

11^{ème} Forum



**15 et 16 novembre
2018**

REIMS

Le Cancéropôle Est mobilise chercheurs et cliniciens des CHU, Centres de Lutte contre le Cancer, Universités et organismes de recherche des deux grandes Régions (Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté).

Sa mission consiste à développer et consolider une recherche compétitive et innovante sur le cancer et à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé aux progrès et défis de cette recherche. Son activité repose sur deux piliers : le **Plan Cancer** piloté par l'Institut National du Cancer (INCa) et la **mobilisation des institutions et collectivités territoriales de l'interrégion Est**.

Le Cancéropôle Est engage la mobilisation des acteurs : référents régionaux, membres du Comité des Cliniciens, porteurs de projets émergents, acteurs des plateformes... et des deux grandes Régions, reconnu au niveau national. De même nous sommes tous engagés à promouvoir et soutenir nos équipes ouvertes à des collaborations interrégionales, nationales et transfrontalières. Nous nous y appliquerons au cours de la onzième édition de notre Forum qui aura lieu à Reims les **15 et 16 novembre 2018**.

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. Nous vous y attendons nombreux!

Bienvenus à cette 11^{ème} édition du Forum du CGE,

Pierre Oudet, Directeur Scientifique

Florence Schaffner, Directrice Scientifique Adjointe

GRAND EST

Christine CLAVEL, CHU Reims, Hôpital de la Maison Blanche, Laboratoire de Biopathologie-site Maison Blanche, INSERM UMRS 903, REIMS

Thierry CONROY, Institut de Cancérologie de Lorraine, NANCY

Gabriel MALOUF, IGBMC, STRASBOURG

Jean-Louis MERLIN Institut de Cancérologie de Lorraine, service de Biopathologie, NANCY

Yacine MERROUCHE, Institut Jean Godinot, REIMS

Daniel METZGER, IGBMC, STRASBOURG

Xavier PIVOT, Centre Paul Strauss, STRASBOURG

Elisabeth QUOIX, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ; Service de Pneumologie ; Nouvel Hôpital Civil, STRASBOURG

BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE

Christophe BORG, Service d'Oncologie Médicale du CHU, UMR 1098 INSERM-UFC-EFS Bourgogne Franche-Comté, BESANCON

Charles COUTANT, Centre Georges-François Leclerc, DIJON

Catherine LEJEUNE, UFR des Sciences de Santé; *Inserm 1231« EPIDÉMIOLOGIE ET RECHERCHE CLINIQUE EN ONCOLOGIE DIGESTIVE »*; *Inserm Centre d'investigation Clinique (CIC) 1432 Module Epidémiologie Clinique (EC)* - DIJON

Jean-Luc PRETET, EA 3181 Carcinogenèse Epithéliale, Université de Franche-Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire , CHU Jean Minjot, BESANCON

Didier TRUCHOT, Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon

Coordination CGE

Pierre OUDET

Florence SCHAFFNER

Emmanuelle FAIVRE

Rachel GROUBET

Directeur Scientifique

Directrice Scientifique Adjointe

Chargée de mission

Chargée de mission

Sommaire

Programme du 11^{ème} Forum	4
<i>15 novembre</i>	4
<i>16 novembre</i>	7
Résumés des interventions et des communications orales	11
Cellules tumorales et interactions, microenvironnement	12
Valorisation de la recherche (retour d'expériences)	19
Recherche clinique - Epidémiologie – SHS	23
Conférences clôture	28
Intégration de données et Analyse d'image	30
Plateformes de l'interrégion	35
Infections Virales et Cancer	38
Immunologie et Cancer	45
Recherche translationnelle et drug design	48
Résumés des posters	53
Epidémiologie, SHS, Qualité de vie	54
Cancers digestifs – pancréas	59
Imagerie, Métabolomique - Nouveaux Marqueurs	62
Nouveaux marqueurs	
Immunologie et Cancer	65
Autres	67

09h30 10h00 **Accueil des participants**

10h00 10h30 **Mot de bienvenue**

10h30 12h00 **Cellules tumorales et interactions, microenvironnement**
Modérateur: Stéphane DEDIEU, Reims

10h30 11h00

Christine GILLES, Université de Liège, Liège, Belgique

Transitions Epithélio-Mésenchymateuses (TEM), coagulation et Cellules Tumorales Circulantes (CTC).

Communications orales sélectionnées après appel à communication

11h00 11h10

Marine BECK, INSERM UMR_S 1113, Strasbourg

L'implication de la Cadhérine atypique Mucdhl dans la tumorigenèse colique

11h10 11h20

Jordan DA SILVA, Inserm UMR-S 1250, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims

Contrôle de l'activité du récepteur HER2 par FHIT dans les cellules tumorales pulmonaires.

11h20 11h30

Elisabeth SILVA, University of Strasbourg, Laboratory of Bioimaging and Pathologies – UMR CNRS 7021, Illkirch

Endocytosis contributes to the response of glioblastoma cells to treatment targeting EGFR.

11h30 11h40

Jan PILCH, Institute of Clinical Hemostaseology and Transfusion Medicine, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany

$\beta 3$ integrin promotes glioblastoma stem cell infiltration in 3D.

11h40 11h50

Hamid MORJANI, BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpecT, EA7506), University of Reims, Faculty of Pharmacy, Reims

Type I collagen aging increases EGFR expression and phosphorylation and induces resistance of lung carcinoma cells to erlotinib in 3D microenvironment

11h50 12h00

Le Cao-Cuong, CNRS Unité Mixte de Recherche 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, Reims

Role of LRP-1 in colon cancer cell proliferation in 3D culture systems

12h00 13h30 **Cocktail déjeunatoire et session de posters**

13h30 15h30 **Valorisation de la recherche (retour d'expériences)**

Modérateurs :

Jérôme MAJOIE, Bruxelles

Nicolas CLUCHAGUE, Reims

Sophie GANGLOFF, Reims

13h30 13h40

Sasha KONIEV, Syndivia - Strasbourg

Taming random conjugation: a general approach for equimolar linkage of proteins and payloads

13h40 13h50

Albin JEANNE, SATT - Nord - Reims

Peptide TAX2: une approche thérapeutique innovante aux effets angiostatiques et immunostimulateurs.

13h50 14h00

Jessica GOBBO, CGFL - Dijon

Prédiction de la réponse aux traitements anti-cancéreux par biopsie liquide.

14h00 14h10

Jessica MATTA, ODIMMA – Strasbourg

Odinma: A new generation of Active Personalized Cancer Immunotherapy,

14h10 14h20

Nicolas CLUCHAGUE, Expert thématique Biologie Santé

Présentation SATT Nord et outils

14h20 14h30

Jérôme MAJOIE, directeur

Présentation Fondation Fournier - Majoie, Bruxelles,

14h30 14h40

Sophie GANGLOFF, Directrice

Présentation Cap-Santé, Université Reims

14h45

16h00

Recherche clinique - Epidémiologie – SHS

Modérateur : Yacine MERROUCHE, Reims

Communications orales sélectionnées après appel à communication

14h45 15h05

Alice HERVIEU, CGFL - Dijon

Fluorouracil and bevacizumab plus anakinra for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (IRAFU): a single-arm phase 2 study

15h05 15h15

Aurélie BERTAUT, CGFL, Dijon

Does mammogram attendance influence participation in cervical and colorectal cancer screening? A prospective study among 1856 French women

15h15 15h25

Ariane MAMGUEM KAMGA, Unité de recherche en épidémiologie et qualité de vie, CGFL, Dijon

Long term gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: health related quality of life and living conditions.

15h25 15h35

DEBREUVE Adeline , Registre des Cancers de la Thyroïde de la Marne et des Ardennes, Reims

Cancers de la thyroïde en Champagne-Ardenne : 40 ans de surveillance épidémiologique.

15h35 15h55

Anthony CLAIN, Laboratoire Psy-DREPI (EA-458) Psychologie, Dynamiques Relationnelles Et Processus Identitaires, Dijon

Logiques de choix des médecins sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer : analyse qualitative du contenu des discours, résultats partiels de l'étude EOLE

16h00

16h45

Pause-café et session de posters

16h45 17h15

Stéphane DEDIEU, Université Reims Champagne-Ardenne, Reims

The endocytic receptor LRP-1 as a versatile integrator of extracellular signals from tumor microenvironment

17h30 18H15

Gérard LIGER-BELAIR, Equipe Effervescence, Champagne et Applications, GSMA, UMR CNRS 7331, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims

Champagne ! La valse des bulles

18h30

Départ depuis le Centre des Congrès pour le repas de gala
(uniquement sur inscription et chèque de caution)

08h30

09h30

Intégration de données et Analyse d'image

Modérateurs :

**Renaud SEIGNEURIC, Dijon
Olivier PIOT, Reims**

08h30

09h00

Renaud SEIGNEURIC, Cancer and adaptive immune response (CADIR) team / CGFL, UMR INSERM 1231 Lipids, Nutrition, Cancer, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Burgundy / Franche-Comté, Dijon

Triple Negative Breast Cancer: towards a more integrated approach

Communications orales sélectionnées après appel à communication

09h00

09h10

CHAUSSY Yann, Service de Chirurgie Pédiatrique, CHU, Besançon

ASKID: Automatic Segmentation using artificial intelligence of KIDney tumours in children

09h10

09h20

Philippe MEYER, Centre Paul Strauss, Strasbourg

Apprentissage profond en radiothérapie : détection et segmentation automatique de métastases cérébrales sur IRM multimodales par réseaux de neurones convolutionnels

09h20

09h30

Warda BOUTEGRABET, INSERM U1113, Interface de Recherche Fondamentale et Appliquée en Cancérologie (IRFAC), Strasbourg, 2EA7506, BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpect), Reims

Optimisation de l'histologie spectrale appliquée à des images spectrales infrarouges de coupes de cancer colique humain.

09h30

10h00

Plateformes de l'interrégion

Communications orales sélectionnées après appel à communication

09h30

09h40

Céline MIRJOLET, CGFL, Dijon

Plateforme préclinique de radiothérapie 3D guidée par l'image

09h40

09h50

Olivier PIOT, Plate-forme d'Imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT), Université de Reims Champagne Ardenne, Reims

Microspectroscopie et imagerie vibrationnelles : des outils photoniques d'intérêt en biologie et dans le domaine biomédical

09h50

10h00

Anne MAGLOTT-ROTH, IGBMC, Illkirch

The high throughput cell-based screening facility of IGBMC

10h15

10h45

Pause-café et session de posters

10h45

12h05

Infections virales et Cancer

Modérateurs :

Christine CLAVEL, Reims

Jean-Luc PRETET, Besançon

10h45

11h15

Emmanuelle JEANNOT - Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique Institut Curie – Paris

Détection plasmatique d'ADN d'HPV par droplet digital PCR (ddPCR) chez les patients atteints d'une tumeur liée à HPV

Communications orales sélectionnées après appel à communication

11h15

11h25

MASSON Murielle, CNRS/Université de Strasbourg, UMR 7242, ESBS - Strasbourg
Oncoprotéines HPV E6 et E7: cibles et voies de signalisation moléculaire

11h25

11h35

PAGET-BAILLY Philippe, 1 EA3181, LabEx LipSTIC ANR-11-LABX-0021, UFR SMP, Besançon
*Comparative RNA-sequencing reveals that HPV16 E6*1, an E6-truncated isoform, modulates whole gene expression Independently of E6*

11h35

11h45

LONY Christelle, Université de Strasbourg, Inserm, UMR_S1113, Strasbourg
Le rôle de Δ NP63 α dans les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus humains

11h45

11h55

BRETAGNE Charles-Henri - Service d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Besançon

Prévalence et distribution des génotypes d'HPV dans les frottis cervico-utérins de jeunes femmes sexuellement actives vaccinées contre HPV : à propos d'une cohorte régionale

11h55

12h05

Roca Suarez Armando Andres - Inserm, U1110, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Strasbourg

Candidate tumor suppressor PTPRD regulates signaling pathways relevant to HCV infection and hepatocellular carcinoma in vivo

12h15

12h30

Dr Ouzna MORSLI, Directrice médicale Oncologie, MSD.

Actualité MSD en Oncologie

12h30

14h00

Cocktail déjeunatoire et session de posters

14h00 14h30 Immunologie et Cancer

Modérateur : Catherine PAUL, Dijon

Communications orales sélectionnées après appel à communication

14h00 14h10

Isis BENOIT-LIZON, INSERM U1231, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon
STING activation cell-intrinsically modulates CD4 T cell differentiation and enhances the antitumor activity of Th1 and Th9 cells

14h10 14h20

Nesrine MABROUK, Laboratoire Immunologie et immunothérapie des cancers (LIIC), EA7269 uB-EPHE, UFR des Sciences de Santé, Dijon

Immune and mutational landscape in triple negative breast cancer and its evolution during neoadjuvant chemotherapy associated or not with GTN and anti-PD-1

14h20 14h30

Déborah NEYRINCK-LEGLANTIER, INSERM UMR-S 1250, URCA, Reims
ZO-1 : un rôle pro-inflammatoire dans les cancers pulmonaires

14h30 15h00 Recherche translationnelle et drug design

Modérateur : Daniel METZGER, IGBMC, Illkirch

Communications orales sélectionnées après appel à communication

14h30 14h40

Claire MULLER, Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy
A new derivative of troglitazone affects energy metabolism of triple negative breast cancer cells: potential interest for anticancer treatment

14h40 14h50

Bertrand BRASSART, UMR CNRS/URCA 7369 MEDyC, Université de Reims Champagne Ardenne, UFR Médecine, Reims

Structural characterization and in vivo pro-tumor properties of a highly conserved matrikine

14h50 15h00

Gilles LAVERNY, GBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Université de Strasbourg, Illkirch

Evaluation pré-clinique du potentiel thérapeutique d'un analogue de la vitamine D à large fenêtre thérapeutique pour le traitement du cancer de la prostate

Conférence de clôture

15h00

15h30

Simone PELLEGRINO, IGBMC, Illkirch

The ribosome: a platform for the development of new anti-cancer drugs?

15h30

15h45

**Remise Prix de la meilleure communication orale et
meilleur Poster**

Sessions Plénières

Cellules tumorales et interactions, microenvironnement

Conférence d'ouverture

Transitions Epithélio-Mésenchymateuses (TEM), coagulation et Cellules Tumorales Circulantes (CTC)

Auteur : GILLES Christine

Senior Research Associate F.R.S-FNRS; Laboratory of Developmental and Tumor Biology; GIGA-Cancer; University of Liège; CHU, Sart-Tilman, B23; 4000 Liège ; Belgium

E-mail : cgilles@ulg.ac.be

Résumé

Les processus de Transition Epithélio-Mésenchymateuse (TEM) procurent aux cellules tumorales des propriétés invasives et métastatiques importantes. En accord avec ces observations, les processus de TEM sont largement impliqués dans la biologie des cellules tumorales circulantes (CTCs) et les CTCs exprimant des marqueurs de TEM (CTC-TEM+) sont aujourd'hui considérées comme une sous-population de cellules potentiellement initiatrices de métastases (MIC : « metastasis initiating cells»). Les mécanismes moléculaires précis qui confèrent aux CTC-TEM+ une compétence métastatique élevée sont néanmoins peu connus. Des données récentes de notre laboratoire ont identifié le Facteur Tissulaire (FT, un activateur cellulaire de la coagulation) comme étant induit par les processus de TEM. Cette surexpression de FT confère aux cellules tumorales TEM+ des propriétés coagulantes et une capacité accrue à accomplir les premières étapes de la colonisation métastatique.

Nos derniers travaux concernant les mécanismes moléculaires de régulation du FT par les processus de TEM seront plus spécifiquement présentés.

L'implication de la Cadhérine atypique Mucdhl dans la tumorigenèse colique

Auteurs : BECK Marine¹, BARANGER Mathilde ¹, MOUFOK-SADOUN Ahlam ¹, MELLITZER Georg ¹, MARTIN Elisabeth ¹, DE REYNIES Aurélien ², FREUND Jean-Noël ¹, GROSS Isabelle ¹

(1) INSERM UMR_S 1113, Université de Strasbourg, 3 Avenue de Molière 67200 Strasbourg, France

(2) Programme « Carte d'Identité des Tumeurs », Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France

E-mail : marine1.beck@gmail.com

Résumé

Introduction : Les cancers colorectaux représentent un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de leur gravité. La recherche de cibles transcriptionnelles du suppresseur de tumeurs coliques Cdx2 a permis d'identifier Mucdhl, une Cadhérine atypique, dont la fonction et le mode d'action sont encore peu connus à ce jour. Toutefois, Mucdhl possède des caractéristiques originales et semble jouer un rôle important dans l'homéostasie intestinale.

Objectif : Il s'agit de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité anti-tumorale de Mucdhl dans les cancers colorectaux.

Matériel et Méthodes : L'implication de Mucdhl a été analysée grâce à des échantillons de tumeurs du côlon de patients (n=566) et d'un modèle murin de tumorigenèse intestinale (souris Apc Δ 14/+). Le mode d'action a été étudié dans des lignées cellulaires à l'aide d'une série de protéines tronquées et de gènes rapporteurs.

Résultats : L'expression de Mucdhl est réduite dans la majorité des tumeurs du côlon et plus particulièrement dans celles de mauvais pronostic. En outre, une faible expression de Mucdhl est associée à une survie réduite des patients. Chez la souris, l'absence de Mucdhl amplifie la tumorigenèse colique. D'un point de vue moléculaire, Mucdhl inhibe l'activité transcriptionnelle de la β -caténine oncogénique par liaison d'un sous-domaine de la région intracellulaire à la β -caténine, mais également par un mécanisme original impliquant la partie extracellulaire.

Conclusion : Mucdhl agit comme un suppresseur de tumeurs dans le côlon selon un mode d'action original et complexe en inhibant l'activité transcriptionnelle de la β -caténine de différentes manières : via son domaine intracellulaire et son domaine extracellulaire.

Contrôle de l'activité du récepteur HER2 par FHIT dans les cellules tumorales pulmonaires

Auteur s : J. DA SILVA (1), A. JOUIDA(1), A. BONNOMET(1,2), P. BIREMBAUT(1,3), V. DALSTEIN(1,3), M. POLETTE(1,3), B. NAWROCKI-RABY(1)

(1)Inserm UMR-S 1250, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France.

(2)Plateforme d'imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT, URCA), Reims, France.

(3)Laboratoire de Biopathologie, CHU Reims, Reims, France.

E-mail : jordan.da-silva@etudiant.univ-reims.fr

Résumé

FHIT (fragile histidine triad) est fréquemment inactivé dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Nous avons précédemment montré que FHIT contrôle l'invasion des cellules tumorales pulmonaires en régulant certains gènes associés à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) via l'inhibition d'une voie orchestrée par l'EGFR. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux relations entre FHIT et un autre membre de la famille de l'EGFR, HER2, durant la progression tumorale pulmonaire.

Une analyse rétrospective par western blot et immunohistochimie réalisée sur une cohorte de patients atteints de CBNPC a permis de mettre en évidence une corrélation inverse entre l'expression de FHIT et l'activation du récepteur HER2. Cette corrélation a également été démontrée in vitro dans un panel de lignées tumorales pulmonaires. Par ailleurs, des transfections transitoires par siRNA ou stables par la technologie CRISPR/cas9 ont permis de montrer que l'inhibition d'expression de FHIT entraîne l'activation d'HER2. De plus, les conséquences de cette régulation sur les propriétés prolifératives et invasives des cellules ont été analysées par des test MTT, des modèles d'invasion in vitro (chambre de Boyden et modèle 3D de sphéroïdes en gel de collagène) et le modèle in vivo de xénogreffe tumorale. L'utilisation de l'Irbinitinib, un inhibiteur d'HER2, a permis de montrer que la diminution d'expression de FHIT augmente les capacités prolifératives et invasives in vitro des cellules tumorales et la croissance tumorale in vivo de manière HER2-dépendante.

