diagnostique de ces lésions cutanées si variables dans leur aspect clinique.

Matériels et méthodes

La carcinogenèse induit une modification de la structure des tissus cutanés et donc potentiellement de leurs propriétés optiques. Cette modification est donc potentiellement décelable par méthode de photodiagnostic telle que la spectroscopie optique fibrée (autofluorescence et réflectance diffuse).

Résultats

Précliniques

La précision diagnostique de cette méthode a été évaluée sur modèle murin de carcinome épidermoïde photo-induit. Cette expérimentation a montré le potentiel de la méthode en atteignant une précision diagnostique de 86 % pour une classification des lésions cutanées murines parmi 4 classes histologiques : sain, hyperplasie compensatoire, hyperplasie atypique et dysplasie.

Autorisation obtenue pour une utilisation clinique

Après avoir passé les essais de sécurité électrique, photobiologiques et de compatibilité électromagnétique, le dispositif SpectroLive a reçu l'accord de l'ANSM et du CPP Est III pour servir à l'acquisition de données cliniques dans le cadre d'un essai clinique interventionnel.

Perspectives

L'objectif de l'essai clinique est d'évaluer l'impact de l'utilisation de la spectroscopie optique bimodale sur la prise en charge chirurgicale des carcinomes cutanés et plus précisément d'évaluer si la méthode peut aider à limiter les séquelles des gestes, sans pour autant augmenter le risque de récurrences.

Les données spectroscopiques mais également moléculaires (caractérisation du transcriptome des échantillons cutanés) collectées dans le cadre de cet essai clinique permettront d'aborder des problématiques scientifiques interdisciplinaires : biologie moléculaire et traitement de signal.

Impacts cellulaires et moléculaires des dérivés de platine sur le système nerveux entérique

Auteurs : BARTHE Anaïs

INSERM U1113 - Equipe 2 ; 3 avenue de Molière, 67200 Strasbourg

E-mail : anis.barthe@etu.unistra.fr

Résumé

Les drogues anticancéreuses, comme les dérivés de platine (ex. cisplatine), provoquent des effets secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal (TGI) (ex. diarrhée) altérant significativement la qualité de vie des patients et entraînant parfois un arrêt du traitement. Pour expliquer ces altérations fonctionnelles, des études ont montré que les dérivés de platine provoquent une perte neuronale dans le système nerveux entérique (SNE) qui contrôle l'activité du système digestif. Cependant, la nature des processus cellulaires (ex. régénération, mort,) et les relais moléculaires responsables de cette perte neuronale ne sont pas connus. Ces questions ont été abordées, d'une part en déterminant s'il y a activation d'une mort neuronale par apoptose, et d'autre part, en étudiant l'expression et le rôle des facteurs de transcription de la famille p53 (p53, p63, p73). En effet, ces facteurs de transcription contribuent à l'homéostasie des cellules souches neuronales ainsi qu'à la mort neuronale dans le système nerveux central. Il est donc envisageable qu'ils jouent aussi de tels rôles dans le SNE. L'impact du cisplatine sur le SNE a été étudié par des expériences réalisées in vivo sur des souris et ex vivo sur des cultures de plexus myentériques. Afin d'étudier le SNE, nous avons utilisé un protocole récent et délicat de microdissection du TGI murin associé à une digestion différentielle permettant de récupérer les plexus myentériques du SNE. Par une approche d'immunofluorescence, nous avons montré que le cisplatine induit des marqueurs d'apoptose (ex. clivage de la caspase-3). En parallèle, le cisplatine augmente l'expression de la famille p53 dans les ganglions du SNE, ainsi que l'expression de leurs gènes cibles impliqués dans l'apoptose (ex. Noxa). Cette étude a donc permis de montrer pour la première fois l'implication des membres de la famille p53 dans la réponse stress-dépendante du SNE après traitement au cisplatine.

PATIENT-DERIVED CELL LINES ARE A NEED IN PEDIATRIC HIGH GRADE GLIOMAS AND DIFFUSE INTRAPONTINE GLIOMAS (DIPG) TO RECAPITULATE THE DIVERSITY OF THE DISEASE AND TO STUDY THE RESISTANCE TO TREATMENTS

Auteurs : Blandin Anne Florence¹, Litzler Marie¹, Durand Aurélie¹, Eric Guerin¹, Adeline Obrecht-Knittel³, Pascal Villa³, Bergthold Guillaume¹, Noel Georges², Guenet Dominique¹, Entz-Werlé Natacha¹

EA3430 – University of Strasbourg¹
Radiotherapy - Centre Paul Strauss – Strasbourg²
UMS 3286 ESBS – Strasbourg³

E-mail : anneflorence.blandin@gmail.com

Résumé

Pediatric gliomas are the most frequent high grade brain tumors in the pediatric setting and continue to have a very dismal prognosis. In the recent past, several molecular studies allowed to discover the driver mutation of histone H3 involved in their development and the several gene mutations associated to this epigenetic deregulation. There is a lack, for instance, in the development of well-characterized preclinical models to understand treatment resistances to chemotherapy and irradiation. We have established 8 primary patient-derived cell lines of pediatric high grade gliomas (pHGG) and diffuse intrapontine glioma (DIPG). Those cell models were cultured to obtain either adherent cell lines or neurospheres in normoxia and hypoxia conditions. A first step was to characterize them with exome or next generation sequencing analyses, to establish the means of cell proliferation, associated to immunophenotyping, in vitro clonogenicity, sensitivity to drugs and irradiation. The panel of cell lines comprised 4 pHGGs and 4 DIPGs, including histone H3.3 G34V, H3.3 K27M and H3.1 K27M mutations associated in most of them with ATRX mutation, PI3KCA or PDGFRA mutations. Markers of stem cell are heterogeneously expressed among the different cell phenotypes. Drug testing was initially based on mTor/HIF-1alpha targeting and extended to other molecules targeting notably tyrosine kinase inhibitors. This drug screening associated to radiosensitivity is aimed to determine new therapeutic approaches that will be confirmed in the animal models currently developed with those cell lines.

Glioma cell dispersion from tumor spheroids is driven by $\alpha 5$ integrin-mediated cell-matrix and cell-cell interactions

Auteurs : Anne-Florence Blandin * , Fanny Noulet 1 , Guillaume Renner 1, Marie-Cécile Mercier 1, Laurence Choulier 1, Romain Vauchelles 1, Philippe Ronde 1, Franck Carreiras 2 , Nelly Etienne-Selloum 1,3 , Gyorgy Vereb 4 , Isabelle Lelong-Rebel 1 , Sophie Martin 1 , Monique Dontenwill 1 , Maxime Lehmann 1.