Ces résultats montrent que FHIT régule l'activité du récepteur HER2 dans les cellules tumorales pulmonaires et qu'un inhibiteur spécifique d'HER2 limite l'agressivité des cellules tumorales inactivées pour FHIT. Cette étude suggère qu'une nouvelle sous-classe de patients atteints de CBNPC pourrait être éligible à une thérapie anti-HER2.

Endocytosis contributes to the response of glioblastoma cells to treatment targeting EGFR.

Auteurs : E. SILVA¹, M-C. Mercier¹, L Choulier¹, S Martin¹, C. Schneider², E. Lelong-Rebel¹, F. Noulet, J. Thevenard-Devy², N. Etienne-Seloum¹, V. Bruban¹, S. Dedieu², M. Dontenwill¹, M. Lehmann¹

1-University of Strasbourg, Laboratory of Bioimaging and Pathologies – UMR CNRS 7021, Illkirch, France

2-University of Reims, MEDYc- UMR CNRS 7369, Reims, France

E-mail : eslisasilva@gmail.com

Résumé

Introduction

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) is as a major therapeutic target in glioblastoma (GBM). Its overexpression drives GBM cell invasion and tumor progression. However, clinical trials were disappointing, and we are still missing a molecular basis to explain these poor results. Our goal is to evaluate the role of EGFR endocytic trafficking in resistance to targeted therapy.

Methods

We used established GBM cell lines, EGFR was inhibited by clinically approved tyrosine kinase inhibitors (TKI). Known regulators of endocytosis were pharmacologically inhibited or downregulated by siRNA-mediated silencing. EGFR endocytosis was studied by confocal microscopy after immunolabelling or using EGF-Alexa 488 uptake. Cell sensitivity to gefitinib was assessed by cell evasion assays from 3D spheroids.

Results

Using confocal microscopy, we found that upon gefitinib treatment, EGFR was massively relocalized in early endosomes identified by Rab5 or EEA1 (early endosome antigen 1). Studies done in the presence and absence of serum demonstrated that gefitinib-mediated endocytosis was ligand-independent. Similar observations were made on various cell lines and with other TKIs, suggesting a general mechanism of TKI-mediated, ligand-independent and tyrosine kinase-independent internalization of EGFR in GBM cells.

Inhibiting known regulators of endocytic trafficking; dynamin-2, Rab5, and LRP1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) decreased gefitinib-mediated EGFR endocytosis as measured by EGF-Alexa 488 uptake and increased cell resistance to gefitinib in cell evasion assay.

Discussion

We showed that in glioma cells, TKI elicited a non-canonical endocytosis of EGFR that may play an important function in cell response to TKI. We speculate that in GBM, any mechanism able to dysregulate EGFR trafficking may thus have a strong impact on the efficiency of EGFR targeting therapies.

β3 integrin promotes glioblastoma stem cell infiltration in 3D

Auteurs : Lynn M. Knowles, Carolin Wolter, Steffi Urbschat, Ralf Ketter, Nicole Dürr, Alina Burkardt, Daniela Lessig, Hermann Eichler and Jan Pilch

Institute of Clinical Hemostaseology and Transfusion Medicine, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany
Department of Neurosurgery, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar, Germany

E-mail : Jan.Pilch@uks.eu

Résumé

Glioblastoma is a highly aggressive brain tumor characterized by diffuse growth and resistance to therapy. To better understand the diffusely infiltrating growth pattern of glioblastoma, we analyzed glioma cell adhesion in a panel of three glioblastoma cell lines. Featuring a spread and scattered phenotype, U87MG and U373MG glioblastoma cells efficiently attached to fibrinogen, fibronectin and collagen/laminin while the U343MG glioblastoma cell line, which resembled the cobble stone pattern of epithelial cell clusters, barely adhered to either of the ligands. The adhesive phenotype of the U87MG and U373MG cells correlated positively with integrin expression, lamellipodia formation and the capacity to form colonies in a clonogenic stem cell assay. Embedded in a 3-dimensional matrix of fibrin or clotted plasma U87MG and U373MG cells formed extensive invadopodia and grew at a rate that significantly outpaced the non-invasive U343MG cells. Notably, sprouting as well as nestin expression was more extensive in fibrin than in matrigel™ when U87MG and U373MG cells were cultured in neural stem cell media suggesting that fibrin can bestow stem cell properties on glioblastoma cells. Blocking adhesive interactions between glioblastoma cells and the extracellular matrix with integrin β3 siRNA completely abolished invadopodia formation and caused a sustained growth inhibition in fibrin as well as matrigel that was phenocopied by knocking down fibronectin. These findings are clinically relevant since freshly isolated tumor cells from patients with glioblastoma express more integrin β3 than primary tumor cells from patients with astrocytoma grade 2 or grade 3 and, at the same time, were significantly more proliferative in fibrin. Together, these data demonstrate an important role of integrin β3 for infiltration and growth of glioblastoma cells in a 3D environment. Moreover, they suggest a specific role of blood clotting for promoting tumorigenic functions in high grade glioma.

Type I collagen aging increases EGFR expression and phosphorylation and induces resistance of lung carcinoma cells to erlotinib in 3D microenvironment

Auteurs : Thomas Sarazin^{1,2}, Charles Saby¹, Laurence Van-Gulick¹, Guillaume Collin, Emilie Buache¹, [Hamid Morjani¹](#)

¹BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpecT, EA7506), University of Reims, Faculty of Pharmacy, Reims, France.

²MEDyC, CNRS UMR 7369, Université de Reims, Faculté des Sciences Exactes et Naturelles, Reims, France.

E-mail : hamid.morjani@univ-reims.fr

Résumé

Type I collagen is a major component of several tissues. Because of its long half-life, collagen undergoes post-translational changes during aging. These modifications are able to impact the structural organization of collagen. In the present work, we evaluated the impact of collagen aging on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) expression and phosphorylation, and the response of lung carcinoma to erlotinib-induced cytotoxicity and apoptosis. Cells were grown in a 3D matrix of type I collagen extracted from adult (10 weeks) and old (100 weeks) rat's tail tendons.

Old collagen induced 40% increase in EGFR expression and phosphorylation when compared to adult collagen in 3D matrix. However, no difference in protein expression was observed in 2D collagen coating. The IC₅₀ of erlotinib was increased in the presence of old collagen. This resistance was correlated with a lower sensitivity of cells to the apoptotic effects of erlotinib as demonstrated by a decrease in annexin V staining, caspases 3/7 activity and reactive oxygen species (ROS) generation.

These data suggest that collagen aging is able to confer to lung carcinoma resistance to the cytotoxic and apoptotic effects of therapies targeting EGFR kinase function. Moreover, our data underline the importance of the 3D culture model. Future investigations are needed to identify the collagen receptor and the signal transduction pathway involved in the differential expression and activation of EGFR.

Role of LRP-1 in colon cancer cell proliferation in 3D culture systems

Auteurs : Cao-Cuong Le^{1,2}, Amar Bennisroune¹, Stéphane Dedieu¹, Hamid Morjani², Aline Bennisroune¹

1. Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, Université de Reims Champagne-Ardenne, Unité de Formation et de Recherche Sciences Exactes et Naturelles, Reims, France.
2. Unité d'Accueil Bio-Spectroscopie Translationnelle (EA BioSpecT), Université de Reims Champagne-Ardenne, Faculté de Pharmacie, Reims, France.

E-mail : lecuongbi@gmail.com

Résumé

Low density lipoprotein receptor related protein-1 (LRP-1), ubiquitously expressed on the cell membrane of both normal stromal and malignant cells, is a large endocytic receptor mediating the clearance of various molecules from the extracellular matrix. Several studies have shown that LRP-1 plays crucial roles in tumorigenesis and tumor progression. Furthermore, LRP-1 also functions in signal transduction pathways and can interact with other cellular receptors. Previous studies have shown the involvement of DDRs (Discoïdin Domain Receptors), type I collagen receptors with tyrosine kinase activity, in the negative regulation of cell proliferation. The aim of this work is to study the possible interaction between LRP-1 and DDR1 in order to investigate whether this interaction modulates the proliferation of colorectal cancer (CRC) cells in 3D Type I collagen matrix. Inhibition of LRP-1 endocytosis function by its antagonist RAP or by LRP-1 blocking antibodies induced a significant decrease of LS174T and HT-29 cell proliferation in 3D matrix but not in 2D collagen coating. Analysis of cell cycle by flow cytometry in HT-29, a wild type cell line and in HT-29 in which DDR1 is overexpressed, showed that RAP treatment induced an accumulation of cells in G1 phase in the two cell lines with a strongest effect of RAP treatment in cells overexpressing DDR1. Using an antibody approach, we demonstrated that DDR1 levels were increased at the plasma membrane upon RAP treatment. Besides, endocytosis study showed a decrease of DDR1 internalization into cytoplasm upon LRP-1 inhibition suggesting that LRP-1 could be involved in the regulation of DDR1 endocytosis. All these results suggest that LRP-1 by mediating DDR1 endocytosis could play a role in cancer cell proliferation in 3D matrix.

Key words: *LRP-1, Cell proliferation, 3D Type I collagen matrix, colorectal cancer cells*

Valorisation de la recherche (retour d'expériences)

Taming random conjugation: a general approach for equimolar linkage of proteins and payloads.

Auteur : KONIEV Sasha, SYNDIVIA, Illkirch

E-mail : ok@syndivia.com

Résumé

Multiple conjugation sites are usually available on a biomolecule. Upon conjugation, they produce a mixture of species having different degree of conjugation (DoC). We report a general conjugation approach for achieving a defined DoC, which is virtually applicable to any biological macromolecule and payload. Applied to native antibodies, the method yields highly homogeneous antibody-drug conjugates, antibody-oligonucleotide conjugates as well as bispecific scaffolds.

Peptide TAX2: une approche thérapeutique innovante aux effets angiostatiques et immunostimulateurs.

Auteurs : Albin JEANNE (1,2), Magalie CHARLE (1,2), Camille BOULAGNON-ROMBI (2,3), Nicolas BELLOY (2), Laurent MARTINY (2) et Stéphane DEDIEU (2)

(1) SATT Nord, Lille (2) CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, Reims (3) CHU de Reims, Laboratoire central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Reims

E-mail : albin.jeanne@gmail.com

Résumé

Le récepteur CD47 joue un rôle clef dans les réponses angiogénique et immunitaire, en liant les protéines TSP-1 (thrombospondine-1) et SIRPα (Signal-Regulatory Protein alpha). Jusqu'à lors, l'interaction CD47/SIRPα était majoritairement ciblée afin de promouvoir la phagocytose des cellules cancéreuses. Cependant, d'importantes toxicités (anémie, thrombocytopénie) furent rencontrées en raison de l'expression ubiquitaire de CD47. En outre, la TSP-1 a récemment été identifiée comme inhibant la prolifération et l'activation des lymphocytes T, renforçant ainsi la pertinence d'un ciblage sélectif de l'axe TSP-1/CD47.

Des travaux antérieurs ont permis l'identification d'un cyclopeptide (TAX2) agissant comme antagoniste orthostérique de l'interaction CD47/TSP-1. En effet, un fragment (12 a.a.) du CD47 est capable de lier le domaine C-ter de la TSP-1, comme démontré par résonance plasmonique de surface, thermophorèse, ELISA et co-immunoprécipitation. TAX2 entre en compétition avec le CD47 pour interagir avec la TSP-1, promouvant des effets immunomodulateurs et anti-angiogéniques. Pour autant, il n'empêche ni le CD47 ni la TSP-1 d'interagir avec d'autres ligands. L'efficacité anticancéreuse de TAX2 a été démontrée dans divers modèles précliniques surexprimant la TSP-1 : 7 xénogreffes, 2 PDX orthotopiques et 4 greffes syngéniques (mélanome, neuroblastome, glioblastome, carcinomes pancréatique & ovarien). Tandis qu'il déstabilise le réseau vasculaire associé à la tumeur, TAX2 stimule également l'infiltration intra-tumorale de cellules T.

De par son mécanisme d'action original, l'approche TAX2 se distingue des inhibiteurs de check-point immunitaire « classiques » et s'affranchit des effets indésirables liés à une inhibition générale du CD47. Une nouvelle société de biotechnologie est actuellement en cours de création, visant à exploiter le potentiel de TAX2 et à accélérer son développement vers les essais cliniques.

Prédiction de la réponse aux traitements anti-cancéreux par biopsie liquide

Auteurs : Marine Cordonnier 1,2*, Gaetan Chanteloup1,2*, Carmen Garrido 1,2,3,4 and Jessica Gobbo 1,3.

1 INSERM1231, Laboratoire d'Excellence LipSTIC, Dijon, France. 2 University of Burgundy, Faculty of Medicine and Pharmacy, Dijon, France. 3 Georges-François Leclerc Centre, CGFL, Dijon, France. 4 Equipe Labellisée par la Ligue Nationale contre le Cancer. *Authors contributed equally to this work.

E-mail : jgobbo@cgfl.fr

Résumé

Centré sur la recherche et développement dédiés à la médecine personnalisée par biopsie liquide, nous développons un concept innovant de prédiction de la réponse aux traitements anti-cancéreux basé sur l'analyse des exosomes dérivés des tumeurs. Plus précisément, nous avons mis en évidence qu'une protéine de stress, HSP70, semble être un biomarqueur du cancer. À ce jour, une étude chez l'Homme est en cours au sein du Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc à Dijon. Les résultats préliminaires indiquent que les HSP70-exosomes permettraient de prédire la réponse individuelle des patients sous traitements anti-cancéreux. A terme, cet outil d'aide à la décision thérapeutique permettra d'améliorer la prise en charge globale des patients.

Odimma: A new generation of Active Personalized Cancer Immunotherapy.

Auteur : Jessica Matta: ODIMMA, Jean-Marc Limacher

Jessica Matta: ODIMMA, Parc des Innovations, Illkirch, France

Jean-Marc Limacher: Hopitaux Civils Louis Pasteur, Colmar, France; ODIMMA, Parc des Innovations, Illkirch, France

E-mail : jessica.matta@odimma.fr

Résumé

Odimma leverages recent advances in the field of immuno-oncology to fight cancer in patients with the most difficult-to-treat tumours. By harnessing the ability of the patient's own immune system to specifically recognise non-self-targets displayed by the tumour, also called neoantigens, Odimma is able to design potent new-generation personalised immunotherapies to effectively destroy tumour cells.

Our technology is based on the advent of next generation sequencing technology that provides in less than one week a comprehensive map of somatic mutations in individual tumours (the "mutanome"). The panoply of mutations within a tumour generates potent neoantigens that induce a specific immune response directed against the tumour of a given patient. Our unique approach rests on delivery of these neoantigens to each patient in a highly immunogenic context in order to induce and amplify the immune response against each individual tumour, while being well tolerated for the patient. Our powerful genetic immunisation platform integrates a viral adjuvant and an early immune checkpoint inhibitor (ICI) anti-CTLA-4. The first proofs of concept experiments have demonstrated in mouse the highly immunogenic character of the new generation formulation developed by Odimma compared to a common genetic immunisation platform.

The emergence of immunotherapy through ICIs provides real hope in terms of cures. However, even if these products are active, sometimes spectacularly, the effectiveness of treatment is observed in a proportion of patients ranging at best from 10% to 30%. Used in combination with already marketed immunotherapy products, the personalised treatment developed by Odimma is intended to double the efficacy of these products, allowing more patients to benefit from immunotherapies.

Our added value is to produce in a short time a tailored cancer immunotherapy product targeting the individual genetic characteristics of each tumour, with a favourable medical and economic profile.

Recherche clinique - Epidémiologie - SHS

Fluorouracil and bevacizumab plus anakinra for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (IRAFU): a single-arm phase 2 study

Auteurs : Nicolas Isambert a, Alice Hervieu a, Cedric Rébé b, Audrey Hennequin a, Christophe Borg c, Sylvie Zanetta a, Angélique Chevriaux b, Corentin Richard b, Valentin Derangère b, Emeric Limagne b, Julie Blanc d, Aurélie Bertaut d, François Ghiringhelli a,b,e,f

a Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France; b Platform of Transfer in Biological Oncology, Dijon, France; c University Hospital of Besançon and CIC-BT506, Besançon, France; d Unit of Methodology and Biostatistics, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France; e Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CADIR Team INSERM. CRI-1231, Dijon, France; f University of Burgundy and Franche-Comté, Dijon, France

E-mail : AHervieu@cgfl.fr

Résumé

In preclinical models, IL-1 β inhibition could enhance the efficacy of fluorouracil (5-FU). In this phase 2 study, we assessed the activity and safety of 5-FU plus bevacizumab and anakinra (an IL-1 β and α inhibitor) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to chemotherapy and anti-angiogenic therapy. Eligible patients had unresectable mCRC, were refractory or intolerant to fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, anti-VEGF therapy, and anti-EGFR therapy (for tumors with wild-type KRAS). Patients were treated with a simplified acid folinic plus 5-FU regimen and bevacizumab (5 mg/kg) both administered by intravenous infusion for 30 min every 2 weeks. Anakinra (100 mg) was injected subcutaneously once daily. The primary endpoint was the 2-month response rate determined upon Choi criteria.

Thirty two patients with metastatic colorectal cancer were enrolled. Five patients demonstrated response (Choi criteria) and 22 patients had stable disease as the best 2-month overall response. Median progression-free and overall survival were 5.4 (95% CI, 3.6–6.6) and 14.5 months (95% CI, 9–20.6) respectively. Twenty patients experienced grade 3 toxicity. No grade 4 or 5 toxicity related to therapy occurred. The most common grade 3 adverse events were neutropenia in 8 (25%) patients, digestive side effects in 7 (21.9%) patients and hypertension in 6 (18.75%) patients. No treatment-related deaths or serious adverse events were reported.

5-FU plus bevacizumab and anakinra has promising activity and a manageable safety profile, suggesting that this combination might become a potential treatment option for patients with refractory mCRC.

Does mammogram attendance influence participation in cervical and colorectal cancer screening? A prospective study among 1856 French women.

Auteurs : Aurélie Bertaut, Julien Coudert, Leila Bengrine, Vincent Dancourt, Serge Douvier

Coudert Julien, CGFL, Dijon ; Leila Bengrine, CGFL, Dijon ; Vincent Dancourt, ADECA21-58, Dijon ; Serge Douvier, CHU, Dijon

E-mail : aurelie_bertaut@hotmail.fr

Résumé

BACKGROUND:

We aimed to determine participation rates and factors associated with participation in colorectal (fecal occult blood test) and cervical cancer (Pap-smear) screening among a population of women participating in breast cancer screening.

METHODS:

From August to October 2015, a self-administered questionnaire was sent by post to 2 900 women aged 50-65, living in Côte-d'Or, France, and who were up to date with mammogram screening. Polytomic logistic regression was used to identify correlates of participation in both cervical and colorectal cancer screenings. Participation in all 3 screenings was chosen as the reference.