1 Integrins and Cancer, Faculté de Pharmacie, UMR 7213 CNRS, LBP, Tumoral Signaling and Therapeutic Targets Department, Université de Strasbourg, Illkirch, France

2 Equipe de Recherche sur les Relations Matrice Extracellulaire Cellules, ERRMECe (EA 1391), Institut des Matériaux, Université de Cergy-Pontoise, France

3 Department of Biophysics and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary

4 Department of Pharmacy, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

E-mail : anneflorence.blandin@gmail.com

Résumé

Glioblastoma multiform (GBM) is the most common and most aggressive primary brain tumor. Our team contributes to show that the fibronectin receptor, $\alpha 5$ integrin is a pertinent novel therapeutic target. Despite numerous data showing that $\alpha 5$ integrin support tumor cell migration and invasion, it has been reported that $\alpha 5$ integrin can also limit cell dispersion by increasing cell-cell interaction. In this study, we showed that $\alpha 5$ integrin is involved in cell-cell interaction and in gliomasphere formation. In fibronectin-poor microenvironment, $\alpha 5$ -mediated cell-cell cohesion limits cell dispersion from spheroids. However, in fibronectin-rich microenvironment, $\alpha 5$ integrin promotes cell dispersion and cell invasion. Ligand-occupied $\alpha 5$ integrin is distributed in fibril-like pattern at cell-cell junction of evading cells where it promotes fibronectin assembly, forming thus an undescribed structure we called "cell-cell fibrillar adhesions". We showed that, like the conventional fibrillary adhesion observed in 2D cells, cell-cell fibrillary adhesions are characterized by the absence of activated focal adhesion kinase (pFAK). pFAK is progressively relocalized with $\alpha 5$ integrin as cell migrates away from the spheroids. Thus, $\alpha 5$ integrin function in GBM appears to be more complex than previously suspected. As GBM overexpressed fibronectin, it is most likely that *in vivo*, $\alpha 5$ -mediated dissemination from the tumor mass overrides $\alpha 5$ -mediated tumor cell cohesion. In this respect, $\alpha 5$ -integrin antagonists may be useful to limit GBM invasion in brain parenchyma

Dosimétrie 3D des gels dosimétriques basée sur l'analyse de la lumière polarisée diffusée

Auteurs : Olivier BLEUSE, Regine GSCHWIND; Yannick BAILLY; Kevin LAURENT; Libor MAKOVICKA

Laboratoire Chrono environnement, Equipe IRMA, Place Tharadin, 25200 Montbéliard

E-mail : olivier.bleuse@univ-fcomte.fr

Résumé

La dosimétrie chimique est une technique prometteuse pour la détection des rayonnements ionisants, dans lesquels leurs caractéristiques métrologiques dépendent des concentrations des réactifs initiaux. De par leurs constitutions, les gels représentent un véritable détecteur 3D qui peut être adapté à différents volumes. Ils sont principalement composés d'eau (comme le corps humain), ce qui donne aux gels, une très bonne équivalence eau / tissu. Les gels dosimétriques sont d'intérêt dans beaucoup de secteurs, en particulier dans le domaine médical, et notamment la radiothérapie externe. Cette dernière utilise des techniques de traitements évoluées (RCMI, AVMI, stéréotaxie) dont les balistiques très complexes, ne sont à ce jour, mesurées par aucun détecteur équivalent tissu, capable de mesurer la dose absorbée avec la superposition de plusieurs faisceaux d'irradiations.

En premier lieu, cette présentation introduit les propriétés des gels dosimétriques, particulièrement celles des gels de polymères avec la création de microdomaines et les principales méthodes de lectures associées. Puis dans un deuxième temps, nous présentons notre nouvelle méthode de lecture optique, basée sur les principes théoriques de la théorie de Mie-Lorenz, qui a nécessité le choix et l'adaptation d'un gel dosimétrique de polymère dont les caractéristiques optiques et dosimétriques ont été évaluées. En parallèle, nous avons conçu un prototype de lecture optique innovant dont chaque étape a fait l'objet d'études paramétriques. A l'issue de ces travaux, nous exposerons un exemple d'application clinique de métrologie 3D avec une précision spatiale élevée (inférieure à 10 μm) et avec une grande sensibilité (moins de 0,25 Gy) en fonction des concentrations initiales des réactifs du gel dosimétrique. Ces résultats seront comparés aux méthodes usuelles, notamment la spectrophotométrie.

Comparaison de l'effet des irradiations ablatives et normofractionnées

Auteurs : Hélène Burckel¹, Elodie Magisson¹, Anaïs Nicol¹, Georges Noël¹

CLCC Paul Strauss, EA-3430, Laboratoire de Radiobiologie, Strasbourg

E-mail : hburckel@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Contexte : La radiothérapie concerne aujourd'hui 50% des traitements contre le cancer. Des techniques innovantes comme la radiothérapie en conditions stéréotaxiques ont permis d'augmenter le contrôle local et la protection des organes à risques. Le modèle linéaire-quadratique permet la prévision de la réponse thérapeutique et le calcul de doses équivalentes. Toutefois, des essais cliniques ont mis en évidence son incapacité à prédire la réponse lors de l'utilisation de doses ablatives. Ainsi, une meilleure compréhension de la biologie des irradiations ablatives permettrait d'améliorer les schémas thérapeutiques en augmentant l'efficacité des traitements.

Méthodes : Deux lignées cellulaires humaines ont été étudiées pour comparer les schémas d'irradiation : doses ablatives (10 et 20 Gy) vs doses normofractionnées (5x2 et 10x2 Gy). Des tests de survie clonogénique, de distribution des cellules dans le cycle cellulaire et de quantification des foci H2AX ont été effectués. Pour finir, une étude in vivo a permis d'évaluer la croissance tumorale et le différentiel d'expression des gènes en fonction des schémas d'irradiation.

Résultats : Deux groupes de réponses ont été observés en survie clonogénique avec des fractions de survie inférieures pour les irradiations ablatives. La distribution des cellules dans le cycle cellulaire diffère en fonction du schéma d'irradiation avec une prédominance des cellules en phases G2/M pour les doses ablatives. 24h après irradiation, le nombre de foci H2AX restant est relativement faible dans les deux schémas. In vivo, des différences de croissance tumorale et d'expression des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire ont pu être observées entre les deux schémas d'irradiation.

Discussion : Les tests in vitro ont montré des différences significatives selon les schémas d'irradiation. L'étude in vivo a validé une variation de volume tumoral et d'expression génique en fonction du schéma d'irradiation.

Les peptides marqués au Gallium 68 : de nouveaux radiotraceurs pour le diagnostic en cancérologie par TEP

Auteurs : Charlotte Collet^{1,3}, Véran N.^{1,3}, Marie P-Y^{1,2,3}, Karcher G.^{1,2,3},

1 Nancyclotep, Plateforme d'imagerie moléculaire 54500 Vandoeuvre les Nancy - France

2 Université de Lorraine, F-54500 Vandoeuvre les Nancy - France

3 CHRU de Nancy-Brabois, F-54511 Vandoeuvre les Nancy - France

E-mail : charlotte.collet@univ-lorraine.fr

Résumé

Le Gallium-68 est un émetteur de positons utilisable en imagerie TEP avec une demi-vie de 68 minutes, ce qui le rend idéal pour le marquage de peptides modifiés par l'introduction d'un groupement chélatant. Ces peptides modifiés et marqués au Gallium-68 constituent une nouvelle famille de radiopharmaceutiques utilisable dans de nombreuses applications cliniques telles que la cancérologie.

En effet, de nombreux peptides marqués au gallium-68 ont prouvé leur intérêt diagnostique et sont déjà utilisés en recherche clinique [1,2]. Parmi ces peptides on peut citer les dérivés de la somatostatine comme le [⁶⁸Ga]DOTA-TOC et le [⁶⁸Ga]DOTA-NOC utilisés pour la recherche de tumeurs neuroendocrines ; le [⁶⁸Ga]HBED-PSMA-11 pour le diagnostic du cancer de la prostate, ou encore le [⁶⁸Ga]NODAGA-RGD pour le diagnostic de tumeurs surexprimant les intégrines $\alpha_v\beta_3$ telles que les glioblastomes.

Le développement de procédés de marquage compatibles avec les bonnes pratiques de préparation est un réel challenge pour la médecine nucléaire. Il est donc important de développer des méthodes de marquage faciles, rapides et performantes permettant une production en routine clinique. La méthode développée et utilisée au CHRU de Nancy utilise l'automate de synthèse mAIO (Trasis®) avec les générateurs ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga IGG100 et/ou IGG101 (Eckert Ziegler).

Pour chaque peptide DOTA-NOC, DOTA-TOC, HBED-PSMA-11 et NODAGA-RGD il a fallu trouver les meilleures conditions afin d'obtenir un rendement de marquage le plus élevé possible. Pour cela, différents paramètres de réaction tels que la température, le temps et la quantité de peptide ont été optimisés pour chaque peptide. Les ⁶⁸Ga-peptides ont tous été synthétisés avec d'excellents rendements d'incorporation (>95%) et avec de bons rendements de synthèse >60% en moins de 15 minutes.

Nous avons développé une stratégie de synthèse automatisée applicable aisément transposable pour le marquage de peptides avec du Gallium-68, cela avec de très bons rendements d'incorporation. Les [⁶⁸Ga]DOTA-NOC, [⁶⁸Ga]DOTA-TOC, [⁶⁸Ga]HBED-PSMA-11 et [⁶⁸Ga]NODAGA-RGD sont déjà disponibles pour la recherche préclinique. Leur préparation selon les standards pharmaceutiques est à présent possible, permettant leur utilisation en recherche biomédicale.

References:

[1] Banerjee SR, Pomper MG. [2013], Appl Radiat Isot, 0: 2–13.

[2] Velikyan [2014], Theranostic, 4(1): 47-80

INVESTIGATING THE INFLUENCE OF LRP-1 SILENCING ON THE MIGRATORY POTENTIAL OF MDA-MB-231

Auteurs : Berquand A.(1), Meunier M.(2), Lecigne A.(1), Dedieu S.(2), Molinari M.(1), Devy J.(2)

(1) Laboratoire de Recherche en Nanosciences (LRN), Université de Reims Champagne-Ardenne (URCA), 21 rue Clément Ader, 51685 Reims Cedex 2, France

(2) Laboratoire de Signalisation et Récepteurs Matriciels (SiRMa), UMR CNRS 7369 MEDyC, Université de Reims Champagne-Ardenne (URCA), Moulin de la Housse, BP 1039, 51687 Reims Cedex 2, France

E-mail : jerome.devy@univ-reims.fr

Résumé

The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) mediates the clearance of various pericellular molecules such as proteinases involved in cancer progression. As a potential target against cell invasion, LRP-1-dependent endocytosis has been widely studied, and was found to have prognostic value. In addition to this role, LRP-1 is able to regulate other membrane-anchored proteins. Modulating extracellular proteolysis through LRP-1 could thus affect cell-to-matrix adhesion-deadhesion balance and cytoskeleton dynamics, and could lead to contradictory effects depending on the cellular context. Recent data has indeed provided evidence that cell migration can be decreased by LRP-1 silencing, despite an increase in proteolysis.

Here, we correlated cellular dynamics studies and atomic force microscopy (AFM) experiments carried out on a human breast cancer cell line MDA-MB-231 silenced for LRP-1. Results show that LRP-1 silencing induces changes such as decrease in cell velocity and altered directional persistence, both on gelatin and collagen. Young's modulus determination by AFM shows that these morphological and behavioural alterations are correlated with a significant increase in Young's modulus on gelatin, and collagen. On collagen, the migration speed of silenced cells is significantly decreased, in comparison to their normal counterparts. They seem to exhibit the same tendency on gelatin.

These results show that AFM is a promising non-invasive tool to establish a quantitative link between mechanical and adhesive cellular profiles and the evolution of a cellular disorder such as metastasis.

Rôle de la protéine DDB2 sur l'adhérence cellulaire et la voie du TGF β 1 dans les cellules tumorales mammaires.

Auteurs : Stéphanie GRANDEMANGE, Claire Barbieux, Vanessa Besancenot, Emilie Brunner, Sandra Kaminski, Sabine Mazerbourg et Philippe Becuwe

SG, CB, VB, EB, SM et PB : UMR7039 CRAN Université de Lorraine/CNRS, Vandoeuvre les Nancy
SK: EA 7300 SIMPA Université de Lorraine Vandoeuvre les Nancy

E-mail : stephanie.grandemange@univ-lorraine.fr

Résumé

La compréhension de la progression métastatique des tumeurs mammaires reste une préoccupation constante dans la recherche en cancérologie. Dans ce sens, le laboratoire a mis en évidence que la protéine DDB2 (Damaged-DNA Binding 2) est importante au cours de la tumorigenèse mammaire. En effet, la protéine DDB2, en régulant l'expression de gènes, est associée à une augmentation des capacités prolifératives et une diminution du pouvoir invasif des cellules tumorales mammaires. Les propriétés invasives des cellules étant étroitement liées à leurs capacités d'adhérence, nous nous sommes intéressés au rôle de DDB2 dans l'adhérence des cellules tumorales mammaires.