RESULTS:

Study participation rate was 66.3% (n = 1856). Besides being compliant with mammogram, respectively 78.3% and 56.6% of respondents were up to date for cervical and colorectal cancer screenings, while 46.2% were compliant with the 3 screenings. Consultation with a gynecologist in the past year was associated with higher chance of undergoing the 3 screenings or female cancer screenings ($p < 10^{-4}$), when consultation with a GP was associated with higher chance of undergoing the 3 screenings or organized cancer screenings ($p < 0.05$). Unemployment, obesity, age > 59 and yearly flu vaccine were associated with a lower involvement in cervical cancer screening. Women from high socio-economic classes were more likely to attend only female cancer screenings ($p = 0.009$). Finally, a low level of physical activity and tobacco use were associated with higher risk of no additional screening participation ($p < 10^{-3}$ and $p = 0.027$).

CONCLUSIONS:

Among women participating in breast screening, colorectal and cervical cancer screening rates could be improved. Including communication about these 2 cancer screenings in the mammogram invitation could be worth to explore.

Long term gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: health related quality of life and living conditions

Auteurs : Mamquem Kamga Ariane¹ , Agnès Dumas², Florence Joly³, Oumar Billa¹, Julien Simon¹, Marie-Laure Poillot¹, Ariane Darut-Jouve⁴, Charles Coutant⁵, Pierre Fumoleau⁶, Patrick Arveux¹, Tienhan Sandrine Dabakuyo-Yonli¹

1 Unité de recherche en épidémiologie et qualité de vie, Centre Georges-François Leclerc Cancer-UNICANCER, Dijon, France

2 Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Villejuif, France

3 Centre François Baclesse , Département d'oncologie médicale, INSERM 1086, Caen, France

4 Centre d'oncologie et de radiothérapie du parc, Dijon, France

5 Oncologie médicale, Centre Georges-François Leclerc Cancer-UNICANCER, Dijon, France

6 Institut Curie, Paris, France

E-mail : amamquem@cgfl.fr

Résumé

Background: The likelihood that health-related quality of life (HRQoL) could depend on other factors increases with the duration of follow-up since diagnosis. The aim of this study was to identify determinants of long-term HRQoL in women with cervical, endometrial and ovarian cancer. Secondary objectives were to describe their living conditions (sexual function, psychological distress, social and professional reinsertion). **Materials and methods:** In a cross-sectional survey, women diagnosed with cervical, endometrial and ovarian cancers from 2006 to 2013 were selected through the French gynecological cancers registry of Côte d'Or. Validated questionnaires exploring HRQoL (short form health survey SF-12), anxiety and depression (Hospital Anxiety and Depression Scale), social support (Sarason's Social Support Questionnaire), sexual function (Female Sexual Function Index) and living conditions (EPICES questionnaire) were used to assess HRQoL and its determinants. Social and professional reinsertion were also investigated using study-specific questionnaires. Determinants of HRQoL were identified using a multivariable mixed-regression model for each composite score of the SF-12.

Results: In total, 195 gynecological cancer survivors participated in the survey. HRQoL was deteriorated for almost all the SF-12 dimensions. The main determinants of poor HRQoL were comorbidities, deprivation, lack of availability and satisfaction with social support, and psychological outcomes. Thirty-four percent of gynecological cancer survivors reported a negative impact of cancer on their work, and 73% reported an impaired ability to work after treatment.

Conclusions: Long-term HRQoL of gynecological cancer survivors is not impacted by stage of disease. Specific interventions should focus on issues that promote social and professional reintegration and improve HRQoL.

Cancers de la thyroïde en Champagne-Ardenne : 40 ans de surveillance épidémiologique

Auteurs : Adeline Debreuve (2); Mohamad Zalzali (2); Capucine Richard (2); Carlo Filieri (2); Claire Schvartz (1)

(1) Registre des Cancers de la Thyroïde de la Marne et des Ardennes

(2) Unité Thyroïde, Institut de cancérologie Jean Godinot, Reims

E-mail : adeline.debreuve-theresette@reims.unicancer.fr

Résumé

Objectif

L'objectif de ce travail était de décrire les tendances évolutives des cancers de la thyroïde dans la Marne et les Ardennes de 1975 à 2015, en termes d'incidence, de caractéristiques des tumeurs, de prises en charge et de survie.

Méthode

Cette étude descriptive est basée sur les données du registre spécialisé du cancer de la thyroïde, qui recense depuis 1975 tous les cas histologiquement documentés diagnostiqués chez des patients résidant la Marne ou les Ardennes.

Résultats

Le taux d'incidence standardisé sur la population française métropolitaine a augmenté de 5,19 pour 100.000 personnes-années (PA) sur la période 1975-1984 à 14,05 sur la période 2005-2015. L'augmentation était plus importante chez les sujets de 50 ans et plus : évolution de 3,13 pour 100.000PA en 1975-1984 à 8,59 en 2005-2015 ; versus 2,06 à 5,10 pour les mêmes périodes chez les moins de 50 ans.

L'augmentation concernait principalement les formes papillaires (57% des cas en 1975-1984 ; 85% en 2005-2015), alors que l'incidence était stable pour les autres types histologiques. La taille moyenne de la tumeur au diagnostic était divisée par 2 : 31mm en 1975-1984 vs 16mm en 2005-2015.

La prise en charge était principalement chirurgicale : 97% des patients en 1975-1984, 99% en 2005-2015 ; avec davantage de thyroïdectomies totales sur les périodes plus récentes : 73% en 1975-1984 vs 91% en 2005-2015. Les complications chirurgicales (paralysie du récurrent et hypocalcémie) étaient moins fréquentes : respectivement 7,8% et 21% en 1975-1984, vs 1,4% et 4,8% en 2005-2015.

Le taux de rémission était amélioré : 77,7% en 1975-1984 vs 86,2% en 2005-20015. La survie globale à 1 an était également améliorée : 88,7% en 1975-1984 vs 98,1% en 2005-2015.

Conclusion

Les données du Registre montrent une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dans la Marne et les Ardennes depuis 1975, avec des tumeurs plus petites et de meilleur pronostic.

Logiques de choix des médecins sur la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer : analyse qualitative du contenu des discours, résultats partiels de l'étude EOLE.

Auteurs : Edith Salès-Wuillemin*, Anthony Clain*, Thomas Carrel*, Catherine Lejeune**

*Laboratoire Psy-DREPI (EA-458) Psychologie, Dynamiques Relationnelles Et Processus Identitaires

** Equipe EPICAD « Epidémiologie et recherche clinique en oncologie digestive » et CIC – Inserm CIC 1432 (module épidémiologie clinique)

E-mail : Anthony.Clain@u-bourgogne.fr

Résumé

Contexte : En France, la question de la poursuite, de la limitation ou de l'arrêt des traitements palliatifs en cas de cancer métastatique non résécable fait l'objet de débats nourris. Plusieurs études internationales estiment qu'entre 10 et 20% des patients atteints de cancer reçoivent une chimiothérapie dans le dernier mois de leur vie (Benson, 2001 ; Niedern Tollåli, Dalhaug et al. 2014 ; Earle, Landrum, Souza et al. 2008 ; Ho, Barbera, Saskin, et al. 2011). L'une des raisons de cette prescription est la surestimation faite par les médecins de l'espérance de vie de leurs patients (Nieder et al., 2014 ; Christakis & Lamont, 2000). Pourtant, ces traitements peuvent diminuer la qualité de vie des patients (Rajagopal, Nipp & Selvaggi, 2014). La question soulevée porte sur les cognitions en jeu dans la prise de décision. Ces cognitions forment un réseau au sein d'une représentation (Deschamps & Moliner 2012), certaines sont centrales et collectivement partagées au sein du groupe social ou professionnel (Salès-Wuillemin, Morlot, Fontaine, 2011).

Méthode : En suivant la méthodologie d'enquête (Salès-Wuillemin, 2006), 13 entretiens semi-directifs ont été conduits auprès de médecins oncologues âgés de 33 à 59 ans (Âge moyen = 42,18). Une analyse thématique (Negura, 2006) révèle les cognitions reliées à la prise de décision.

Résultats : 8 cognitions sont évoquées par tous les médecins interrogés, elles forment un réseau. La qualité de vie du patient est centrale elle est connectée à l'allongement de la durée de vie (11/13), et dans une moindre mesure à la durée du traitement (1/13), au mode d'administration (1/13) et au caractère innovant du traitement (1/13). Les effets secondaires indésirables sont reliés à tolérance (7/13). Par ailleurs, le lieu d'administration est connecté avec le mode d'administration du traitement (6/13) lui-même relié avec le coût du traitement (1/13). D'autres cognitions sont présentes et participent dans une moindre mesure à la décision : l'état général du patient, l'efficacité thérapeutique, les référentiels et protocoles, la motivation du patient, son lieu de vie, le type de tumeur.

Discussion : Ces résultats mettent en évidence la complexité des combinaisons de cognitions qui s'opèrent au moment de la prise de décision. Il reste à comparer ce pattern de résultats avec celui des patients et des aidants.

Conférences de clôture 15 Novembre

The endocytic receptor LRP-1 as a versatile integrator of extracellular signals from tumor microenvironment.

Auteur : Stéphane DEDIEU

UMR CNRS 7369 MEDyC (Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire),
Equipe "Protéolyse, Cancer et Cibles thérapeutiques"
Campus Moulin de la Housse, BP1039, 51687 Reims Cedex 2, France.

E-mail : stephane.dedieu@univ-reims.fr

Résumé

Low-density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1) is a large multifunctional endocytic receptor mediating the clearance of various biological molecules from the extracellular matrix (ECM). In the tumor context, LRP1-mediated endocytosis was first reported to decrease the accumulation of extracellular proteinases and to reduce the excessive remodeling of the ECM. LRP-1 was then widely associated to anti-tumor properties during the past decade and suggested as an attractive receptor for targeting the invasive behavior of malignant cells. However, the real functionalities connected to LRP-1 appear now much more complex and multifaceted. We firstly established that LRP-1 silencing prevents tumor cell growth and invasion, despite the high accumulation of proteolysis events associated to the tumor microenvironment. Evidence is now accumulating to consider an emerging model in which LRP-1 could constitute a subtle (mecano)sensor of tumor environment that may coordinate the adhesion-deadhesion balance of malignant cells to support tumor progression. At molecular level, we contributed to shed light on LRP1-related ECM modifying processes in various tumor cells. We thus demonstrated the ability of LRP-1 to mediate the uptake and recycling of the hyaluronan receptor CD44 and β 1-integrin-containing complexes, hence fundamentally regulating cancer cell morphology and ECM attachment. Furthermore, LRP-1 was recently identified as playing a regulatory role in GPCR conformation, trafficking and activity in glioma cells. The relevance of LRP-1 in promoting tumor angiogenesis in triple-negative breast cancer cells is also currently being explored in my team.

Nevertheless, contrasting clinical data exist, highlighting the difficulty of integrating the diverse set of LRP1 activities. LRP1 expression was indeed associated with improved lung cancer outcomes and we have recently reported that low LRP1 expression in colorectal carcinoma correlates with poor clinical outcome, especially in stage IV patients.

LRP-1 acts thereby as an interface to fine-tune various cancer-related pathways and its contribution to tumorigenesis is highly dependent on both the tumor type and the nature of tumor microenvironment.

Champagne ! La valse des bulles

Auteur : Liger-Belair Gérard

Equipe Effervescence, Champagne et Applications (GSMA) - UMR CNRS 7331, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims.

E-mail : gerard.liger-belair@univ-reims.fr

Résumé

En moyenne, ce sont près de dix bouchons de champagne qui sautent chaque seconde à l'échelle du globe ! Et ce chiffre explose bien entendu le jour de la Saint Sylvestre. Depuis quelques années maintenant, le champagne et les vins à bulles au sens large connaissent un essor sans précédent. La valse des bulles dans une flûte n'est pas étrangère à cette incroyable notoriété. Ces petites sphères de gaz carbonique qui prennent naissance dans le vin engendrent une kyrielle de phénomènes, d'une complexité insoupçonnée, qui vont mettre en éveil la panoplie complète des sens du dégustateur. Nous vous proposons ici une synthèse des travaux menés depuis une vingtaine d'années sur ce sujet, depuis le débouchage de la bouteille jusqu'à l'éclatement d'une bulle, en passant par le rôle essentiel du verre en dégustation. Malgré ces avancées récentes reste-t-il encore des choses à découvrir et à comprendre ? Oui, sans nul doute. Nous montrerons aussi que ces travaux dépassent le cadre d'une simple flûte de champagne, pour trouver des analogies et des applications possibles dans des domaines très inattendus (dans les tuyères des réacteurs d'un avion de chasse, à la surface des océans, et même jusqu'aux confins du système solaire).

Intégration de données et Analyse d'image

Triple Negative Breast Cancer: towards a more integrated approach

Auteur : SEIGNEURIC Renaud

Cancer and adaptive immune response (CADIR) team / CGFL
UMR INSERM 1231 Lipids, Nutrition, Cancer
Faculty of Medicine and Pharmacy
University of Burgundy / Franche-Comté
7, boulevard Jeanne d'Arc
21000 Dijon

E-mail : renaud.seigneuric@u-bourgogne.fr

Résumé

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women. Approximately 15% of all breast tumors are considered triple-negative breast cancer (TNBC), which is characterized by the lack of immune-histochemical (IHC) expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2. High-throughput techniques, including gene expression profiling with DNA microarrays then RNA sequencing, have contributed to document the heterogeneity of breast cancer by distinguishing subtypes, potentially with different therapeutic implications. Yet, many challenges remain, including regarding drug resistance. A bioinformatics approach aiming at integrating data expression of cohorts of patients using pathways, networks and drugs databases in order to contribute to a better treatment selection will be discussed.

ASKID: Automatic Segmentation using artificial intelligence of KIDney tumours in children

Auteurs : CHAUSSY Yann (1) ; VIEILLE Lorédane (1) ; LENOIR Marion (1) ; AUBER Frédéric (1) ; DELAVELLE Thibault (2) ; CORBAT Lisa (2) ; MARIE Florent (2) ; HENRIET Julien (2)

(1) CHRU Besançon

(2) Femto-ST, Université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon

E-mail : ychaussy@chu-besancon.fr

Résumé

Le néphroblastome est l'une des tumeurs abdominales les plus fréquentes chez l'enfant. La stratégie thérapeutique actuelle, guidée par les recommandations de la SIOP, associe une phase initiale de chimiothérapie suivie d'une phase chirurgicale (néphrectomie totale élargie ou chirurgie rénale conservatrice, selon les cas).

Il paraît intéressant pour le chirurgien de pouvoir disposer en pré-opératoire d'une reconstruction 3D du rein tumoral et de sa vascularisation. Premièrement, cela serait très utile pour la phase de planification opératoire (identification précise des différentes structures, représentation volumique du rein tumoral, anticipation des risques opératoires). Deuxièmement, cela serait une aide précieuse à la sélection des patients susceptibles de pouvoir bénéficier d'une chirurgie rénale conservatrice (estimation précise de la taille et de la localisation de la tumeur, identification des rapports de la tumeur avec les cavités excrétrices et les vaisseaux...)

La reconstruction 3D du rein tumoral n'est pas réalisée en routine car il n'existe pas de processus de segmentation totalement automatisé du rein tumoral.

Des études ont démontré que les outils d'intelligence artificielle pouvaient être utiles pour le traitement d'images médicales, et notamment la segmentation.

Nous avons donc mis au point un processus de segmentation automatique du rein et de la tumeur rénale de l'enfant en utilisant le raisonnement à partir de cas. Cet outil d'intelligence artificielle a été associé à un algorithme de segmentation (croissance de région) ainsi qu'au principe de logique floue et de relations spatiales.

Les résultats obtenus avec cette méthode sont encourageants avec des cas dont l'indice de similarité de DICE dépasse les 0,8 (par rapport à une image segmentée manuellement). Cependant, il existe des cas pour lesquels la méthode développée ne fonctionne pas, nécessitant alors une adaptation du processus. De plus, ce processus doit également être testé pour la segmentation automatique de la vascularisation rénale.

Apprentissage profond en radiothérapie : détection et segmentation automatique de métastases cérébrales sur IRM multimodales par réseaux de neurones convolutionnels

Auteurs : Philippe Meyer (a), Christophe Mazzara (a), Alex Lallement (b), Odeline Charron (a), Claudine Niederst (a), Nicolas Dehaynin (a), Matthieu Moreau (a), Caroline Noblet (a), Jean-Baptiste Clavier (a), Delphine Jarnet (a), Vincent Noblet (b)

(a) Service de Physique Médicale, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

(b) ICube-UMR 7357, Strasbourg, France

E-mail : pmeyer@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

La prise en charge du patient en radiothérapie est un processus complexe, progressivement facilité par de nouvelles technologies d'intelligence artificielle. L'apprentissage profond (Deep Learning) est aujourd'hui la voie la plus dynamique de l'intelligence artificielle, utilisé avec succès ces dernières années dans de nombreux domaines, y compris la médecine et la radiothérapie.

Nous présenterons le concept d'apprentissage profond, ainsi que l'architecture particulière du réseau de neurones convolutionnel. Nous montrerons leur intérêt et leurs applications en radiothérapie, sur lesquels nous avons effectué une revue exhaustive de la littérature.

Dans ce contexte, nous présenterons les résultats récents de nos travaux sur l'utilisation de réseaux de neurones convolutionnels pour l'irradiation des métastases cérébrales par stéréotaxie. Dans le cadre de ces traitements, une détection efficace et une segmentation précise des lésions sont impératives. De nombreuses méthodes ont été développées pour la segmentation automatique des métastases cérébrales, mais très peu basées sur des technologies d'apprentissage profond. Nous avons adapté un réseau de neurones convolutionnels 3D existant (DeepMedic) pour détecter et segmenter des métastases cérébrales sur IRM. Dans un premier temps, nous avons cherché à adapter les paramètres du réseau pour le rendre plus efficace sur les métastases. Nous avons ensuite exploré l'utilisation unique ou combinée de différentes modalités d'IRM, en évaluant les performances du réseau en termes de détection et segmentation. Nous avons également étudié l'intérêt d'augmenter la base de données avec des patients virtuels ou d'utiliser une base de données dans laquelle les parties actives des métastases sont séparées des parties nécrotiques. Nos résultats ont indiqué que notre approche par réseau profond est prometteuse pour la détection et la segmentation des métastases cérébrales sur IRM multimodale.

Apprentissage profond en radiothérapie : détection et segmentation automatique de métastases cérébrales sur IRM multimodales par réseaux de neurones convolutionnels

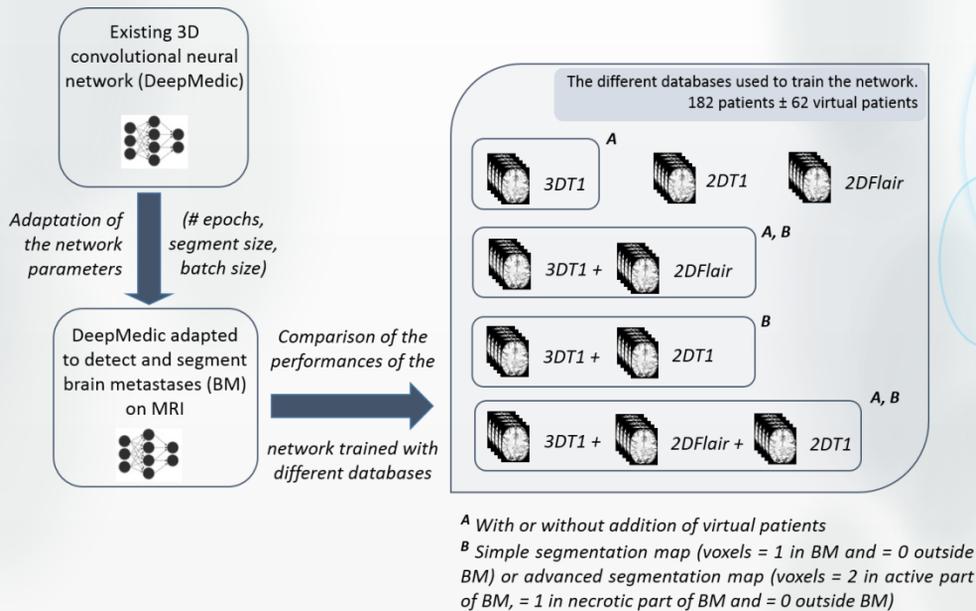


Figure 1: Etapes de l'étude.