Ainsi, une baisse de l'adhérence des cellules exprimant DDB2 sur des supports neutres a été démontrée. De plus, l'expression de DDB2 est associée à une augmentation de l'élasticité membranaire (microscopie de force atomique) des cellules tumorales mammaires corrélée à une baisse de la densité du réseau d'actine corticale. Afin de comprendre les mécanismes mis en jeu, un PCR-Array, ciblant spécifiquement des gènes impliqués dans l'adhérence, a été réalisé et révèle que l'expression de différents gènes en lien avec la voie de signalisation du TGF β 1 est modulée en fonction de DDB2. Ces données s'expliquent par le fait que DDB2 semble interférer avec l'activité transcriptionnelle des Smads et moduler l'expression de gènes cibles induite par cette voie. Cette influence pourrait dépendre de la capacité de fixation de DDB2 sur le promoteur du gène PAI-1 cible du TGF β 1, à proximité des éléments de réponse des Smads. Ces données récentes indiquent donc que DDB2 serait un nouveau répresseur de cette voie de signalisation.

Ce travail confirme ainsi l'importance de DDB2 au cours de la tumorigenèse mammaire et confirme le fait que DDB2 pourrait être un marqueur prédictif de l'évolution tumorale.

Chromatin architecture in cell fate decision processes

Auteurs : Valeriya Malysheva, Marco-Antonio Mendoza-Parra ; Matthias Blum ; Hinrich Gronemeyer

IGBMC, Strasbourg

E-mail : malyshev@igbmc.fr

Résumé

During the last decade great progress has been made in identifying landscapes of (epi)genetic alterations that underlies normal and aberrant cell fate decision processes. Also long-range chromatin interactions can regulate gene expression and suggest an important role of chromosomal interactions in the pathogenesis of cancer as well as capability of oncogenic transcriptional regulators to induce changes in chromatin structures. However the global deregulation of chromatin architecture and crosstalk between transcriptome, epigenome and chromatin organization in cell fate decision processes like multistep cell transformation have remained elusive.

To establish the chromatin interactomes in normal and tumorigenic cell transformation processes we used three different cell model systems. First two systems are embryonic carcinoma cell lines F9 and P19 cells that under the treatment with retinoic acid exhibit distinct differentiation cell fate commitment. To study the chromatin organization dynamics in tumorigenesis we selected isogenic human cellular model of tumorigenesis caused by the introduction of immortalizing and transforming genes. To establish the chromatin interactomes in these systems we performed chromosome conformation capture assays for F9 and P19 cells for different treatment time points and for each step of the cell transformation process. Furthermore, we performed the analysis of epigenome and transcriptome dynamics in all models that in integration with chromatin organization bring the functional characterization of long-range chromatin interactions.

The current study reveal for the first time the global alterations in chromatin architecture caused by retinoid treatment that trigger normal cell differentiation programming and in an isogenic tumorigenesis model caused by the introduction of immortalizing and transforming genes; it generates a working basis for understanding the role of chromatin organization dynamics in cell fate decision processes.

Mots clés : Mucdhl, cancer colique, β -caténine

Programmation of the $\alpha 5\beta 1$ integrin expression in glioma stem cells confers aggressiveness to glioblastoma.

Auteurs : MERCIER Marie-Cécile, LELONG-REBEL Isabelle, SCHAFFNER Florence, MARTIN Sophie , NOULET Fanny, DONTENWILL Monique

Team Signalisation tumorale et cibles thérapeutiques, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologique, UMR CNRS 7213, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg

E-mail : marie.071@hotmail.fr

Résumé

Background: Glioblastomas (GBM) represent the most aggressive brain tumor with 15 months median survival after diagnosis because of a recurrence of the disease. Indeed, some cells are able to spread out of tumor beyond the limits of the resection. Understanding the mechanisms causing this process is a new challenge to prevent GBM cells from invading the host tissue and increasing life expectancy of patients. We previously discovered a correlation between integrin $\alpha 5\beta 1$ expression and glioblastoma grade and patient survival. Recent studies showed that GBM contains self-renewing, tumorigenic cancer stem cells (GSCs) implicated in tumor initiation, recurrence and therapeutic resistance. Our goal is to determine if integrin $\alpha 5\beta 1$ plays a role in GSCs behavior and aggressiveness.

Methods: Two GSCs were used in this study, NCH644 et NCH421k. GSCs are cultured either as neurospheres in DMEN medium supplemented with growth factors (EGF and bFGF) or as adherent differentiated tumoral cells after addition of serum in the medium. Expression of proteins was analyzed by Western Blots with specific antibodies and mRNAs by RT-qPCR with specific primers. Several markers either associated with stemness (CD133, CD44, nestin, sox2...) or with differentiation in glial, neuronal or oligodendroglial lineages (GFAP, Tuj, BMP...) were investigated as well as the expression of integrins. Phenotypical characteristics are evaluated by in vitro proliferation and migration assays and by the capacity of GSC to initiate tumors in vivo when xenografted in nude mice. NCH421k cell line was also engineered to express $\alpha 5$ integrin by transduction of a lentiviral vector containing the human integrin gene.

Results: The two GSC lines did not express $\alpha 5$ integrin when cultured in neurosphere medium (undifferentiated form). However, when forced to differentiate, only NCH644 cells express the integrin and this expression conferred proliferative and migratory advantages in vitro and an increase in tumor aggressiveness in vivo . Similar results (enhanced proliferation/migration and tumorigenesis) were obtained when $\alpha 5$ expression was forced in NCH421k cells suggesting that the integrin was indeed involved. Interestingly, expression of $\alpha 5$ integrin in NCH421k spheroids induced the loss of proneural stemness markers (nestin, sox2, oct4 and CD133) without increasing the differentiation markers (GFAP, tuj). However the mesenchymal stem cell markers CD44, serpine1, AXL, cMet were dramatically increased.

Conclusions: Although $\alpha 5\beta 1$ integrin does not appear as a glioma stem cell marker, its expression is differentially observed when stem cells differentiate to form the bulk tumor in vitro and in vivo. Forced expression of $\alpha 5$ integrin in stem cells seemed to induce a switch from proneural to mesenchymal stem cells, these latter already proposed to be more aggressive in patients. Our results confirm that $\alpha 5\beta 1$ integrin is an important player in glioblastoma aggressiveness and that it may represent a pertinent therapeutic target.