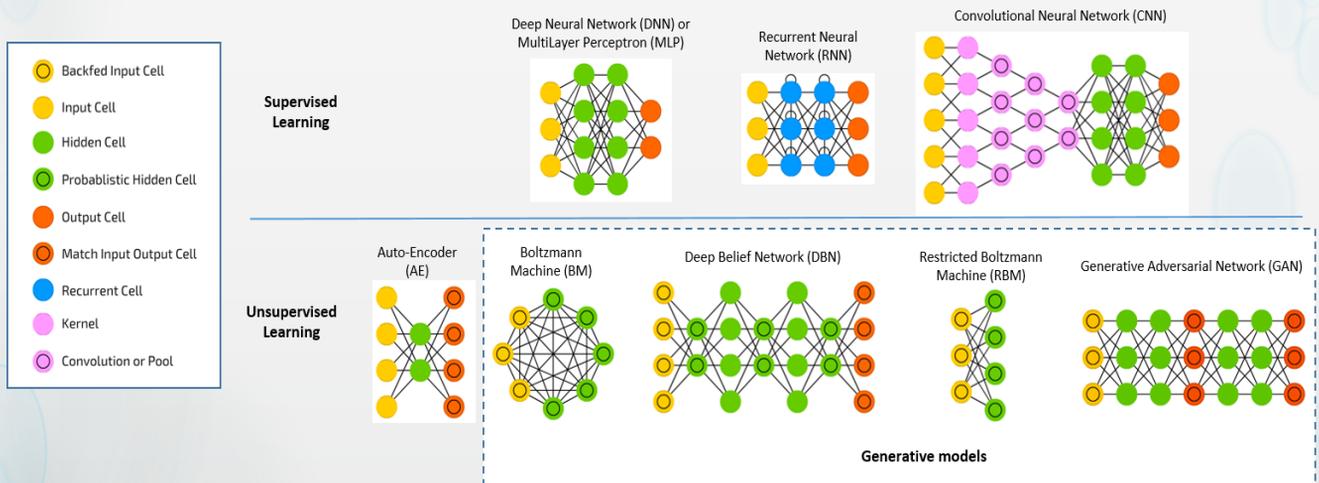


Figure 2: Architectures de deep learning les plus courantes.

Optimisation de l'histologie spectrale appliquée à des images spectrales infrarouges de coupes de cancer colique humain.

Auteurs : Warda BOUTEGRABET^{1,2}, Dominique GUENOT¹, Olivier BOUCHE^{2, 3}, Camille BOULAGNON-ROMBI^{4, 5}, Aude Marchal Bressenot ^{2,5}, Cyril GOBINET², Olivier PIOT^{2,5}

¹INSERM U1113, Interface de Recherche Fondamentale et Appliquée en Cancérologie (IRFAC), 3 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

²EA7506, BioSpectroscopie Translationnelle (BioSpecT), 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

³Service d'hépatogastroentérologie et cancérologie digestive, CHU de Reims, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims Cedex, France

⁴CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Cedex, France

⁵Laboratoire de Bio pathologie, CHU de Reims, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims Cedex, France

E-mail : warda.boutegrabet@etu.unistra.fr

Résumé

Contexte

L'imagerie spectrale infrarouge (IR) est une technologie biophotonique prometteuse pour réaliser le diagnostic rapide de cancer en sondant la composition biomoléculaire de coupes tissulaires, représentée sous forme d'un spectre acquis par pixel.

En la couplant à des méthodes d'analyses de données, l'histologie spectrale s'est développée pour identifier automatiquement les structures histologiques d'échantillons congelés. Cependant, son amélioration est nécessaire afin de la rendre utilisable en routine clinique, donc sur des coupes de tissus paraffinés. En particulier, l'élimination des pixels inutiles (enregistrés en dehors du tissu d'intérêt) est primordiale mais difficile, surtout aux interfaces entre le tissu et la paraffine.

Méthode

Nous proposons donc plusieurs approches statistiques pour identifier ces spectres aberrants : i) une méthode univariée avec choix manuel de paramètres, ii) une méthode univariée avec sélection automatique de paramètres, iii) une méthode multivariée avec choix automatique de paramètres.

Résultats

Ces approches ont été appliquées aux images IR acquises sur des coupes tissulaires paraffinées issues de 11 xénogreffes de tumeurs coliques humaines et de 6 tumeurs primaires de stade IV réséquées chez les patients.

Comparativement aux méthodes univariées, l'application de la méthode multivariée permet une sélection parfaite, reproductible et automatique des pixels spécifiques des structures histologiques dans les images.

Discussion

Ces résultats prometteurs s'expliquent par l'exploitation simultanée (donc multivariée) de toutes les informations disponibles et l'absence d'intervention de l'utilisateur. Cette étape est primordiale pour l'application de méthodes ultérieures de traitement dans des conditions optimales. Notre méthode peut également être appliquée à des images spectrales d'échantillons congelés dans une colle histologique.

Le contrat doctoral associé à ce projet est cofinancé par la Région Grand Est et l'Université de Strasbourg.

Plateformes de l'interrégion

Plateforme préclinique de radiothérapie 3D guidée par l'image

Auteurs : Céline Mirjolet, Véronique Morgand, Aurélie Petitfils, Bertrand Collin, Valérie Bordat, Léone Aubignac, Gilles Créhange

Unité de RT préclinique
Plateforme d'imagerie et de radiothérapie préclinique,
Centre Georges François Leclerc,
1 rue du Pr Marion,
21079 DIJON

E-mail : cmirjolet@cgfl.fr

Résumé

La radiothérapie (RT) est un des acteurs majeurs du traitement du cancer. Les techniques de RT cliniques ont évolué très rapidement depuis 15 ans avec le développement de la RT 3D conformationnelle, de l'IMRT (RT avec modulation d'intensité), de la stéréotaxie ... Ces techniques permettent d'optimiser et d'escalader la dose délivrée au niveau de la cible tumorale afin d'obtenir un meilleur contrôle local et de limiter la dose au niveau des tissus sains environnants afin de limiter les effets secondaires.

Jusqu'à récemment, au niveau préclinique les dispositifs utilisés pour faire de la RT n'ont pas suivi le développement rapide des technologies mises au service des patients. Ces dispositifs délivrent le plus souvent de la RT 2D et ne permettent pas de cibler de façon précise les rayonnements ionisants au niveau des tumeurs.

La plateforme préclinique de RT du CGFL permet de délivrer de la RT 3D guidée par l'image (CBCT) par le dispositif SARRP (X-STRAHL) qui émet des photons de 225kV, énergie adaptée à la taille des petits animaux traités (rats ou souris). Afin de cibler spécifiquement des lésions, nous pouvons fusionner des images d'IRM, de TEP ou de SPECT aux images scanner du SARRP pour délimiter avec précision les cibles.

Les étapes de préparation au traitement sont similaires à celles réalisées avec nos patients : système de contention adapté à la localisation de la tumeur, scanner, délimitation du volume cible et des organes à risque avoisinants à protéger, choix des faisceaux (nombre, angle de tir, taille...), calcul de la dose et enfin séance de traitement. Les animaux sont maintenus sous anesthésie gazeuse durant toute la durée du traitement et de sa préparation.

Cette nouvelle plateforme offre donc la possibilité à l'ensemble des équipes intéressées dans le Grand Est ou d'ailleurs, de pouvoir développer des projets associant de la RT moderne et de nouvelles chimiothérapies, des nanoparticules ou encore des immunothérapies.

Microspectroscopie et imagerie vibrationnelles : des outils photoniques d'intérêt en biologie et dans le domaine biomédical

Auteurs : Olivier Piot, Jean François Angiboust, Olivier Bouché, Cyril Gobinet, Stéphane Larré, Aude Marchal, Ganesh Sockalingum, Gérard Thieffin, Vincent Vuiblet, Valérie Untereiner (PICT)

EA 7506 BioSpecT, Université de Reims Champagne Ardenne
Plate-forme d'Imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT), Université de Reims Champagne Ardenne

E-mail : olivier.piot@univ-reims.fr

Résumé

Cette présentation a pour objectif de montrer la nature des informations que permettent d'obtenir les techniques de microspectroscopie et d'imagerie vibrationnelles. Le principe des spectroscopies vibrationnelles, absorption infrarouge et diffusion Raman, repose l'interaction non destructive de la lumière avec la matière. L'analyse spectrale de cette interaction, permet de sonder les vibrations des liaisons moléculaires de l'échantillon. Ces informations « label-free » (sans marquage) sont non seulement reliées à la composition moléculaire intrinsèque de l'échantillon, mais également à l'environnement chimique de chaque liaison moléculaire (liaisons hydrogènes, type de structure secondaire des protéines, organisation des lipides...). Le traitement des spectres fait appel à des méthodes statistiques multivariées ; ce qui permet d'identifier des signatures spectrales spécifiques du statut physiologique ou pathologique de l'échantillon biologique (cellule, tissu ou biofluide) et indépendantes de la variabilité inhérente à la matière biologique. Le potentiel diagnostique des approches vibrationnelles sera illustré par des exemples d'application au niveau des pathologies tumorales. Les développements instrumentaux, dont bénéficie actuellement la discipline, seront également présentés.

The high throughput cell-based screening facility of IGBMC

Auteurs : Anne Maglott-Roth; Amélie Weiss; Elodie Boeuf; Laurent Brino

IGBMC, UMR7104 CNRS Uds Inserm U1258, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch cedex
Contact: <http://cellbasedscreening.igbmc.fr>

E-mail : maglottr@igbmc.fr

Résumé

The platform provides services and solutions for cell-based assays in microplates and in pooled format: fluorescence/luminescence/absorbance reader, automated microscopes equipped with 7-color LEDs and objectives from 4x to 40x, pipetting station and microplate washer/dispenser. Its main objective is to identify genes or small molecules with high therapeutic potential for a variety of biological and cellular processes implicated in human diseases.

The facility realizes high throughput cell-based assays using siRNA libraries (Dharmacon) or chemical compound sets (Prestwick, SelleckChem, ...). Monoparametric phenotypic assay readouts like cell viability (sensitivity/resistance to drugs), ELISA-based assays (cytokine secretion) or luciferase reporter activity (transcription factor signaling) are performed on a Berthold multi-detection LB940 reader. Multiparametric image-based assays are analyzed on automated high content fluorescence microscopes (Cellomics). Cell images are segmented and digitalized to generate single cell multiparametric outputs and characterize cell phenotype (Cellomics BioApps, CellProfiler). We developed cell image analysis workflow to analyze diverse staining: DNA repair, muscular or neuronal morphology, mitochondrial oxidative state, colocalization or translocation of proteins, apoptosis, migration, viral infection, network organization or FISH staining. To treat this big data, we have developed a customized analytic pipeline that allows normalization of raw data, quality control analyses, data transformation, statistical scoring and pathway analysis.

Recently we acquired several CRISPR/Cas9 lentiviral libraries (targeting the kinome and the genome) to perform pooled loss-of-function screens using the Indel-based knockout strategy. After a positive or negative selection screening assay, cells are collected for genomic DNA extraction. sgRNA inserts are PCR amplified, purified and identification of sgRNAs contributing to the desired phenotype is done by deep sequencing (Illumina). To follow-up the research project and validate the hit list both RNA interference and CRISPR-Cas9 technologies can be used.

Because of its powerful potential in Functional Genomic Drug Discovery, this facility is well suited to give support to diverse cancer research projects. Please feel free to contact us for small as well as big projects: maglott@igbmc.fr or brino@igbmc.fr.

Infections virales et Cancer

Détection plasmatique d'ADN d'HPV par droplet digital PCR (ddPCR) chez les patients atteints d'une tumeur liée à HPV.

Auteur : Emmanuelle JEANNOT

Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique - Institut Curie

E-mail : emmanuelle.jeannot@curie.fr

Résumé

L'utilisation d'une mutation somatique pour la détection d'ADN tumoral circulant (ctDNA) a permis le développement de plusieurs applications comme l'identification de cibles thérapeutiques ou l'évaluation de la réponse à un traitement mais a également montré ses limites (sensibilité, récurrence, clonalité du marqueur choisi).

La détection plasmatique de l'ADN de papillomavirus humains (HPV) est un biomarqueur de choix pour les patients atteints d'un cancer associé à HPV, du fait de son abondance dans les cellules tumorales, de la récurrence élevée de certains génotypes d'HPV (en particulier de l'HPV16) et de son caractère clonal au cours de l'évolution de la maladie.

Les premiers travaux initiés à l'Institut Curie ont montré que l'ADN d'HPV est détectable, dès le diagnostic, dans les échantillons de sérum ou de plasma de patients ayant développé une tumeur associée à HPV16 ou HPV18, quelle que soit la localisation tumorale (col utérin, canal anal, oropharynx).

Par la suite, la recherche par ddPCR de l'ADN d'HPV dans le plasma d'une patiente atteinte d'un cancer du canal anal HPV16 positif, sous immunothérapie, a montré que le taux d'HPV circulant (HPV-ctDNA) chutait dès les premières semaines, en corrélation avec une réduction de la masse tumorale. Cette observation apporte la preuve de concept qu'HPV ct-DNA peut être utilisé comme biomarqueur pour évaluer l'efficacité de nouveaux agents d'immunothérapie.

Enfin, dans une étude basée sur une cohorte de patients diagnostiqués avec une tumeur du canal anal localement avancée, il a été observé que les 3 patients qui ont rechuté précocement avaient encore de l'HPV-ctDNA détectable à la fin du traitement.

La validation de l'utilité clinique de l'HPV-ctDNA doit encore être confirmée par des études supplémentaires, incluant d'autres localisations tumorales (col utérin, ORL), mais la détection d'HPV-ctDNA apparaît comme un outil prometteur pour assurer une surveillance étroite et non-invasive d'un grand nombre de patients présentant une tumeur HPV+.

Oncoprotéines HPV E6 et E7: cibles et voies de signalisation moléculaire

Auteur : Murielle MASSON

CNRS/Université de Strasbourg - UMR 7242 – ESBS - 67412 Illkirch

E-mail : murielle.masson@unistra.fr

Résumé

Il existe plus de 200 papillomavirus humains (HPV) qui infectent l'épithélium muqueux ou l'épithélium cutané. L'infection par certains HPV est associée aux développements de tumeurs ano-génitales, des voies aéro-digestives supérieures (oropharynx). Leur pouvoir oncogénique est dû à l'expression de deux protéines virales, E6 et E7, qui interagissent avec les protéines de la cellule hôte.

L'utilisation d'une nouvelle approche d'interactomique basée sur la complémentation protéique de la *Gaussia luciferase*, a permis d'identifier de nouveaux partenaires des protéines E6, E7. Les protéines E6 et E7 ciblent des protéines de la voie d'ubiquitination / protéasome, de la voie interféron et de la voie Hippo.

Comparative RNA-sequencing reveals that HPV16 E6*I, an E6-truncated isoform, modulates whole gene expression independently of E6

Auteurs : Philippe Paget-Bailly^{1,2}, Koceila Meznad^{1,2}, Jérôme Perrard^{1,2}, Diane Bruyère⁴, Michael Herfs⁴, Alain Jung⁵, Christiane Mougin^{1,2}, Jean-Luc Prétet^{1,2,3}, Aurélie Baguet^{1,2}

1 EA3181, LabEx LipSTIC ANR-11-LABX-0021, UFR SMP, 19 rue Ambroise Paré, Besançon.

2 Université Bourgogne Franche Comté, France.

3 Centre Hospitalier Régional Universitaire, CNR HPV, 3 Bvd Alexandre Fleming, Besançon, France.

4 Laboratory of Experimental Pathology, GIGA-Cancer, University of Liege, Liege, Belgium.

5 Université de Strasbourg, Inserm, UMR_S1113, Centre de lutte contre le cancer Paul STRAUSS, Strasbourg, France.

E-mail : philippe.paget-bailly@edu.univ-fcomte.fr

Résumé

The high-risk Human Papillomavirus (hr-HPV) infections are responsible of anogenital cancers and a rising number of oropharyngeal cancers cases. Among hr-HPV, HPV16 is the most prevalent type. HPV16 genome expression is tightly regulated at transcriptional and post-transcriptional levels. Modulation in the splice pattern leads to polycistronic HPV16 transcripts encoding a full length E6 oncoprotein or truncated E6 proteins commonly named E6*. Spliced E6*I transcripts are the most abundant RNAs produced in HPV-related cancers. To date, the biological function of the E6*I isoform remains controversial. In this study, we used RNA-sequencing to identify cellular targets deregulated by HPV16 E6*I in an HPV-negative context. The expression of all HPV16 E6 isoforms (E6 and E6*) in HPV-negative cells deregulates the expression of 419 transcripts involved in biological processes such as viral carcinogenesis and protein translation. We found that the expression of E6*I affects the overall transcriptome profile with a deregulation of genes associated with extracellular matrix organization, MAPK signaling and cancer pathways, all related to oxidative stress-mediated signaling events. Taken together, these data suggest that E6*I can act independently of the presence of the full length E6 protein to promote oxidative stress conditions.

Le rôle de Δ NP63 α dans les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus humains

Auteurs : Christelle Lony 1 , Christine Macabre 1,2 , Sonia Ledrappier 1,2 , Michael Herfs 3 , Georg Mellitzer 1 , Christian Gaidon 1 , Alain C. Jung 1,2

1. Université de Strasbourg, Inserm, UMR_S1113, Strasbourg, France
2. Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg, France
3. Laboratoire de Pathologie Expérimentale, GIGA-Cancer, Université de Liège, B. 4000 Liège, Belgium.

E-mail : lony.christelle@gmail.com

Résumé

Les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures sont importants en France (14 600 nouveaux cas et 5000 décès en 2012). Ces cancers constituent un groupe de tumeurs hétérogènes tant du point de vue de leur étiologie que de leur pronostic. Globalement, les patients ayant un cancer induit par les papillomavirus humains (HPV) sont principalement sujet à un cancer localisé au niveau de l'oropharynx et caractérisés par un pronostic favorable. Cependant, une analyse transcriptomique a permis de mettre en évidence une hétérogénéité au sein même des patients HPV+ qui se regroupait en deux groupes de pronostic (bon et mauvais). Une corrélation a été mise en évidence entre le bon pronostic et l'expression de plusieurs gènes cibles de Δ Np63 α .

Cependant peu de données de la littérature décrit Δ NP63 α comme étant un facteur de bon pronostic donc l'objectif est de comprendre par quel mécanisme moléculaire Δ NP63 α peut être considéré comme un marqueur moléculaire de bon pronostic dans le cas des cancers de l'oropharynx avec un statut HPV+.