Effets anti-ostéosarcome de nouveaux dérivés à motifs pyridazinone

Auteurs : Aurélie MONIOT¹, Camille Bour¹, Christine Guillaume^{1,2}, Janos Sapi^{3,4}, Sophie Catherine Gangloff^{1,4}, Stéphane Gérard^{3,4}, Frédéric Velard^{1,2}

1- EA 4691 Biomatériaux & inflammation en site osseux, SFR CAP-Santé (FED 4231), Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

2- UFR d'Odontologie, Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

3- Institut de Chimie Moléculaire de Reims, UMR CNRS 7312, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

4- UFR de Pharmacie, Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

E-mail : aurelie.moniot@etudiant.univ-reims.fr

Résumé

Contexte : L'ostéosarcome est un cancer primaire des os qui affecte le plus souvent les enfants et les jeunes adultes. Les approches thérapeutiques actuelles, combinant la chirurgie et la chimiothérapie restent encore malheureusement insuffisantes pour éviter les rechutes et les métastases. De plus, en termes de survie, il n'y a plus eu d'évolution depuis une vingtaine d'années. Dans le cadre de ce projet, nous proposons de tester de nouveaux dérivés à structure pyridazinone comme base pour une nouvelle approche thérapeutique anti-cancéreuse. Ces dérivés ont une activité anti-phosphodiesterase de type IV reconnue susceptible d'impacter la survie des cellules ostéosarcomateuses.

Méthode : Dans le cadre de ce travail, trois molécules à structure pyridazinone (dont deux dérivant d'agro-ressources) ont ainsi été testées pour étudier leurs potentiels effets cytotoxique (WST-1, LDH, quantification d'ADN) et anti-migratoire (modèle de blessure) in vitro sur deux lignées cellulaires d'ostéosarcome (MG-63 et SAOS2) ainsi que sur des ostéoblastes primaires humains.

Résultats : Les données obtenues suite à l'étude de l'activité mitochondriale, de la quantification d'ADN, de la mortalité et de morphologie cellulaire, nous ont permis de mettre en évidence une différence de cytotoxicité de nos molécules selon la lignée cellulaire ostéosarcomateuse utilisée. Ces mêmes tests réalisés sur les cellules osseuses saines n'ont pas montré de toxicité prouvant l'innocuité de nos molécules. Par ailleurs, l'étude de la capacité migratoire des MG-63 et des SAOS2 a également montré une différence de migration selon la lignée cellulaire.

Discussion : Nos données tendent à indiquer que nos molécules à motif pyridazinone, grâce à leur activité cytotoxique ciblée et leur capacité à limiter la migration des cellules tumorales, peuvent être des candidats-hits intéressants comme base d'une potentielle thérapie contre l'ostéosarcome.

Pouvoir radiopotentialisant in vitro de nanoparticules hybrides à base de métaux

Auteurs : H. Paquot, A. Reinhard ; P. Rétif ; A. Château ; V. Jouan-Hureauux ; L. Sancey ; T. Bastogne ; M. Barberi-Heyob ; S. Pinel

Universite de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France
 CNRS, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France
 CHR Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, Unité de Physique Médicale, Ars-Laquenexy, France
 CNRS, Institut Lumière Matière, UMR 5306, Villeurbanne, France
 Université de Lorraine, INRIA-BIGS & CRAN, 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France

E-mail : hena.paquot@univ-lorraine.fr

Résumé

Les nanoparticules métalliques à visée radiopotentialisante constituent une innovation thérapeutique majeure car elles affichent des perspectives prometteuses dans le domaine de la radiothérapie (1). L'intérêt clinique de cette association notamment dans le traitement des tumeurs cérébrales, est en cours d'évaluation et dans ce domaine, la France fait figure de pionnier.

Face aux nombreuses possibilités dans le design de nanomatériaux hybrides métalliques en termes de compositions et de structures chimiques, il est apparu essentiel de prédire par des approches de screening simples le pouvoir radiopotentialisant des nano-objets, avant même d'envisager la validation préclinique. Paul Rétif, radiophysicien a développé, dans le cadre de son doctorat, un simulateur unique basé sur les méthodes de Monte-Carlo (2), intégrant des données expérimentales in vitro de topographie cellulaire des nano-objets et de quantités intracellulaires de nanoparticules. Cette simulation implémentée par ces données expérimentales nous permet d'estimer l'intensité des microdépôts d'énergie lorsque les radiations X ionisantes interagissent avec les nanoparticules intracellulaires. Cette approche par simulation permet de classer les nano-objets les plus prometteurs quant à leur potentiel radiosensibilisant estimé in silico (3).

Parmi un panel de nanoparticules d'or ou d'oxyde de fer, de taille et de recouvrement chimique différents, deux nanoparticules ont été pré-sélectionnées (une d'or et l'autre d'oxyde de fer), présentant le pouvoir radiopotentialisant le plus prometteur "estimé" grâce à ce simulateur (3). Nous avons confirmé, in vitro par des essais clonogéniques, leur effet radiosensibilisant sur des cellules U87, modèle de glioblastome humain radio-résistant et caractérisé les effets post-traitement radio-induits, notamment les différents types de morts cellulaires. Nos résultats in vitro prometteurs nous poussent à évaluer ces nanoparticules in vivo, sur des xénogreffes de gliomes malins humains.

1. Nanoparticles for Radiation Therapy Enhancement: the Key Parameters. Retif P, Pinel S, Toussaint M, Frochot C, Chouikrat R, Bastogne T, Barberi-Heyob M. *Theranostics*. 2015 Jun 11;5(9):1030-44. doi: 10.7150/thno.11642. eCollection 2015. Review. PMID: 26155318 Free PMC Article

2. Robustness Analysis of a Geant4-GATE Simulator for Nanoradiosensitizers Characterization. Retif P, Bastogne T, Barberi-Heyob M. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2016 Apr;15(3):209-17. doi: 10.1109/TNB.2016.2527720. Epub 2016 Feb 11.

3. Monte Carlo simulations guided by imaging to predict the in vitro ranking of radiosensitizing nanoparticles. Retif P, Reinhard A, Paquot H, Jouan-Hureauux V, Chateau A, Sancey L, Barberi-Heyob M, Pinel S, Bastogne T. *Int J Nanomed*, sous presse, 2016.