Pour cela, le mode d'action est mis en évidence par une analyse fonctionnelle à partir d'un ARN interférant dirigé contre Δ NP63 α , utilisé sur des modèles de lignées cellulaires. Des tests phénotypiques, des analyses des expressions de l'ARNm et protéiques de plusieurs marqueurs impliqués dans la progression tumorales ont été analysés.

Les données ont permis de mettre en évidence que Δ NP63 α permet d'inhiber des processus clé dans la progression tumorale. De plus, ils permettent de soulever plusieurs hypothèses permettant une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans le pronostic des patients HPV+.

Ces résultats suggèrent que Δ NP63 α semble être un marqueur de bon pronostic dans les cancers de l'oropharynx induits par les papillomavirus humains.

Prévalence et distribution des génotypes d'HPV dans les frottis cervico-utérins de jeunes femmes sexuellement actives vaccinées contre HPV : à propos d'une cohorte régionale.

Auteurs : C.H BRETAGNE (1), V. JOOSTE (2-3), D. GUENAT (4-5), D. RIETHMULLER (6), A.M. BOUVIER (2-3), I. BEDGEDJIAN (1), J.L. PRETET (4-5), S. VALMARY-DEGANO (1-4), C. MOUGIN (4-5).

(1) Service d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Besançon, Bd Fleming, 25000 Besançon, France

(2) Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, Hôpital Universitaire Dijon-Bourgogne 21000 Dijon, France

(3) INSERM, U1231, EPICAD team, Université Bourgogne-Franche-Comté, 21000 Dijon, France

(4) EA 3181, UFR SMP, Université Bourgogne Franche-Comté, LabEx LipSTIC ANR-11-LABX-0021, rue Ambroise Paré, Besançon, France

(5) Centre National de Référence Papillomavirus, CHU Besançon, Bd Fleming, 25000 Besançon, France

(6) Service de gynécologie obstétrique, CHU Besançon, Bd Fleming, 25000 Besançon, France

E-mail : bretagne.charleshenri@gmail.com

Résumé

Contexte : Malgré la disponibilité sur le marché de vaccins anti-papillomavirus sûrs et efficaces, plus de 80 % des jeunes femmes françaises ne sont toujours pas vaccinées alors que le cancer du col reste un problème de santé publique prioritaire.

Objectif : En France, il existe peu de données en population non sélectionnée sur la prévalence des génotypes d'HPV après vaccination. Notre étude avait pour but d'estimer la prévalence et la distribution globale des HPV chez de jeunes françaises sexuellement actives, vaccinées par Gardasil® ou Cervarix®, qui ont été soumises à un dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin et test HPV.

Méthodes : Nous avons étudié au CHU de Besançon (France), la prévalence globale des HPV à haut risque (HPV-HR) par test hc2, ainsi que la prévalence spécifique des génotypes et la distribution des infections multiples par test INNO-LiPA dans 125 échantillons cervicaux prélevés sur des femmes pour lesquelles nous disposions de données sur la vaccination anti-HPV. Le statut infectieux était analysé en corrélation avec les données cytologiques.

Résultats : L'âge moyen était de 23 ans et la majorité des femmes était vaccinée par Gardasil®. La prévalence globale des HPV-HR était de 52%, proportionnelle à la sévérité de la lésion cytologique. La diversité des génotypes HPV était grande. Les mono-infections HPV-HR et HPV-pHR ont été identifiées chez 11%, 21 % et 47 % des femmes dans des frottis de type NILM, ASC-US/-H et LSIL respectivement. Les infections multiples HPV-HR et HPV-pHR ont été détectées dans 28 % des échantillons. Seules 24,5 % des femmes avec un frottis NILM présentaient des infections à 2 génotypes ou plus, comparativement à 28 % des femmes présentant un frottis ASC-US/-H et 35 % des femmes atteintes de LSIL. La prévalence globale des génotypes couverts par le vaccin quadrivalent était faible (5,9 %), avec 4,2 %, 0 %, 0 % et 0,8 % pour HPV16, HPV 18, HPV 6 et HPV 11 respectivement.

Discussion : Chez les jeunes femmes vaccinées, les HPV-HR ont été détectés dans notre étude à une fréquence élevée, et une association avec le grade des anomalies cytologiques a été observée. Cependant, les HPV 16 et HPV 18, tous deux ciblés par les vaccins disponibles, restent très rarement détectés dans notre cohorte. Ainsi, la couverture vaccinale doit impérativement augmenter en France par l'intermédiaire des prestataires de soins de santé en recommandant le vaccin, afin d'avoir un impact plus important sur la prévalence des cancers liés aux HPV, qui sont un exemple unique de cancers évitables.

Candidate tumor suppressor PTPRD regulates signaling pathways relevant to HCV infection and hepatocellular carcinoma in vivo

Auteurs : Roca Suarez Armando Andres , Frank Juehling, Thomas F. Baumert and Joachim Lupberger.

Inserm, U1110, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, Strasbourg, France.

Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

Pôle Hépato-digestif, Institut Hospitalo-universitaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

E-mail : andres.roca-suarez@etu.unistra.fr

Résumé

Chronic HCV infection is a major etiological factor leading to HCC development. This process is favored by HCV infection through the alteration of signaling pathways mediating chronic liver inflammation. Since signal transduction is tightly regulated by protein phosphatases, any imbalance in their activity can elicit dire consequences for the cell. In this context, we have previously demonstrated that HCV infection induces the downregulation of protein tyrosine phosphatase receptor delta (PTPRD), a tumor suppressor implicated in the development several human cancers. This perturbed PTPRD function promotes STAT3 transcriptional activity in the liver of patients, potentially driving malignant progression of HCV-associated liver disease (Van Renne, Roca Suarez et al., Gut 2017). However, other than STAT3 the role of PTPRD in liver function remains poorly characterized. Therefore, employing a PTPRD KO mouse model we have characterized additional signaling pathways subjected to PTPRD activity. Our results consolidate the regulatory role of PTPRD over STAT3 function, showing that indeed PTPRD deficiency is associated with an increased STAT3 phosphorylation in the liver. We have further identified previously undescribed functions of hepatic PTPRD over signaling pathways relevant to liver disease, including the unfolded protein response, apoptosis, MYC signaling and cell cycle regulation. Based on our previous results, the newly identified roles of PTPRD provide a more detailed model how HCV contributes to the development of liver disease. We suggest that interference with these pathways may lead to novel chemo-preventive strategies targeting HCC formation in patients at risk.

Immunologie et Cancer

STING activation cell-intrinsically modulates CD4 T cell differentiation and enhances the antitumor activity of Th1 and Th9 cells.

Auteurs : Isis Benoit-Lizon, RIVERA-VARGAS Thaiz, JACQUIN Elise, APETOH Lionel

INSERM U1231, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, 21000, France
rivera.thaiz@gmail.com, Elise.Jacquin@u-bourgogne.fr, lionel.apetoh@inserm.fr

E-mail : isis_benoit-lizon@etu.u-bourgogne.fr

Résumé

Stimulator of Interferon Genes (STING), a critical player in cytosolic DNA sensing, has been shown to be required for anti-tumor responses, illustrating the potential of STING-targeting for cancer immunotherapy. The cyclic dinucleotide Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate (2'3'-cGAMP) is a STING agonist which induces TBK1-IRF3-dependent production of Type I IFN. 2'3'-cGAMP shows potent antitumor properties in mouse models of cancers by triggering innate immune responses and indirect activation of T cells. While recent studies evidenced that STING ligands can activate STING signaling in T cells, their effects on CD4 T cell differentiation and anti-tumor functions remain to be determined.

Here, we show that transfection of 2'3'-cGAMP into naïve mouse CD4 T cells enhances IFN γ and IL-9 secretion from differentiating Th1 and Th9 effector cells respectively, in a STING-dependent manner. We further investigated the molecular mechanisms underlying 2'3'-cGAMP-driven enhancement of Th1 and Th9 cell effector functions. P65 NF-KB appears involved in both 2'3'-cGAMP-driven production of IFN γ and IL-9 by Th1 and Th9 respectively, while IRF3 is only required for 2'3'-cGAMP-driven production of IFN γ .

Because Th1 and Th9 cells exert antitumor functions, we investigated their involvement in the antitumor activity of 2'3'-cGAMP *in vivo*. Treatment of tumor-bearing mice with antibodies neutralizing IFN γ and IL-9 strongly impairs the capacity of 2'3'-cGAMP to limit tumor growth. This suggests that the antitumor activity of 2'3'-cGAMP is at least partly mediated by its ability to enhance the antitumor functions of Th1 and Th9 cells *in vivo*.

Overall, this study uncovers a novel cell-intrinsic role for STING in modulating CD4 T cell differentiation and shaping adaptive antitumor immune responses. The contribution of CD4 T cells in 2'3'-cGAMP antitumor activity brings important insights for the design of immunotherapies involving STING activation.

Immune and mutational landscape in triple negative breast cancer and its evolution during neoadjuvant chemotherapy associated or not with GTN and anti-PD-1

Auteurs : Nesrine Mabrouk, Cindy Racoeur, Lucile Dondaine, Shan Jingxuan, François Ghiringhelli, Lotfi Chouchane, Ali Bettaieb et Catherine Paul

NM, CR, LD, AB, CP : Laboratoire Immunologie et immunothérapie des cancers (LIIC), EA7269 uB-EPHE, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 DIJON

FG : Equipe CADIR, UMR Inserm 1231, uB, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 DIJON

SJ, LC : Laboratory of Genetic Medicine and Immunology, Weill Cornell Medicine-Qatar, Qatar

E-mail : nesrine_mabrouk@etu.u-bourgogne.fr

Résumé

Breast cancer (BC), the most common cancer among women worldwide, is a highly complex, heterogeneous and multifactorial disease. Compared with other breast cancer subtypes, triple negative (TNBC) but also HER2+ represent the most advanced stage of the disease and is characterized by a high mutational burden making treatment very difficult and ineffective. TNBC has an improved response to chemotherapy (doxorubicin or taxanes), which may attribute to the high expression of immune meta-genes. In my team (LIIC) we work on the use of the nitric oxide (NO) donor, the glyceryl trinitrate (GTN), as a potential anti-cancer agent. NO is also known to induce mutation allowing to neo-antigen generation in the same way that chemotherapies, which could lead to a favorable genetic status enhancing immunotherapy targeting negative immune checkpoint such as anti-PD-1 (Programmed cell Death 1). This project is aimed to: (1) determine whether the association of doxorubicin with GTN or anti-PD-1 could potentiate anti-tumor activity, (2) determine the mutational and the immune landscape of mammary TNBC in mouse models, and their changes during doxorubicin treatment associated or not with GTN. This study has shown that the combination of GTN with doxorubicin improves the anti-tumor efficacy of this chemotherapy in a model of TN breast cancer, independently of the anti-PD-1 addition. This effect could be potentiated by the ability of the NO donor, but not doxorubicin, to increase the differentiation of TCD4 + in Th1 cells, but also to inhibit the tumor recruitment of MDSCs. The analysis of the mutational landscape clearly showed changes induced by doxorubicin +/- GTN on the tumor immune microenvironment. We must now deepen these analyzes in order to determine by which mechanism (s) the GTN associated with doxorubicin induces this anti-tumor effect similar to that observed by the combination doxorubicin/anti-PD-1.

ZO-1 : un rôle pro-inflammatoire dans les cancers pulmonaires

Auteurs : NEYRINCK-LEGLANTIER Déborah (1) ; LESAGE Julien (1) ; NAWROCKI-RABY Béatrice (1) ; BONNOMET Arnaud (1), (2) ; BLACHER Silvia (4) ; BIREMBAUT Philippe (1), (3) ; GILLES Christine (4) ; POLETTE Myriam (1), (3)

- (1) INSERM UMR-S 1250, URCA, Reims, France ;
- (2) Plateforme en Imagerie Cellulaire et Tissulaire (PICT), URCA, Reims, France ;
- (3) Laboratoire de Biopathologie, CHU Maison-Blanche, Reims, France ;
- (4) Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement (LBTD), GIGA-Cancer, ULg, Liège, Belgique

E-mail : deborah.neyrinck@etudiant.univ-reims.fr

Résumé

Au cours de la progression tumorale, la réorganisation des jonctions intercellulaires est un processus associé à la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Notamment, au cours de la TEM, la protéine sous-membranaire des jonctions serrées zonula occludens-1 (ZO-1) est délocalisée de la membrane vers le noyau et joue un rôle pro-tumoral. Récemment, nous avons montré que ZO-1 régule l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-8. Nous cherchons donc à étudier le rôle de ZO-1 dans le recrutement des cellules inflammatoires dans les cancers pulmonaires (CP).

In vitro, nous avons réalisé un modèle de transmigration de la lignée monocyttaire THP-1 à partir de milieux conditionnés (M.C) de lignées bronchiques invasives Beas2B et BZR dans lesquelles l'expression de ZO-1 a été surexprimée. Nos résultats ont révélé que ZO-1 module le recrutement de THP-1. In vivo, nous avons utilisé un modèle de sponge assay qui consiste à implanter une éponge, imbibée de M.C de cellules Beas2B surexprimant ou non ZO-1, dans une oreille de souris pendant 3 à 21j. Nos données ont révélé que l'infiltrat inflammatoire est significativement augmenté dans les éponges ZO-1. Des analyses immunohistochimiques (IHC) de N-élastase et de CD3 ont d'ailleurs montré une augmentation significative du recrutement de neutrophiles et de lymphocytes T au sein des éponges. En parallèle, nous avons caractérisé, par IHC des marqueurs CD3, CD4, CD8, N-élastase et PD-L1, l'infiltrat inflammatoire sur une cohorte de 42 patients atteints de CP en relation avec la localisation nucléaire de ZO-1. Nos analyses ont montré que l'expression nucléaire de ZO-1 est corrélée à une augmentation significative de la densité de lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

De façon plus générale, notre étude révèle que ZO-1 cyto-nucléaire, associé à la TEM, est impliqué dans la mise en place et le développement d'un microenvironnement pro-inflammatoire et/ou immunitaire permissif pour l'invasion tumorale dans les CP.

Recherche translationnelle et drug design

A new derivative of troglitazone affects energy metabolism of triple negative breast cancer cells: potential interest for anticancer treatment

Auteurs : C. Muller¹, S. Grandemange¹, J. Kluza², F. Bost³, E. Piquard⁴, E. De Fays¹, M. Boisbrun⁴, S. Flament¹, S. Mazerbourg¹

¹Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

²Equipe 4 UMR 837 Inserm, Université de Lille II, Faculté de Médecine, Lille, France

³Inserm U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Equipe « Physiopathologie cellulaire et moléculaire de l'obésité et du diabète », Nice, F-06204, France

⁴Université de Lorraine, L2CM, UMR 7053, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506, France

E-mail : claire.muller@univ-lorraine.fr

Résumé

Background: Triple-negative breast tumours, characterized by the absence of estrogen, progesterone and HER2 receptors expression, are difficult to treat. Indeed, there is no targeted therapy for these tumours. Moreover, their response rate to conventional therapies is low, they often develop resistances and the recurrence rate is high. Energy metabolism is often modified in cancer cells and this is an interesting target to develop new therapeutic strategies. In this context, we are developing original derivatives of troglitazone, a thiazolidinedione that exhibits anticancer activity and metabolic effects. The objective of the present study was to characterize the effects of EP13, a desulfured troglitazone derivative, on the triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231.

Methods: The triple-negative breast cancer cell line MDA-MB231 was exposed to EP13 for different time periods. Cell number was assessed by crystal violet staining assay. Apoptosis and cellular DNA content were detected by flow cytometry using annexin V-FITC and PI staining, respectively. NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) and NADH concentrations were determined by chemiluminescence (Promega kit). Lactate and glucose concentrations in cell culture medium were measured with an YSI 2950 Biochemistry Analyzer. Oxygen consumption rate was measured by seahorse XF Analyzer. Changes in mitochondrial membrane potential were detected by flow cytometry using the JC-1 probe (BDTM MitoScreen kit).

Results: After 48 hours of treatment, EP13 affected MDA-MB-231 cells survival, with an IC₅₀ value of 5.9 µM. Moreover, it triggered cell apoptosis after 48 and 72 hours. At the metabolic level, EP13 induced a decrease in the NAD⁺/NADH ratio suggesting a metabolic reprogramming. The cells displayed a lower oxygen consumption rate and loss of mitochondrial membrane potential from 6h of exposure to EP13. Preliminary results suggested that Reactive Oxygen Species were not involved in the action of EP13 since N-acetyl cysteine (NAC) did not modify the cell population in the sub-G1 compartment of the cell cycle.

Moreover, EP13 treated cells displayed a higher glycolytic rate, revealed by higher lactate production and glucose consumption. The combination of EP13 with a glycolysis inhibitor, 2-deoxy-D-glucose (2-DG, a glucose analogue) or oxamate (pyruvate analogue and LDH-A inhibitor) exhibited a synergistic effect on the decrease of MDA-MB-231 cell number.

Conclusion: These findings indicated that EP13 ($IC_{50} = 5.9 \pm 0.1 \mu M$) was much more potent than troglitazone ($IC_{50} = 46.0 \pm 4.5 \mu M$). This compound induced metabolic changes in triple-negative breast cancer cells. The high glycolytic activity was likely a compensatory mechanism of mitochondria alteration. The targets of EP13 and the link between metabolic reprogramming and EP13 induced apoptosis have now to be determined.

Structural characterization and in vivo pro-tumor properties of a highly conserved matrikine

Auteurs : Bertrand Brassart, Jordan Da silva, Pedro Lameiras, Abdelilah Beljebbar, Alexandre Berquand, Matthieu Villemin, Laurent Ramont, Sylvain Dukic, Jean-Marc Nuzillard, Michael Molinari, Mathieu Gautier, Sylvie Brassart-Pasco

UMR CNRS/URCA 7369 MEDyC, Université de Reims Champagne Ardenne, UFR Médecine, 51095 Reims, France

ICMR, CNRS UMR 7312, UFR de Pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51096 Reims, France

Laboratoire de Recherche en Nanosciences, LRN-EA4682, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51100 Reims, France

CHU de Reims, Laboratoire Central de Biochimie, 51092 Reims, France

Laboratoire de Physiologie Cellulaire et Moléculaire, LPCM - EA4667, Université de Picardie Jules Verne, UFR Sciences, F-80039 Amiens, France

E-mail : bertrand.brassart@univ-reims.fr

Résumé

Elastin-derived peptides (EDPs) exert protumor activities by increasing tumor growth, migration and invasion. A number of studies have highlighted the potential of VGVAPG consensus sequence-derived elastin-like polypeptides whose physicochemical properties and biocompatibility are particularly suitable for in vivo applications, such as drug delivery and tissue engineering. However, among the EDPs, the influence of elastin-derived nonapeptides (xGxPGxGxG consensus sequence) remains unknown. Here, we show that the AGVPGLGVG elastin peptide (AG-9) present in domain-26 of tropoelastin is more conserved than the VGVAPG elastin peptide (VG-6) from domain-24 in mammals. The results demonstrate that the structural features of AG-9 and VG-6 peptides are similar. CD, NMR and FTIR spectroscopies show that AG-9 and VG-6 present the same conformation, which includes a mixture of random coils and β -turn structures. On the other hand, the supraorganization differs between peptides, as demonstrated by AFM. The VG-6 peptide gathers in spots, whereas the AG-9 peptide aggregates into short amyloid-like fibrils. An in vivo study showed that AG-9 peptides promote tumor progression to a greater extent than do VG-6 peptides. These results were confirmed by in vitro studies such as 2D and 3D proliferation assays, migration assays, adhesion assays, proteinase secretion studies and pseudotube formation assays to investigate angiogenesis. Our findings suggest the possibility that the AG-9 peptide present in patient sera may dramatically influence cancer progression and could be used in the design of new, innovative antitumor therapies. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 25), pp: 17839-17857

Evaluation pré-clinique du potentiel thérapeutique d'un analogue de la vitamine D à large fenêtre thérapeutique pour le traitement du cancer de la prostate

Auteurs : Gilles LAVERNY ; Louisa RAMSPACHER ; Elise GRELET ; Daniela ROVITO ; Jean Marc BORNERT ; Natacha ROCHEL ; Daniel METZGER

IGBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Université de Strasbourg
1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch

E-mail : Laverny@igbmc.fr

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer masculin le plus fréquent et la 2ème cause de mort par cancer, notamment en raison de l'absence de traitement efficace pour les stades agressifs.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un faible taux de vitamine D circulant corrèle avec la sévérité du CaP. La vitamine D bioactive (VitD) contrôle l'homéostasie calcique et phosphatique, et possède des activités antiprolifératives et immunomodulatrices d'intérêt pour le traitement de maladies réfractaires, dont certains cancers. Mais, son utilisation clinique est limitée par son effet hypercalcémique.

La perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeur Pten et/ou p53 est fréquente dans les CaP. Ainsi, le laboratoire a généré des souris Ptenpe^{-/-} et Pten/p53pe^{-/-} ayant une ablation sélective de Pten et/ou p53 dans les cellules épithéliales prostatiques chez l'adulte. Ces souris développent des néoplasies intra-épithéliales prostatiques (PIN) qui deviennent progressivement sénescents, limitant l'évolution tumorale. Suite à cette phase de latence, des adénocarcinomes apparaissent. Ainsi, ces souris miment les phases précoces de la carcinogénèse prostatique humaine.

Nous avons identifié un analogue de la VitD, le XeMeCF3, qui réduit la prolifération de cellules humaines dérivées de CaP métastatiques, et a une large fenêtre thérapeutique. Pour déterminer son effet sur les lésions précancéreuses, des souris Ptenpe^{-/-} et Pten/P53pe^{-/-} ont été traitées 3 semaines avec le XeMeCF3 pendant la phase de latence. Nos résultats montrent que cet analogue diminue la réaction stromale et induit l'apoptose de cellules épithéliales sénescents, conduisant à la diminution de la sévérité des PINs.

Comme le développement du CaP s'étale sur plusieurs décennies chez l'homme, l'utilisation en clinique d'analogues de la VitD, tel que le XeMeCF3, visant à éliminer les cellules sénescents pendant la phase de latence représente une stratégie thérapeutique potentielle.

Projet financé par le CE.

The ribosome: a platform for the development of new anti-cancer drugs?

Auteurs : Simone PELLEGRINO

IGBMC - CNRS UMR 7104 - Inserm U 1258 - Université de Strasbourg
1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch

E-mail : simonpelle81@gmail.com

Résumé

The ribosome is the gigantic macromolecular machinery responsible for protein biosynthesis in all kingdoms of life. The inhibition of its function is one of the most common way used to treat bacterial infections. Similarly, it has been shown that small molecules possessing anti-cancer activities can target the ribosome in eukaryotes, thereby halting the translation process. Recently, the X-ray structure determination of the *Saccharomyces cerevisiae* 80S ribosome (1) provided an outstanding model for the understanding of the mechanism of protein synthesis inhibition in eukaryotes.

We have contributed in solving the crystal structure of several inhibitors bound to the eukaryotic 80S ribosome, and characterised their molecular mechanism of function (2-7). The elucidation, at atomic detail, of the binding mode of such natural or synthetic compounds, within the target binding sites, represents only the first step of a multidisciplinary and highly collaborative approach that aims to enhance the potency and specificity of the drugs, while keeping our interest also on the complete understanding of the mechanism of function of these compounds.

Here I will present two examples of drugs binding to different sites on the 80S ribosome. Atomic resolution data obtained will pave the way for novel design strategies of improved anti-cancer compounds that target the 80S ribosome in eukaryotes.

- 1) Ben-Shem et al., *Science* (2011)
- 2) Garreau de Loubresse et al., *Nature* (2014)
- 3) Prokhorova et al., *Scientific reports* (2016)
- 4) McClary et al., *Cell Chemical Biology* (2017)
- 5) Könst et al., *Nature Chemistry* (2017)
- 6) Prokhorova et al., *PNAS* (2017)
- 7) Pellegrino et al., *Structure* (2018)

Posters

Epidémiologie - SHS - Qualité de vie

Identification des ressources et des compétences développées par les conjoints de patients atteints d'un cancer colique à un stade avancé : une étude qualitative.

Auteurs : MEUNIER-BEILLARD Nicolas; PONTHER Nathalie; LEJEUNE Catherine

NMB : CHU de Dijon, CIC-EC 1432/DRCI, 21000 DIJON

NP : IREPS BFC, 21000 DIJON

CL : Université de Bourgogne/CIC-EC 1432, UFR Sciences de la santé, 21000 DIJON

E-mail : nicolas.meunier-beillard@u-bourgogne.fr

Résumé

Les aidants familiaux jouent un rôle central auprès des patients présentant un cancer de stade avancé. Parmi les proches susceptibles d'apporter une aide aux personnes malades, les conjoints, en raison des liens qui les unissent et parce qu'ils partagent leur vie quotidienne, sont sans doute les plus confrontés à la maladie. Ils sont également majoritairement désignés comme étant l'aidant principal. L'irruption de la maladie et le besoin d'accompagnement qu'elle nécessite, viennent bouleverser en profondeur les différents équilibres structurant leur quotidien et leur organisation. Ils viennent aussi questionner la nature des relations qu'ils entretiennent, dans une diversité d'espace-temps soumise à une régulation précise et rigoureuse permettant la stabilité des activités sociales de ses membres. L'aide à apporter n'étant jamais entièrement prévisible ni planifiable, les conjoints doivent constamment adapter leurs comportements, modifier leur(s) rôle(s) et leur aide en fonction des évolutions de la maladie, de l'état de santé et du vécu du proche malade. Ils doivent donc apprendre à devenir « compétents » et tenter de tirer parti de combinaisons appropriées de ressources, qu'elles soient internes ou externe au couple. S'interroger, à partir d'une enquête qualitative, sur ces aspects organisationnels et structurels de l'aide apportée par les conjoints nous a semblé important dans cette étude car la nature de ces choix et leurs conséquences peuvent considérablement venir renforcer, ou au contraire affaiblir, le degré d'implication des aidants, leur potentielle reconnaissance vis-à-vis de leur rôle d'accompagnement ainsi que leur propre état de santé et leur qualité de vie. L'objectif de notre analyse était donc d'identifier les compétences mobilisées, développées ou réactualisées par les conjoints de patients présentant un cancer du côlon, ainsi que les ressources associées dans lesquelles ils choisissent ou non de puiser.

Monitoring en pratique clinique courante de la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Auteurs : Sophie PAGET-BAILLY, Guillaume MOUILLET, Antoine THIERRY-VUILLEMIN, Elsa KALBACHER, Rajeev RAMANAH, Nathalie MENEVEAU, Astrid POZET, Aurélia MEURISSE, Oumelkheir DJOUMAKH, Cecile ROLLER, Ikram ES-SAAD, Morgane CHOTARD, Joëlle FRITZSCH, Amélie ANOTA, Christophe BORG, Virginie WESTEEL

E-mail : spaget@chu-besancon.fr

Résumé

Contexte Plusieurs études montrent un bénéfice de l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé (QdV) en routine, en termes de QdV, de communication patient-médecin, de survie. Ces études sont majoritairement anglo-saxonnes. Des données françaises, évaluant la faisabilité d'une telle démarche dans le contexte français, sont requises.

Méthodes Trois études de faisabilité sont en cours : GYNEQOL-Pilote (cancers gynécologiques pelviens), QOLIBRY (cancers du sein, bronchopulmonaire, colorectal), QUANARIE (cancer rénal métastatique). Les premières inclusions ont débuté en septembre 2015. Les études GYNEQOL et QOLIBRY sont des études monocentriques tandis que neuf centres de l'inter-région Grand Est ont été ouverts pour l'étude QUANARIE.

Dans ces trois études, le logiciel CHES est utilisé pour le remplissage des questionnaires de QdV par les patients avant leur consultation de cancérologie (EORTC QLQ-C30 et modules spécifiques) et la présentation graphique instantanée des scores de QdV aux cliniciens.

Les critères de jugement de ces études de faisabilité sont notamment l'acceptabilité par les patients, les taux de remplissage des questionnaires de QdV, l'attrition, la faisabilité organisationnelle, l'utilisation des résultats et la satisfaction des cliniciens.

Résultats En septembre 2018 près de 400 patients ont déjà été inclus (GYNEQOL n=116, QOLIBRY n=217, QUANARIE n=56). Les inclusions sont terminées pour GYNEQOL et QUANARIE et se poursuivent pour QOLIBRY. Les suivis sont encore en cours. Les premiers retours en termes de faisabilité pratique sont encourageants. Bien que le temps nécessaire à la sensibilisation et à la formation des cliniciens impliqués ne doive pas être sous-estimé, l'implication croissante des cliniciens est encourageante.

Discussion

Ces études vont permettre d'appréhender la faisabilité d'une démarche de monitoring de la QdV des patients atteints de cancer en France. Une prochaine étude, REMOQOL, en collaboration avec des chercheurs en psychologie, permettra de comparer la qualité perçue de la relation de soin avec et sans utilisation du CHES. L'ensemble de ces études apportera une vision globale et multidimensionnelle, permettant ensuite l'optimisation de la démarche et des futures études visant à évaluer l'efficacité du monitoring de la QdV en pratique

La santé mentale au travail au sein des couples ayant un passé de cancer: influences réciproques

Auteurs : Marie Saramago, Université de Lorraine ; Fabienne Lemétayer, Université de Lorraine

E-mail : marie.saramago@hotmail.fr

Résumé

Introduction:

L'augmentation croissante de la survie après un cancer conduit de plus en plus à accompagner les personnes concernées ou ayant été concernées par cette maladie à un retour à la vie active (devenu une des priorités du Plan cancer 2014-2019). Le travail est un élément important de la qualité de vie des patients (Blasi, Bouteyre et Rollin, 2011). La reprise de l'activité professionnelle peut s'accompagner d'un sentiment de vulnérabilité ou de solitude entravant la santé mentale au travail et pouvant conduire sur le long terme au burnout (Bézy, 2013). De plus, le bien-être au travail est une variable de plus en plus étudiée dans le champ de la psychologie de la santé mais elle a été peu appréhendée dans le contexte de la reprise au travail après un cancer. Parallèlement, la littérature a montré que le conjoint a un rôle protecteur vis-à-vis de la détresse psychologique chez l'autre membre du couple durant le cancer. L'objectif de cette étude est double. Il s'agira d'identifier d'une part, les influences réciproques des manifestations anxieuse et dépressive sur le burnout et d'autre part celles des ressources personnelles (auto-efficacité et optimisme) sur le bien-être au travail au sein d'un groupe clinique, afin d'examiner et de comparer les processus mis à jour avec un groupe contrôle.

Matériel : 20 couples dont la femme a un passé de cancer du sein (groupe clinique) et 100 couples sans passé de cancer (groupe contrôle) ont répondu à divers questionnaires évaluant le bien-être au travail (Dagenais-Desmarais, 2010), le burnout (Shirom et Melamed, 2006), les manifestations anxieuse et dépressive (Zigmond et Snaith, 1983) l'optimisme dispositionnel (Sheier et Carver, 1994) et l'auto-efficacité (Schwarzer & Jerusalem, 1995). Les analyses comparatives ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS v.23. Les analyses prédictives des variables susceptibles d'influer sur le burnout et le bien-être au travail ont été réalisées par la méthode *Partial Least Square* (PLS), en utilisant le logiciel SmartPLS 3 (Ringle, Wende et Becker, 2015) et la méthode basée sur le *bootstrapping*.

Résultats : Les résultats ont montré qu'il n'existe pas de différence significative concernant les variables étudiées entre les femmes et leur partenaire du groupe clinique. Cependant, il a été montré que les femmes du groupe contrôle présentent des scores significativement plus élevés pour l'humeur anxieuse. Aucune autre différence en fonction du genre n'est noté au sein du groupe contrôle. De plus, il est important de noter que les scores concernant l'humeur anxieuse et dépressive sont en deçà des seuils critiques pour les deux groupes. Néanmoins, si l'on se réfère aux scores seuils de l'HADS, les taux de prévalence sont plus élevés concernant la symptomatologie dépressive sévère pour les hommes du groupe clinique. Parallèlement, les analyses prédictives nous ont montré que les manifestations anxieuses et dépressives des femmes prédisaient significativement le score de burnout des hommes chez les couples ayant connu un cancer ($p < .05$).

De la même façon, les ressources personnelles des femmes de ce même groupe (auto-efficacité et optimisme) ont une influence sur le bien-être au travail de leur conjoint ($p < .01$).

Ces résultats ne sont pas retrouvés chez le groupe contrôle où nous n'observons que des effets directs des manifestations anxieuse et dépressive de chaque conjoint sur son propre score de burnout ($p < .01$). De plus, le burnout de l'homme impacte celui de sa compagne ($p < .05$).

Discussion : Les analyses par bootstrapping ont montré des différences entre les groupes cliniques et contrôle quant aux variables prédictrices de la santé mentale au travail de chacun des conjoint. Ces premiers résultats ont mis en avant qu'il existe des influences réciproques au sein des couples avec un passé de cancer. Ainsi, il semblerait que le conjoint masculin soit davantage impacté au travail par la santé émotionnelle de sa femme et les ressources dont elle dispose. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux de Segrin et al. (2007) qui ont montré que l'anxiété ressentie par ces femmes dans l'après cancer (peu de la récurrence, incertitude quant à l'avenir) étaient associées à celle de leur partenaire montrant de véritables influences induites par ce construit. Effectivement, tout au long de la trajectoire de la maladie et dans l'après cancer, tous deux doivent faire face aux difficultés qu'ils vont rencontrer (Dankoski et Pais, 2007). Les femmes vont tenter de concilier travail, santé et famille (Chassaing et Waser, 2010) alors que les hommes vont souvent se centrer sur le bien-être de leur partenaire et la façon dont ils peuvent les aider (Mitchell et al., 2013). Ainsi, les hommes semblent impactés pour leur santé mentale au travail par l'anxiété de leur partenaire et ce même dans l'après cancer. De plus, le calcul des taux de prévalence nous a permis de voir que les conjoints des femmes ayant eu un cancer présentent une fragilité même dans l'après cancer dont il faut tenir compte. A la lumière de la conclusion de l'étude de Kim et al. (2008), ces résultats suggèrent que les couples devraient bénéficier d'interventions qui vont améliorer leur capacité à gérer la détresse psychologique, en particulier celle de l'épouse, ce qui va améliorer la santé mentale des deux partenaires.

Description et évolution de l'incidence des carcinomes micropapillaires de la thyroïde de 1975 à 2015

Auteurs : A. Debreuve-Theresette (1); M. Zalzali (2); C. Richard (2); A. Verma (2); C. Schvartz (1)

(1) Registre des Cancers de la Thyroïde de la Marne et des Ardennes
(2) Unité Thyroïde Institut de cancérologie Jean Godinot, Reims

E-mail : adeline.debreuve-theresette@reims.unicancer.fr

Résumé

Objectif

L'incidence annuelle du cancer de la thyroïde a presque triplé au cours des quatre dernières décennies, grâce à l'amélioration des procédures de diagnostic, qui permettent de détecter des tumeurs plus petites, comme les microcarcinomes papillaires (MPC) définis comme inférieures ou égales à 10mm. L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution de l'incidence et des caractéristiques des MPC au cours des 40 dernières années.

Méthode

Notre étude de cohorte historique, descriptive et observationnelle est basée sur les données du registre spécialisé du cancer de la thyroïde, qui regroupe tous les sujets résidant dans les départements de la Marne ou des Ardennes, chez qui un cancer de la thyroïde a été diagnostiqué entre 1975 et 2015.

Résultats

2815 patients ont été inclus, dont 1037 avaient un MPC (36,8%). Ce pourcentage augmente de 18,9% à 48,6% entre la période 1975-1984 et la période 2005-2015.

Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale passent de 0,56 (pour 100000 personnes-années) à 4,68 entre la période 1975-1984 et la période 2005-2015. L'incidence était plus élevée chez les femmes (0,98 en 75-84 vs 7,43 en 05-15) que chez les hommes (0,15 en 75-84 vs 1,89 en 05-15).

Les taux d'incidence ont augmenté davantage chez les personnes âgées de 50 ans et plus (de 0,18 en 75-84 à 2,48 chez les 05-15), que chez les moins de 50 ans (de 0,38 en 75-84 à 2,21 en 05-15).

La majorité des MPC (80,1%) ont été découverts fortuitement lors d'un examen histologique alors que le patient était opéré pour une pathologie bénigne.. Les tumeurs étaient associées à un excellent taux de survie: il y avait peu d'événements évolutifs (2,1%); aucun patient n'est décédé d'un MPC.

Conclusion

Notre étude montre une forte augmentation de l'incidence des MPC. La plupart ont été découverts fortuitement lors d'un examen histologique dans le cadre d'une chirurgie pour pathologie bénigne. Les changements dans l'accès aux soins de santé et les pratiques des médecins et des pathologistes sont des explications probables de nos constatations.

Cancers digestifs - pancréas

Type IV collagen matrikines affect extracellular vesicle release by HT-29 cells

Auteurs : BRASSART-PASCO Sylvie (1), CHARLE Magalie (1), BRASSART Bertrand (1), TERRYN Christine (2), MICHEL Jean (3), BERQUAND Alexandre (3), OUDART Jean-Baptiste (1). RAMONT Laurent (1), MONBOISSE Jean-Claude (1).

1-UMR CNRS/URCA 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDyC), Reims.

2-Plateforme d'Imagerie Cellulaire et Tissulaire, URCA, Reims.

3-Laboratoire de Recherche en Nanosciences (LRN), EA 4682, URCA, Reims.

E-mail : sylvie.brassart-pasco@univ-reims.fr

Résumé

Colorectal cancer is the third most common cancer in France, with 43,068 cases diagnosed in 2015. Cancer cell communicates with each other by direct contact, through diffusible factors, and through extracellular vesicles (EVs) exchanges. EVs (exosomes and microvesicles) released by colon cancer cells display integrins on their surface which facilitate their adhesion to specific organs. They play a role in the preparation of metastatic niches favoring circulating tumor cell adhesion. They also display on their surface proteinases that are involved in the degradation of the extracellular matrix, especially MT1-MMP, a transmembrane metalloproteinases. We have identified matrikines (bioactive peptides) derived from collagen IV with anti-tumor properties: the YSNSG peptide, derived from tumstatin (NC1 [alpha3(IV)] domain) and the QKISRCQVCVKYS peptide from tetrastatin (NC1 [alpha4(IV)] domain). These peptides inhibit colon cancer cell migration and tumor growth. We studied the influence of these two peptides on the release of EVs, isolated by differential centrifugation. Transmission electron microscopy (TEM) and Atomic-force microscopy (AFM) analysis showed that both peptides decrease the size of the exosomes released by HT-29 cells. The YSNSG peptide also inhibits the number of released microvesicles. Isolated EVs were labelled and their up-take by HT-29 cells was monitored by confocal microscopy. Intracellular labelling is lower when the cells are incubated in the presence of EVs resulting from incubation with both peptides than in control condition. Incubation of HT-29 with EVs released by peptide-treated cells decreases cell invasion compared to EVs resulting from control cells. Furthermore, both peptide treatments affect MT1-MMP protein and mRNA content in EVs. In conclusion, matrikines appear to influence EV-mediated extracellular communication.