Inhibition de la fonction de la FAK par le monoxyde d'azote : conséquence sur la mort des cellules cancéreuses

Auteurs : Catherine Paul, Cindy Raceœur, Laurent Prévotat, Leon-Bollotte L, Ali Bettaieb

Laboratoire d'Immunologie et Immunothérapie des Cancers (LIIC), EPHE, PSL Research University, 75014 Paris, France ; Université Bourgogne Franche-Comté, EA7269, 21000, Dijon, France.

E-mail : catherine.paul@u-bourgogne.fr

Résumé

Au cours de la progression tumorale s'établit un dialogue entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement tumoral. Les cellules cancéreuses vont modifier le microenvironnement, le rendant propice à leur croissance et en retour le microenvironnement favorise la migration et ainsi l'invasion tumorale. La voie des intégrines représente un mécanisme clé dans le processus de migration mais également de survie. La principale kinase impliquée dans ce mécanisme, la FAK (Focal Adhesion Kinase), a été impliquée dans de nombreux processus cellulaires dont ceux impliqués dans l'invasion tumorale (migration, survie). Dans cette étude, nous étudions le rôle du monoxyde d'azote (NO) dans la régulation de la FAK et son impact sur la mort cellulaire. Dans un premier temps, nous avons montré que le NO, produit par le glycéryl trinitrate (GTN) ou trinitrine, diminue l'expression de la chaîne Beta 1 des intégrines dans des cellules cancéreuses coliques humaines, suggérant que les voies de signalisation des intégrines pourraient être altérées. Nous avons alors étudié l'impact du NO sur la FAK et montré que le NO induit très rapidement des modifications post-traductionnelles de la FAK : tyrosine nitration, S-nitrosylation et déphosphorylation. Ces modifications sont alors suivies d'une dégradation caspase-dépendante de la FAK. Cependant, l'altération de la FAK ne semble pas impliquée dans la mort induite par le NO mais plutôt dans l'inhibition de la prolifération cellulaire puisque l'expression d'un dominant négatif de la FAK (FRNK) n'affecte pas l'apoptose induite par le GTN mais diminue la prolifération de ces cellules en affectant l'expression de plusieurs cyclines.

Nos résultats indiquent, pour la première fois, que le NO peut affecter la fonction de la FAK probablement par sa capacité à induire des modifications post-traductionnelles de cette kinase. Favoriser ces modifications pourrait être une nouvelle stratégie pour contrer l'invasion tumorale.

Design of new gold(I) complexes for therapeutic and diagnostic applications

Auteurs : Catherine Paul, Audrey Trommenschlager, Florian Chotard, Benoît Bertrand, Lucile Dondaine, Michel Picquet, Ali Bettaïeb, Pierre Le Gendre, Christine Goze et Ewen Bodio

Lucile Dondaine, Ali Bettaïeb, Catherine Paul :
Centre Georges Francois LECLERC
1, rue du Professeur Marion
21000 DIJON

Audrey Trommenschlager, Florian Chotard, Benoît Bertrand, Michel Picquet, Pierre Le Gendre, Christine Goze, Ewen Bodio :
ICMUB - UFR Sciences et techniques
9, avenue Alain Savary
21000 DIJON

E-mail : catherine.paul@u-bourgogne.fr

Résumé

Gold-based complexes have been investigated in medicine for the treatment of numerous disorders including cancer, HIV/AIDS, inflammation, parasitic and bacterial infections... Auranofin is a well-known benchmark of gold salts. It is employed in clinics to reduce inflammation phenomena in acute rheumatoid arthritis, even if its use is declining due to a controversial efficiency. Otherwise it recently entered in clinical trials for the treatments of some types of cancers. This duality is particularly interesting because some cancer therapies induce inflammation phenomena which are believed to cause side effects such as cardiotoxicity. Thus, being able to both treat cancer and prevent inflammation should lead to new better tolerated drugs.

Only few examples of such gold complexes - both at the oxidation states +I and +III - have been reported in the literature by Trávníček.(1) Our team took inspiration from this concept to design new gold(I)-bimetallic complexes. Moreover, our expertise in the conception of trackable therapeutic agents led us to integrate an imaging probe - a BODIPY - in the core of the complexes.(2) This feature allowed to give crucial information on the localization of the compounds in cells.

The synthesis of the innovative complexes, their photophysical characterization and their biological evaluation (antiproliferative and anti-inflammatory properties) will be discussed during the lecture. Especially, the very promising results concerning one of our compounds, which displays strong anti-proliferative properties, a higher anti-inflammatory activity than auranofin and which can be tracked in vitro at submicromolar range, will be presented.

REFERENCES

[1] Z. Trávníček, P. Štarha, J. Vančo, T. Šilha, J. Hošek, P. Suchý and G. Pražanová, J. Med. Chem., 2012, 55, 4568–4579.

[2] P.-E. Doulain, R. Décréau, C. Racœur, V. Goncalves, L. Dubrez, A. Bettaieb, P. Le Gendre, F. Denat, C. Paul, C. Goze and E. Bodio, Dalton Trans, 2015, 44, 4874–4883.

Dépistage du cancer du col de l'utérus en fonction du statut vaccinal contre les papillomavirus : données alsaciennes

Auteurs : PETRY S. ², DELARUE-FRIEDEL E. ¹, FENDER M. ¹, BALDAUF J.J ²

¹ Association Eve – 69 route du Rhin – 67400 ILLKIRCH

² Hôpital de Hautepierre – Gynécologie Obstétrique – 67098 STRASBOURG CEDEX

E-mail : solene.petry@hotmail.fr

Résumé

Objectif : Réaliser une première analyse du comportement de dépistage des jeunes femmes alsaciennes vaccinées par Gardasil® ou Cervarix®, en étudiant leur participation au dépistage et sa qualité.

Méthodes : Notre population concerne les femmes nées entre 1990 et 1986 (âgées de 26 à 30 ans au 1/1/2016), résidant en Alsace et bénéficiant d'une assurance maladie, soit la 1^{ère} tranche d'âge quinquennale du programme EVE de dépistage du cancer du col. Au sein de cette population, un échantillon aléatoire de 50 % a reçu un courrier avec enveloppe T, s'enquérant d'une éventuelle vaccination contre les papillomavirus. La pratique du dépistage est connue par les données d'EVE.

Résultats : Le taux de réponse au courrier est de 7,2% (2173 réponses sur 30 020 envois). Les patientes vaccinées représentent 29,4% contre 69,5% de non vaccinées (1,5% de statut inconnu). Les deux principales raisons de non vaccination indiquées par les jeunes femmes sont, la non proposition du vaccin (20,4%) et un âge trop avancé au moment de la suggestion (11,0%). Après appariement, il n'apparaît pas de différence significative entre la proportion de femmes dépistées chez les vaccinées versus non-vaccinées (77,5% versus 83%, $p=,052$). Les vaccinées étaient mieux dépistées (moins de sur-dépistage, $p < 0,05$). L'âge du premier frottis n'était pas différent entre les deux groupes ($p > 0,05$). Enfin les non-vaccinées bénéficiaient plus, au moment de l'enquête, de la CMUc ($p < 0,05$).