PHYSIOPATHOLOGIE DU GENE HOMEOTIQUE CDX2 DANS LE PANCREAS

Auteurs : Bénédicte CARON (1), Asmaa NAIR (1), Gerlinde AVEROUS (3), Elisabeth MARTIN (1), Jean-Noël FREUND (1), Jean-Marie-REIMUND (1,2), Isabelle DULUC (1)

(1) Université de Strasbourg, INSERM UMR-S1113 IRFAC, 3 avenue Molière, Strasbourg

(2) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Service d'Hépatogastroentérologie et Assistance Nutritive

(3) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Département de Pathologie

E-mail : caron.benedicte@hotmail.fr

Résumé

Contexte : Le gène homéotique CDX2 est exprimé dans l'épithélium intestinal mais peut s'exprimer de manière ectopique dans certains organes d'origine endodermique. Il peut alors être associé au développement d'une métaplasie intestinale, considérée comme une lésion précancéreuse. Dans le pancréas, une expression de CDX2 dans des lésions précancéreuses et des adénocarcinomes (ADK) a été mise en évidence. L'objectif de ce travail consiste à étudier le rôle de CDX2 dans la cancérogenèse pancréatique.

Méthodes : 78 patients ayant eu une chirurgie à visée curative pour un ADK du pancréas entre le 01/01/06 et le 31/12/11, suivie d'un traitement adjuvant par Gemcitabine, ont été inclus de manière rétrospective. L'expression de CDX2 dans l'ADK du pancréas a été recherchée par immunohistochimie. Les médianes de survie ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test de Log-rank. La fonction du gène CDX2 au cours du processus tumoral du pancréas a été étudiée grâce à un modèle murin d'expression ectopique de CDX2 dans le pancréas.

Résultats : L'expression de CDX2 était mise en évidence chez 46 patients (59%). La médiane de survie sans récurrence (SSR) était de 9,9 mois chez les patients présentant un ADK pancréatique n'exprimant pas CDX2, alors que pour les patients exprimant CDX2, la médiane de SSR était de 15 mois ($p=0,1$). La médiane de survie globale (SG) était de 21,1 mois dans le groupe ayant un ADK n'exprimant pas CDX2, alors qu'elle était de 25,7 mois pour le groupe exprimant CDX2 ($p=0,23$). L'expression ectopique de CDX2 dans le pancréas des souris entraîne l'apparition d'une métaplasie acino-canalaire (15/17) et pour certaines un phénotype évocateur de tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) de type intestinal (2/17). Aucune évolution néoplasique n'a été observée.

Discussion : Ces résultats suggèrent qu'il existe un lien entre l'expression de CDX2 dans l'ADK pancréatique et la survie. L'expression de CDX2 semble être un facteur de bon pronostic suggérant qu'il pourrait exercer la fonction de suppresseur de tumeurs dans le pancréas. Ce travail apportera à terme une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse pancréatique, essentielle pour une meilleure prise en charge thérapeutique du cancer du pancréas.

Optimisation de la chimioradiothérapie à base de gemcitabine par un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase dans les cancers du pancréas.

Auteurs : Waïsse Waïssi*, Hélène Burckel*, Gaëlle Larderet*, Anaïs Nicol*, Marc Rousseau**, Georges Noel*

*Laboratoire de Radiobiologie, Centre Paul STRAUSS, IPHC UMR 7178, Strasbourg

**Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR 7178, Strasbourg

E-mail : wwaïssi@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Introduction : Le pronostic du cancer du pancréas est extrêmement péjoratif avec un taux de survie globale à 5 ans inférieur à 5%, tout stade confondu. Trente pourcents des patients présentent, lors du diagnostic, un cancer du pancréas localement avancé pouvant bénéficier d'une chimioradiothérapie à base de gemcitabine, efficace mais toxique. Nous avons évalué in vitro et in vivo, l'effet d'un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), l'olaparib, sur la radiosensibilisation de 4 lignées cellulaires d'adénocarcinomes du pancréas.

Matériels et méthodes : Les 4 lignées cellulaires d'adénocarcinomes pancréatiques, PANC-1, MIA PaCa-2, AsPc-1, BxPC-3, ont été traitées par gemcitabine et/ou olaparib et/ou irradiation (2, 5 et 10 Gy, en une fraction). Nous avons évalué la survie clonogénique, la distribution dans cycle cellulaire, la quantification γ -H2AX, l'apoptose et l'autophagie. Par la suite, nous avons étudié la radiosensibilisation avec l'irradiation photons et protons de la lignée MIA PaCa-2 in vivo.

Résultats : les fractions de survie cellulaire n'étaient pas diminuées par l'olaparib et ceci jusque 1 μ M. L'olaparib radiosensibilisait plus que la gemcitabine pour les lignées PANC-1 (Standard Enhancement Ratio (SER) = $1,51 \pm 0,05$ et $1,03 \pm 0,04$, respectivement) et MIA PaCa-2 (Standard Enhancement Ratio (SER) = $1,27 \pm 0,02$ et $1,11 \pm 0,04$, respectivement). Concernant la lignée cellulaire AsPC-1, elle était la plus radiosensible (aucune colonie n'a pu être mise en évidence avec des doses d'irradiation >5 Gy). Enfin, la lignée BxPC-3 était la lignée la plus radiorésistante. In Vivo, nous avons pu montrer que l'irradiation par protonthérapie à la dose de 10 Gy ralentissait de manière significative ($p < 0,001$) la croissance tumorale ($45 \pm 3,7$ jours) comparativement à l'irradiation photon ($29 \pm 1,2$ jours). Une radiosensibilisation est observée lorsque les tumeurs sont préalablement traitées par l'olaparib et ceci que ce soit après irradiations photons ($p = 0,045$) ou protons ($p = 0,028$). De même, les résultats mettaient en évidence un ralentissement de la croissance tumorale significatif après traitement par la gemcitabine et ceci que ce soit après irradiation photons ($p = 0,035$) ou protons ($p = 0,0003$). L'association gemcitabine et olaparib a mis en évidence un ralentissement de la croissance tumorale comparativement aux groupes sans traitement.

Conclusions : ces données mettent en évidence une radiosensibilisation in vitro et in vivo des tumeurs pancréatiques par l'olaparib avec de fortes doses d'irradiation. L'analyse des données transcriptomiques en cours permettra d'identifier les voies de signalisation mises en jeu dans la radiosensibilisation par la gemcitabine et/ou l'olaparib.

Imagerie, Métabolomique Nouveaux Marqueurs

Caractérisation moléculaire du potentiel évolutif de lésions cutanées précancéreuses : les kératoses actiniques.

Auteurs : Hélène Dubois-Pot-Schneider¹, Marine Amouroux¹, François Plénat¹, Grégoire Khairallah^{1,2}, Frédéric Marchal^{1,3}

1 Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France

2 CHR Metz-Thionville, F-57000 Metz, France

3 Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, F-54000, France

E-mail : helene.dubois-pot-schneider@univ-lorraine.fr

Résumé

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions cutanées causées en majorité par une exposition chronique aux rayons du soleil. Les KA peuvent évoluer selon trois modalités : régresser spontanément, persister et évoluer vers un carcinome épidermoïde (CE) potentiellement invasif. Du fait de leur forte prévalence, 40 % de la population adulte (>40 ans) mondiale, les KA représentent un enjeu médico-économique majeur. A l'heure actuelle, le praticien chargé de réséquer ces lésions ne dispose d'aucune méthode pour discriminer ces trois classes cliniques décrites par la Société Française de Dermatologie.

Pour combler cette lacune, nous proposons, pour la première fois, d'établir une signature moléculaire robuste de ces trois classes de KA par une approche transcriptomique à partir d'échantillons cutanés de patients prélevés dans le cadre d'un essai clinique en cours au CHR Metz-Thionville.

Par une approche non supervisée, réalisée sur les cinq premiers patients de l'essai clinique, nous avons montré qu'il est non seulement possible de discriminer les CE et les tissus sains selon leur profil moléculaire, mais surtout que les KA sont une classe hétérogène, puisque certaines présentent une signature proche des CE (KA évolutives), d'autres proches du tissu sain (KA non évolutive).

Il est maintenant nécessaire de conforter ces résultats très prometteurs sur un plus grand nombre de patients. Une attention particulière sera portée à l'identification des voies de signalisation et de régulation mises en jeu afin de proposer des biomarqueurs caractéristiques de chaque classe de KA. Ces biomarqueurs pourront être proposés en anatomo-pathologie de routine pour permettre une meilleure classification de ces lésions et à terme adapter la prise en charge du patient : limiter les délabrements chirurgicaux associés aux résections de KA identifiées comme étant « à régression spontanée » et réséquer plus spécifiquement les KA identifiées comme étant à potentiel évolutif.

Validation du caractère pronostique d'une forte de l'intégrine $\alpha 5$ dans les glioblastomes traités par le protocole STUPP

Auteurs : Nelly Etienne-Selloum¹, Julien Prade³, Fatma El Azumi⁴, Mathieu Boone³, Henri Sevestre⁴, Stéphanie Trudel⁵, Pascal Caillet⁶, Nicolas Gibert⁶, Alexandre Coutte⁷, Christine Desenclos⁸, Jean-Marc Constans⁹, Bruno Chauffert³ et Monique Dontenwill¹

- (1) UMR 7021 CNRS/Unistra, Laboratoire de Bioimagerie et Pathologies, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Illkirch ;
 (2) Service pharmacie, Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss, Strasbourg ;
 (3) Service d'oncologie médicale, CHU Amiens-Picardie, Amiens ;
 (4) Service d'anatomie et cytologie pathologique, CHU Amiens-Picardie, Amiens ; (5) Laboratoire d'oncobiologie moléculaire, CHU Amiens-Picardie, Amiens ;
 (6) Service épidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique, registre du cancer de la somme, CHU Amiens-Picardie, Amiens ;
 (7) Service de radiothérapie, CHU Amiens Picardie, Amiens ;
 (8) Service de neurochirurgie, CHU Amiens-Picardie, Amiens,
 (9) Service de radiologie et imagerie médicale, CHU Amiens-Picardie.

E-mail : netienne@unistra.fr

Résumé

Contexte : L'identification de facteurs pronostiques et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques d'intérêt sont prioritaires pour la prise en charge du glioblastome (GBM) dont la survie médiane ne dépasse pas les 18 mois. L'analyse génomique de plusieurs cohortes de patients porteurs d'un GBM a montré qu'une plus forte expression de l'ARN messager codant pour l'intégrine $\alpha 5$ est associée à une réduction de la survie des patients. Cependant, la démonstration de cette corrélation au niveau protéique reste à faire.

Méthodes : L'objectif de notre étude rétrospective et multicentrique est de déterminer par une approche immunohistochimique si l'expression de l'intégrine $\alpha 5$ est un facteur pronostique de la survie des patients atteints de GBM. Des coupes paraffinées de GBM ont été marquées par immunofluorescence et analysées par microscopie confocale. Les données cliniques et de survie correspondantes ont été répertoriées.

Résultats : Sur 297 patients diagnostiqués pour un glioblastome entre 2006 et 2013, 152 remplissaient les critères d'inclusion (traitement initial par le protocole STUPP, âge > 18 ans) et 95 échantillons tumoraux étaient exploitables pour l'analyse finale. L'âge médian est de 58 ans, avec une répartition de 64 hommes pour 34 femmes. La majorité des patients a bénéficié d'une chirurgie macroscopique (43%) ou partielle (36%). En analyse univariée par le test du Log Rank, on observe une réduction significative de la survie sans progression chez les patients dont la tumeur exprime plus fortement l'intégrine $\alpha 5$ (HR = 0,5824; 95%CI [0,3538-0,9588] ; p= 0,033), suggérant que le niveau d'expression de cette protéine est un facteur pronostique de réponse au protocole STUPP. La réduction de la survie globale est à la limite de la significativité (HR = 0,6362; 95%CI [0,4047-1,0000]; p=0,05).

Discussion : Notre étude valide pour la première fois au niveau protéique le caractère pronostique d'une forte expression de l'intégrine $\alpha 5$ dans les GBM. Elle confirme également son intérêt comme cible thérapeutique et potentiel facteur de résistance au témozolomide.

Cryo nano analysis of changes in the water, dry mass and elements contents during nucleolar stress induced by different inhibitors of RNA synthesis

Auteurs : Michel J., Nolin, F., Wortham, L., Tchelidze, P., Banchet, V., Lalun, N., Terryn, C. and Ploton, D

Université de Reims Champagne Ardenne, France

E-mail : jean.michel@univ-reims.fr

Résumé

We developed a new correlative light and cryo-STEM method to quantify water, dry mass and element content at a nanoscale resolution within compartments of control, pre-apoptotic and apoptotic cancerous cells (1) (2). Recently, we improved our data analysis to also quantify macromolecular crowding i.e. the percentage of cell volume occupied by hydrated macromolecules.

We here investigated whether different inhibitors of RNA synthesis that induce nucleolar stress provoke similar changes in the molecular crowding and element content within compartments of Hela cells stably expressing H2B-GFP. In this study, we used three RNA synthesis inhibitors: i) CX-5461 that specifically inhibits ribosomal RNA synthesis (rRNA) and induce cell senescence (treatment during 30 h) (3), ii) DRB that inhibits mRNA synthesis and rRNA processing without inducing apoptosis (treatment during 6 h) and iii) Dactinomycin (DAM) at high concentration that inhibits rRNA and mRNA synthesis inducing pre-apoptotic cells (treatment during 5 h). Water, dry mass and elements contents were quantified in five different regions of interest of each control and treated cells: condensed chromatin, nucleolar components, nucleoplasm, cytosol and mitochondria.

To complete these results we studied the localization of phosphorylated NF- κ B (pNF- κ B). Interestingly, we found that pNF- κ B was localized within the nucleus only when cells were treated with DAM.

This study reveals that several RNA synthesis inhibitors induce strong different changes in cellular biophysical properties such as molecular crowding and element contents. We hypothesize that these changes have important effects on cell metabolism (4) and on inhibition or activation of some regulatory proteins such as NF- κ B.

(1) Nolin F. et al. Cell Mol Life Sci (2013)

(2) Nolin F. et al. Plos One (2016)

(3) Drygin D. et al. Cancer Res. (2011),

(4) Mourao M. et al. Biophys. J. (2014)

Immunologie et Cancer

Immunological interest of the pulsation of classically activated, proinflammatory/killer macrophages, using necrotic Jurkat T-cell line lysates and adjuvant biphasic role of thymoquinone

Auteurs : Maroua Miliani¹, Mouna Nouar¹, Océane Paris², Gérard Lefranc³, Franck Mennechet², Mourad Aribi^{1,*}

¹Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology, W0414100. University of Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algeria

²Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM) - UMR5535, CNRS et Université de Montpellier, France

³Institut de Génétique Humaine, UMR 9002 CNRS-Université de Montpellier, Montpellier, France

***Auteur de correspondance:** Prof. Mourad Aribi. Laboratory of Applied Molecular Biology and Immunology, W0414100, Imama-Mansourah, Rocade # 2, Department of Biology. University of Tlemcen, 13000 Tlemcen, Algeria. Tel: +213-0-556-281-751. Fax: +213-0-4321-5534.

E-mail: <m_aribi@mail.univ-tlemcen.dz> or <m_aribi@outlook.fr> or <m_aribi@yahoo.fr>
PO Box: 262, Imama-Mansourah, Tlemcen, 13000, Algeria

E-mail : m_aribi@outlook.fr

Résumé

Context: Antitumor activity of classically activated M1 macrophage (M ϕ) may be impaired within the tumors, by the malignant cell itself, and could even be polarized towards alternatively activated, anti-inflammatory/immunosuppressive M2 phenotype. We evaluated the effects of M1 M ϕ pulsation with Jurkat necrotic T-cell line lysates (NecrJCL), and the potential adjuvant role of thymoquinone (TQ, 2 isopropyl-5-methyl-1,4-benzoquinone, C₁₀H₁₂O₂) on its functional activities, and on pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during its interaction with autologous CD4+ T- cells.

Methods: Assays were carried out on culture or co-culture system containing NecrJCL-pulsed or non-pulsed M ϕ s, treated or not with TQ.

Results and Discussion: TQ markedly upregulated functional activities of NecrJCL-pulsed M ϕ s, and the levels of M1/T helper 1 (Th1)-associated cytokines, and, conversely, markedly downregulated the levels of regulatory/immunosuppressive cytokines and M2-associated arginase activity, in a dose-dependent manner. In addition, higher doses of TQ may have, however, lowering effects on NecrJCL-pulsed M ϕ s. Moreover, the action of TQ proved to be different, even opposed, when we compare between pulsed and non-pulsed cells, which could suggest the biphasic role of TQ. In conclusion, pulsed M1 M ϕ s appear to maintain their profiles during their crosstalk with CD4+ T-cells. Additionally, their overall functional activities could be enhanced with appropriate doses of TQ, acting as a successful adjuvant.

Keywords: Pulsed-M1 macrophages, Thymoquinone, M1 macrophage-CD4+ T-cell crosstalk, Necrotic Jurkat T cell line lysates

Impact du monoxyde d'azote (NO) sur l'immunogénicité des chimiothérapies : Analyse des mécanismes moléculaires

Auteurs : Cindy Racœur, Nesrine Mabrouk, Lucile Dondaine, Nadhir Yousfi, Lionel Apetoh, Ali Bettaieb et Catherine Paul

CR, NM, LD, NY, AB, CP : Laboratoire Immunologie et immunothérapie des cancers (LIIC), EA7269 uB-EPHE, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 DIJON
LA : Equipe CD4 DNA, UMR Inserm 1231, uB, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 DIJON

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

Résumé

Les résultats issus d'études précliniques suggérant la contribution du système immunitaire dans l'efficacité de la chimiothérapie ont été validés chez l'homme. Il est ainsi établi que la mort immunogène (ICD) induite par certaines chimiothérapies joue un rôle clé dans leur efficacité thérapeutique. Par ailleurs, nos données préliminaires montrent une activité anti-tumorale synergique entre les chimiothérapies immunogènes et les immunothérapies ciblant les points de contrôle immunitaire. Ainsi, rendre immunogène une chimiothérapie non immunogène représente un enjeu majeur. Ce projet vise à mettre en évidence la capacité d'un donneur de monoxyde d'azote (NO), la Trinitrine, un médicament couramment utilisé en cardiologie et en essai clinique en oncologie, à moduler le caractère immunogène des chimiothérapies et ainsi permettre le maintien de réponses T CD8 efficaces conduisant à des réponses thérapeutiques complètes et durables. Ces travaux mettent ainsi en exergue le rôle essentiel du NO dans le mécanisme d'ICD, en régulant le mécanisme d'externalisation de la calréticuline.