Conclusion : Le fait d'être vaccinée n'influence pas la participation au dépistage, mais les patientes vaccinées suivent mieux les recommandations sur le rythme des frottis que les femmes non vaccinées, qui ont une tendance au sur-dépistage. Une étude sur une cohorte plus jeune, où toutes les femmes auront pu être vaccinées après 2009 et dans la cible, méritera d'être réalisée. En effet, l'association EVE disposera alors pour l'ensemble de la cohorte, pour l'ensemble de la cohorte de toutes les données du dépistage et de la vaccination.

Identification of HSP110 as a potential therapeutic target in Activated B Cell – Diffuse Large B Cell Lymphoma (ABC-DLBCL).

Auteurs : Boudesco C.^{1,2}, Causse S.¹², Hammam A.^{1,2}, Martin L.⁴, Fest T.⁵, Verhoeeyen E.⁶, Garrido C.^{1,2,3} and Jegou G.^{1,2}

¹ INSERM, LNC UMR866, Equipe Labellisée « Ligue Nationale Contre le Cancer » F-21000 Dijon, France

² Univ. Bourgogne Franche-Comté, LNC UMR866, F-21000 Dijon, France

³CGFL, Centre de lutte contre le cancer GF Leclerc, Dijon, France

⁴ Service pathologie du Plateau de Biologie du CHU Dijon , 21000 Dijon, France

⁵ Pôle Biologie and INSERM, Unité Mixte de Recherche U917, Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Rennes, France; Université Rennes 1, Unité Mixte de Recherche U917, Rennes, France; Etablissement Français du Sang Bretagne, 35000 Rennes, France;

⁶ CIRI, EVIR Team, INSERM U1111, CNRS UMR 5308, Université de Lyon-1, ENS de Lyon, Lyon, France. INSERM U1065, C3M, Equipe "Contrôle Métabolique des Morts Cellulaires," Nice, France.

E-mail : christophe.boudesco@hotmail.fr

Résumé

Rational: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive lymphoproliferative disorder of B lymphocyte accounting for 30 % of adult Non Hodgkin Lymphoma (NHL). Among DLBCL, Activated B Cell – DLBCL (ABC-DLBCL) is the most aggressive form and has a poor prognosis. Heat-shock proteins (HSPs) are molecular chaperons highly expressed in cancer cells where they contribute to apoptosis and chemotherapy resistances. Therefore, HSPs are envisioned as therapeutical targets in many cancers. Among HSPs, HSP110 has been recently identified as a pro-survival factor in the form of DLBCL with a more favorable prognosis (GC-DLBCL), though stabilization of the GC-DLBCL-specific oncogene Bcl-6. Here we explored if HSP110 could also be involved in the most aggressive form of DLBCL and be a therapeutic target. **Results:** we have identified HSP110 as a potential therapeutic target in ABC-DLBCL. Indeed, IHC staining of ABC-DLBCL tumor section and transcriptional analysis of ABC-DLBCL patient samples highlighted a high expression of HSP110 compare to normal reactive lymph nodes. Furthermore, shRNA silencing of HSP110 decreases the survival of several ABC-DLBCL cell lines, and downregulates the expression of pro-survival factors (such as Bcl2 / Bcl-XL). SiRNA silencing of HSP110 abrogates the activity of the NF-κB signaling pathway, which is the major oncogenic pathway in ABC-DLBCL cell lines. In the same way, transient over-expression of HSP110 in DLBCL and non-DLBCL cell lines induced NF-κB signaling, indicating a tight interplay between HSP110 and NF-κB pathway. Using immune-precipitation and a Duolink assay, we identified *in vitro* and *in cellulo* an interaction between HSP110 and Myd88, a critical protein of the NFκB pathway which is mutated in many ABC-DLBC patients and cell lines and that is responsible for lymphoma aggressivity. We are now looking for the exact mechanism linking HSP110 and Myd88 in this lymphoma, in order to propose HSP110 as potential target in DLBCL treatment.

IMMUNOGENIC CELL DEATH INDUCERS TRIGGER PD-L1 DEPENDENT ADAPTIVE IMMUNE RESISTANCE TO CANCER

Auteurs : Magalie Dosset, Thaiz Rivera Vargas, Anais Lagrange, Romain Boidot, Frédérique Végran, Aurélie Roussey, Bernhard Ryffel, Olivier Adotévi, Christophe Borg, François Martin, François Ghiringhelli, Lionel Apetoh.

U1098 INSERM/UBFC, Besançon, France
U866 INSERM/UBFC, Dijon, France
U7355 CNRS, Orléans, France

E-mail : magaliedosset@gmail.com

Résumé

Chemotherapies remain the first-line therapy to treat advanced cancers (Weeks J.C. et al., *N Engl J Med.*, 2012). But even if some chemotherapies were recently described to have additional immunomodulatory effects beyond direct tumor cell killing (Galluzzi, *Cancer Cell*, 2015), their antitumor efficacy is only transient and not curative. The reasons accounting for tumor-resistance to immunogenic chemotherapies are still very elusive.

In this study, we used different models of tumor-bearing mice to delineate a detailed cellular and molecular mechanism explaining why the antitumor effect of immunogenic chemotherapies is limited, and provided a way to avoid this tumor-resistance to the treatment.

By studying the FOLFOX chemotherapy in different model of colorectal tumor-bearing mice, we found that its transient antitumor effect is accompanied with a strong tumor expression of the programmed cell death ligand-1 (PD-L1) and a massive infiltration of tumors by functional PD-1+ CD8 T lymphocytes. An extensive study with other drugs demonstrated that the induction of PD-L1 positively correlates with the ability of chemotherapies to drive immunogenic tumor cell death and activate the immune system. We demonstrated that IFN-g secreted by CD8 T cells following immunogenic chemotherapy triggers a progressive induction of PD-L1 on tumor cells, which finally leads to the dysfunction of tumor-infiltrating PD1+ CD8 T cells and compromises their ability to eradicate tumors. Prevention of CD8 T cell exhaustion by disruption of PD1/PD-L1 signaling in association with immunogenic (but not non-immunogenic) chemotherapies results in complete long-lasting tumor cure.

These data define tumor PD-L1 expression as an adaptive immune resistance mechanism induced in response to immunogenic chemotherapy treatment. In this regard, we believe that combining immunogenic chemotherapies with checkpoint inhibitor blockade like the recently FDA-approved anti-PD1 antibodies (Chen L. et Han X., *J Clin Invest.*, 2015) may drastically improve the clinical benefit and survival for different cancers.

Rôle central du monoxyde d'azote (NO) dans le mécanisme de mort cellulaire immunogène (ICD)

Auteurs : Cindy Racœur, Lucile Dondaine, Nadhir Yousfi, Ali Bettaieb et Catherine Paul

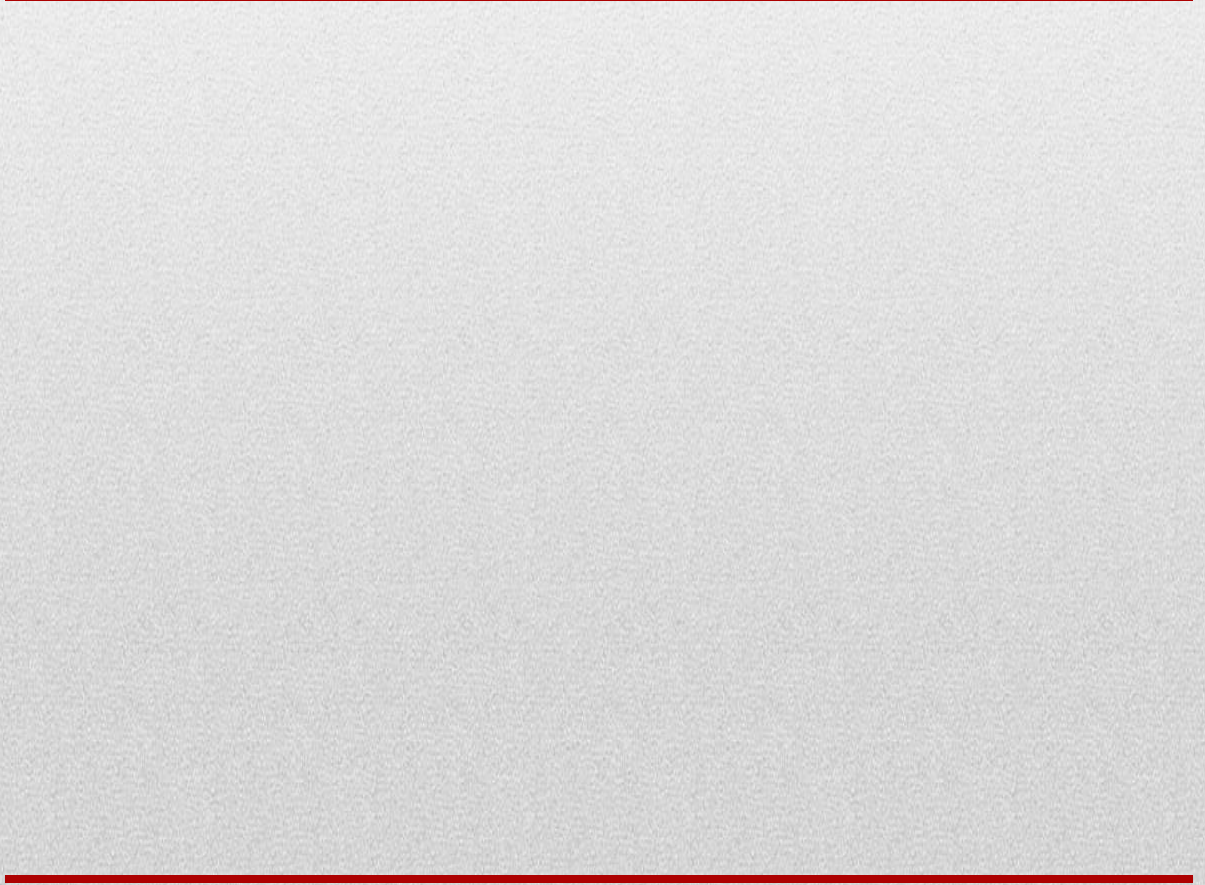
Laboratoire d'Immunologie et Immunothérapie des Cancers (LIIC), EPHE, PSL Research University, 75014 Paris, France ; Université Bourgogne Franche-Comté, EA7269, 21000, Dijon, France.

E-mail : cindy.racoeur@u-bourgogne.fr

Résumé

Il est maintenant bien établi que certaines chimiothérapies peuvent, en plus de leur capacité cytotoxique, induire un mécanisme de mort cellulaire immunogène (ICD) caractérisée entre autre par l'externalisation de la calréticuline (CRT). Cette ICD joue un rôle important dans l'efficacité des thérapies conventionnelles, voir également celles ciblant les points de contrôle immunitaire. Malgré de nombreuses publications portant sur l'externalisation de la CRT, le mécanisme exact n'est à ce jour pas totalement décrit. Dans cette étude nous mettons en évidence le rôle primordial du monoxyde d'azote (NO) dans le mécanisme d'externalisation de la calréticuline. En effet, un donneur de NO, le GTN, à la capacité de potentialiser l'effet anti-tumoral de chimiothérapies conventionnelles telles que le FOX (oxaliplatine et 5-Fluorouracile) dans un modèle syngénique de tumeurs d'origine colique. Cet effet est totalement absent dans des modèles de souris immunodéficientes, impliquant ainsi le système immunitaire. Nous avons recherché si l'effet sensibilisateur du GTN pouvait passer par l'induction de l'ICD et avons alors montré que la proportion de cellules présentant de la calréticuline membranaire est fortement augmentée en présence de GTN + FOX, un phénomène complètement inhibé en présence d'un agent chélatant le NO (c-PTIO). Le rôle du monoxyde d'azote (NO) et des modifications post-traductionnelles qu'il génère (S-nitrosylation et Tyr-nitration) sur la calréticuline mais également sur les protéines clés dans les mécanismes d'externalisation de cette protéine ont été recherchés.

Notes



Nos partenaires



région **BOURGOGNE**
FRANCHE-COMTÉ



Comités : Ardennes, Bas-Rhin, Côte-d'Or, Doubs, Doubs-Montbéliard, Haute-Marne, Haut-Rhin, Haute-Saône, Jura, Marne, Meurthe-et-Moselle, Meuse, Moselle, Nièvre, Saône-et-Loire, Territoire-de-Belfort, Yonne, Vosges

MATWIN
MATURATION & ACCELERATING
TRANSLATION **WITH INDUSTRY**