Autres

Evaluation de la contribution du récepteur LRP-1 lors des processus d'angiogenèse tumorale dans un modèle de cancer mammaire triple négatif in vivo

Auteurs : Océane Champion (1), Camille Bour2, Jessica Thevenard Devy1,2, Christophe Schneider2, Nicolas Etique1,2, Stéphane Dedieu1,2, Jérôme Devy1,2

1 Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes et Naturelles, chemin des rouliers, 51687 Reims Cedex 2, France

2 CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, Reims, France

Corresponding author: Jerome.devy@univ-reims.fr

E-mail : campionoceane@gmail.com

Résumé

Le récepteur LRP-1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1) est un récepteur d'endocytose multifonctionnel qui fait partie de la famille des récepteurs aux LDL. Ce récepteur exerce un rôle crucial dans le contrôle de la dynamique du protéome membranaire. [1] Afin d'évaluer son implication dans un modèle de cancer mammaire triple négatif (lignée MDA-MB-231) in vivo, une stratégie d'interférence à l'ARN a été utilisée, basée sur l'expression stable d'un shRNA. 42 jours suivant l'injection orthotopique de cellules cancéreuses MDA-MB-231 shLRP-1 (dont l'expression de LRP-1 est réprimée) et shCtrl (comparables aux cellules MDA-MB-231 sauvages) chez des souris BALB/c-nu, un retard de croissance tumoral s'élevant à 40% a pu être observé (257 mm³ vs 432 mm³, p<0,05) (n=15 par groupe). L'utilisation concomitante de modalités d'imagerie préclinique complémentaires, à savoir l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie moléculaire de fluorescence (FMT), nous permet de parfaire un suivi longitudinal du développement tumoral et en particulier de l'angiogenèse tumorale. Les informations morphologiques et fonctionnelles obtenues sur la tumeur et sa vascularisation, complétées et confirmées par des analyses immunohistochimiques, nous ont permis de mettre en évidence que la répression de l'expression du récepteur LRP-1 dans un modèle orthotopique de cancer mammaire triple négatif chez la souris induit une diminution de la progression tumorale en modulant, entre autres, l'angiogenèse tumorale in vivo. Ces récents résultats placent le récepteur LRP-1 comme une cible thérapeutique potentielle intéressante, à laquelle il apparaît plus que pertinent d'apporter une meilleure compréhension de son action régulatrice au sein du microenvironnement tumoral.

[1] Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, and Strickland DK. LDL Receptor-Related Protein 1: Unique Tissue-Specific Functions Revealed by Selective Gene Knockout Studies. *Physiol Rev.* 2008; 88: 887918

Dossier médical structuré commun de radiothérapie

Auteurs : Sebastien Guihard (1), Stephanie Servagi (2), Nathalie Gaillot (2), Alexis Lepinoy (3), Remi Eugene (4), Juliette Thariat (5), Violaine Beneyton (6), Line Claude (6), Jean-Marc Fontbonne (7), Valerie Ganansia (1), Christophe Jamain (8), Cecile Laude (6), Christophe Mazzara (1), Severine Racadot (6), Amandine Ruffier (9), Pierre Truntzer (1), Jean Baptiste Clavier (1)

- 1: Radiothérapie, Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg,
- 2 : Radiothérapie, Institut de Cancérologie Jean Godinot, Reims,
- 3 : Radiothérapie, Institut de Cancérologie de Bourgogne, Dijon,
- 4 : Consultancy Services Specialist, Société Elekta, Boulogne Billancourt,
- 5: Radiothérapie, Centre François Baclesse , Caen,
- 6 : Radiothérapie, Centre Léon Bérard, Lyon,
- 7 : LPC-Caen, Caen,
- 8 : Direction développement et partenariats, Unicancer, Paris,
- 9 : Radiothérapie, Gustave Roussy, Villejuif, France

E-mail : sguihard@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Objectif de l'étude: La standardisation et la structuration des données médicales à large échelle est un enjeu important pour l'optimisation des soins.

Matériel et Méthode: Nous développons de manière collaborative un modèle multicentrique synchronisé basé sur le logiciel OIS MOSAIQ®. Trois enjeux ont été définis : saisie de données cliniques de vie réelle structurées dans le dossier médical, création automatique de compte rendus et création d'une table de restitution des données. Trois types de formulaires de consultation ont été créés : initiale, en cours et post irradiation, avec une sous-segmentation anatomique (tête, cou, sein, etc.).

Résultats: Vingt-trois formulaires regroupant 228 champs structurés (CTCAE, eCRF, date de récurrence...) ont été créés avec une ergonomie permettant une saisie rapide. Leurs contenus ont été définis par 17 médecins de 5 établissements (dont trois de la région Grand Est). La production automatique de document permet un résultat clair en format courrier avec un gain de temps pour les soignants. Le logiciel restitue dans une table les données cliniques, les données tumorales (TNM, code CIM-10...), les irradiations (dose, étalement, etc.). De Janvier 2016 à Décembre 2017 au Centre Paul Strauss, 318889 données ont été collectées par l'équipe de radiothérapie avec une moyenne mensuelle de 15182. Soixante pour cent des radiothérapeutes utilisent les formulaires. De multiples évaluations prospectives ont été réalisées (taux de dermite par médecin, par technique, mucite...). Ce modèle est synchronisé sur MOSAIQ® à l'Institut Jean Godinot depuis avril 2018 et à l'Institut Léon Bérard depuis juillet 2018. Une large diffusion multicentrique est prévue.

Conclusion: Cette capture massive de données, intégrée dans la pratique clinique, permet un large panel d'exploitations en cours de développement comme la modélisation de l'irradiation, l'accès aisé aux données cliniques pour la recherche translationnelle. Ce modèle est implémentable dans les OIS MOSAIQ® de façon multicentrique.

TRANSCRIPTIONAL ACTIVITIES OF ANDROGEN RECEPTOR VARIANTS IN PROSTATE CANCER

Auteurs : Pauline OULD MADI - BERTHELEMY (1), Félicie Cottard (2), Eva Erdmann (1), Zoe Angel(3), Edwige Schreyer (1), Bruno Kieffer (1) and Jocelyn Céraline (1).

- (1) CNRS UMR 7104 - INSERM U1258 - IGBMC - University of Strasbourg - FRANCE
- (2) Center for Clinical Research – Medical Center - University of Freiburg – GERMANY
- (3) Genomic Medicine Research Group – Ulster University - UNITED KINGDOM

E-mail : pau.berthelemy@gmail.com

Résumé

Background: Due to the hormone-dependency of many prostate cancers (PCa), the androgen receptor (AR) is the main therapeutic target in metastatic disease. Although this therapy is initially effective, the effects are transient. Many mechanisms can explain PCa progression, which culminates in an androgen-independent state. Most of them involve abnormalities in the androgen axis, notably the expression of autonomous AR variants arising from nonsense mutations (e.g. AR-Q641X) or alternative splicings (e.g. AR-V7).

Aims: We previously demonstrated up-regulation of mesenchymal markers by AR variants in PCa cells. Now, we focus on the transcriptional regulation of one of these markers, N-cadherin, and the global transcriptional effects of the AR variants.

Methods: Plasmids containing the AR-WT or variants AR-Q641X or AR-V7 were overexpressed in LNCaP and C42B cells by a lentiviral transfection method. We used ChIP experiments to quantify AR recruitment and histone H4 acetylation at the intron 1 androgen response element (ARE) of CHD2, the gene encoding N-cadherin. To characterize further the impact of these variants, we sequenced total RNA from LNCaP cells transfected with the plasmids using Illumina HiSeq4000.

Results: Both AR-WT and AR variants bound to the CDH2 ARE. However, only the AR variants were associated with an increase of H4 acetylation, which is a positive transcriptional mark. RNA-seq revealed that expression of the AR variants was also associated with the regulation of specific sets of genes, which included transcription factors and genes involved in migration, AR regulation, and therapeutic resistance.

Summary and Conclusions: These data suggest that AR variants regulate N-cadherin expression by histone acetyltransferase recruitment. Furthermore, this study reveals the impact of AR variant expression by depicting their transcriptional landscapes. Taken together, our results help explain the AR variants' mode of action in PCa.

Haemanthamine: a powerful drug to inhibit protein synthesis and ribosome assembly processes

Auteurs : Pellegrino S.(1), Meyer M. (1), Zorbas C. (2), Bouchta S.A. (2), Saraf K. (2), Pelly S.C. (3), Yusupova G. (1), Evidente A. (4), Mathieu V. (2), Kornienko A. (5), Lafontaine D.L.J. (2), Yusupov M. (1)

- (1) Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Illkirch-Graffenstaden, France
- (2) Université Libre de Bruxelles, Belgium
- (3) Stellenbosch University, South Africa
- (4) Università di Napoli, Italy
- (5) Texas State University, USA

E-mail : simonpelle81@gmail.com

Résumé

The ribosome is the machinery responsible for protein biosynthesis in all kingdoms of life. The inhibition of its function is one of the most common way used to treat bacterial infections. Similarly, it has been shown that small molecules possessing anti-cancer activities can target and inhibit the eukaryotic ribosome. Our laboratory recently solved the X-ray structure of the eukaryotic ribosome of *Saccharomyces cerevisiae* 80S ribosome (1), providing an outstanding model for the understanding of the mechanism of protein synthesis inhibition in eukaryotes.

We present here the crystal structure of the drug haemanthamine (HAE), extracted from the *Narcissus* flowers (commonly known as 'Daffodils'), in complex with the 80S ribosome. The compound binds to the peptidyl transferase center to block the elongation phase of translation. By comparison with other related compounds (so-called Amaryllidaceae alkaloids) haemanthamine uses a highly specific and unique mode of interaction with the ribosome. Surprisingly, we tested HAE and other compounds binding to the same pocket and observed a direct effect of HAE in inhibition of early stages of ribosome biogenesis, more precisely pre-rRNA processing events. Strikingly, this was accompanied by an activation of nucleolar stress and the stabilization of the anti-tumor protein p53. These data show for the first time that an inhibitor of protein synthesis can also specifically affect the process of assembly, thus proving to be a multi-tasking effector (2).

- 1) Ben-Shem et al., *Science* (2011)
- 2) Pellegrino et al., *Structure* (2018)

MT1-MMP and DDR1 expression level are important determinants in the regulation of collagen-induced cell growth suppression and apoptosis in invasive basal-like breast carcinoma cells.

Auteurs : Charles Saby, Maha Sinane, Guillaume Collin, Laurence Van Gullick, Emilie Buache, Hamid Morjani : Unité BioSpecT, Université de Reims-Champagne-Ardenne, UFR Pharmacie, Reims, France

Erik Maquoi : Laboratory of Tumour and Developmental Biology, Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliqué (GIGA), Unit of Cancer, University of Liège, Liège, Belgium

E-mail : saby.charles@gmail.com

Résumé

Type I collagen is the major adhesive component in breast interstitial stroma and represent the first barrier against tumor cells development after basement-membrane degradation. Among cellular receptors, this protein is able to activate discoidin domain receptors DDR1 and DDR2. We have previously shown that in 3D collagen matrix, DDR1 play a key role as he promotes apoptosis and suppress tumor cell growth in non-invasive luminal-like breast carcinoma MCF-7 and ZR-75-1 cells.

Because DDRs activation depends on the structural organization of collagen, in the present work we propose to investigate whether changes in collagen properties due to enzymatic modifications (such as proteolysis by metalloproteases) affect apoptosis and tumor cell growth in invasive basal-like breast carcinoma MDA-MB-231 cells which, unlike MCF-7 cell line, present mesenchymal features. We first analyzed the possible role of MT1-MMP in this process. sh-RNA strategy against MT1-MMP mRNA induced a decrease in cell growth and an increase in apoptosis in 3D collagen matrix. This suggested that MT1-MMP expression in basal-like breast carcinoma cells protects these cells against tumor suppression and apoptosis. Since DDR1 was moderately expressed in MDA-MB-231 cells, we then investigated whether overexpression of DDR1 could be able to increase its ability to suppress cell growth and to induce apoptosis. Data showed that overexpression of DDR1 induced a decrease in cell growth and an increase in apoptosis in 3D collagen matrix, suggesting that moderate expression level of DDR1 in basal-like breast carcinoma provides them with an increased capacity to resist to cell growth suppression and collagen-induced apoptosis.

Taken together, our data suggest that the acquisition of mesenchymal features including the overexpression of MT1-MMP and the downregulation of DDR1 expression should be considered as important biomarkers in the prognosis of breast carcinoma.

Elastin-derived peptides promote human breast cancer cells and Cancer-Associated Fibroblasts protumoral capacities

Auteurs : Ludivine Odoul (1), Pauline Malherbe (2), Lise Chazée (1), Cathy Hachet (1), Corinne Mascaux (2,3), Laurent Duca (1), Laurent Martiny (1), Rachid Mahmoudi (4,5), Christian Garbar (2,3), Laurent Debelle (1), Stéphanie Salesse (1)

1 UMR CNRS/URCA 7369, SFR CAP Santé, Faculty of Sciences, University of Reims Champagne-Ardenne, Moulin de la Housse, BP 1039, F-51687 Reims, France

2 Biopathology Department, Institut Jean Godinot-Unicancer, 1 rue du Général Koenig CS80014, 51726, Reims, France

3 DERM-I-C EA7319, Université de Reims Champagne Ardenne, 51 rue Cognacq Jay, 51095, Reims, France

4 Faculty of Medicine, EA 3797, University of Reims Champagne-Ardenne, Reims, F-51092, France

5 Department of Geriatrics and Internal Medicine, Reims University Hospitals, Maison Blanche Hospital, Reims, F-51092, France

E-mail : stephanie.salesse@univ-reims.fr

Résumé

Elastin-derived peptides (EDPs) are matrikines known to regulate several biological processes. EDPs are characteristic of an aging environment and, in breast cancer, they may also derive from the matrix remodeling occurring during elastosis, a complex phenomenon combining both elastin deposition and degradation, leading to local production of elastin fragments. EDPs possess biological activities towards a wide range of cells including skin fibroblasts and tumor cells but their effects on breast cancer cells remain unexplored. In breast cancer, cancer-associated fibroblasts (CAFs) constitute an important component of tumor stroma as they actively participate to tumor progression by modulating tumor cells migratory/invasiveness abilities. We hypothesized that following breast cancer elastosis, both stromal and tumor cells could be exposed to EDPs. Therefore, we analyzed breast cancer cells behavior in response to direct EDPs treatment and to conditioned media (CM) from EDPs-treated CAFs.

Our data show that EDPs directly enhance MDA-MB-231 breast cancer cells invasiveness through the engagement of MMP-14 and MMP-2 proteases but had no direct effect on tumor cells migration and adhesion.

EDPs treatment of CAFs enhance significantly the pro-migratory and pro-invasive effects of their conditioned media (CM). In addition, multiplex immunoassay and zymography analyses of CAFs CM evidence an increased production of chemokines, interleukines and proteases after EDPs treatment.

Altogether, our results suggest that EDPs might be important protumoral actors of breast tumor environment by acting on cancer cells directly but also through their surrounding stromal cells.

Microdialysis for assessing intratumoral YSNSG cyclopeptide distribution in a mouse melanoma model

Auteurs : Florian Slimano, Zoubir Djerada, Juline Guerin, Morad Id Bellouch, Sylvie Brassart-Pasco, Sylvain Dukic

Florian Slimano :

MEDyC Research Unit, UMR CNRS/URCA n°7369, SFR CAP-Santé, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Department of Pharmacy, CHU Reims, Avenue du General Koenig, and Faculty of Pharmacy, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Zoubir Djerada :

Department of Pharmacology, EA3801, SFR CAP-Santé, CHU Reims, 51, rue Cognacq-Jay, 51095, Reims Cedex, France.

Juline Guerin :

MEDyC Research Unit, UMR CNRS/URCA n°7369, SFR CAP-Santé, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Morad Id Bellouch :

MEDyC Research Unit, UMR CNRS/URCA n°7369, SFR CAP-Santé, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Sylvie Brassart-Pasco :

MEDyC Research Unit, UMR CNRS/URCA n°7369, SFR CAP-Santé, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Sylvain Dukic :

MEDyC Research Unit, UMR CNRS/URCA n°7369, SFR CAP-Santé, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

Department of Pharmacy, CHU Reims, Avenue du General Koenig, and Faculty of Pharmacy, Reims University, 51, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

E-mail : florian.slimano@univ-reims.fr

Résumé

Background

The YSNSG peptide is a synthetic cyclopeptide targeting $\alpha v \beta 3$ integrin with antitumor activity in mice melanoma model. Previous study has determined main pharmacokinetic parameters in plasma and in tissue (cerebral and subcutaneous) in healthy animals using microdialysis. First we aim to assess the impact of a 20 mg/kg dosage instead of 10 mg/kg in tumor growth inhibition. Secondly we aim to investigate the YSNSG peptide distribution in two different tumor regions in animals with melanoma.

Methods

C57BL/6 mice were treated at Days 8, 10 and 12 after melanoma cell implantation (B16F1) at different doses of YSNSG peptide (5, 10 or 20 mg/kg) or control, respectively (n=10 per group). Data analysis was performed at D16, 20 and 24 with a Nonlinear Mixed-Effects (NLME) approach. For pharmacokinetic study, n=8 mice (same disease condition) received YSNSG peptide by intravenous after insertion of two microdialysis probes in central and peripheral region of tumor. Plasma and tissue samples were collected during 2 hours after intravenous YSNSG injection. A non-compartmental analysis was performed to determine main pharmacokinetic parameters.

Results

There was a significant tumor growth inhibition in mice receiving 20 mg/kg ($p < 0.02$). Main plasma parameters were 29.5 ± 1.7 min for half-life elimination, 6.9 ± 0.1 mL for volume of distribution, 11.2 ± 5.6 mL/h for clearance and $2,545.8 \mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ for area under the curve (AUC). Penetration rate of the YSNSG peptide from plasma to tumor tissue (AUC ratios) were $13.0 \pm 1.4\%$ and $11.3 \pm 1.6\%$ in central and peripheral, respectively. Previous penetration rate in subcutaneous tissue of healthy animals was $66.2 \pm 21.6\%$.

Discussion

Contrary to subcutaneous distribution in healthy animals the distribution of the YSNSG peptide into tumoral tissue is low but seems non-heterogeneous between central and peripheral tumor region.

Effet des inhibiteurs de PDE4 sur la croissance tumorale de cellules d'ostéosarcome in-vitro

Auteurs : Aurélie Moniot, Fabien Lamret, Christine Guillaume, Sophie C. Gangloff, Frédéric Velard: EA 4691 BIOS « Biomatériaux & inflammation en site osseux », Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France.

Ingrid Allart-Simon, Janos Sapi, Stéphane Gérard: UMR CNRS 7312 ICMR « Institut de Chimie Moléculaire de Reims », Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

E-mail : frederic.velard@univ-reims.fr

Résumé

Les inhibiteurs de phosphodiesterase de type 4 (PDE4), via leur capacité à moduler le taux d'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire, sont décrits comme de potentielles molécules thérapeutiques dans la lutte contre de nombreux cancers (Akhtar W et al., Eur J Med Chem, 2016), mais, à ce jour, leur effet n'a jamais été démontré sur l'ostéosarcome. Ce cancer primaire des os affecte le plus souvent les enfants et les jeunes adultes pour lesquels les approches thérapeutiques actuelles (chirurgie et chimiothérapie) restent insuffisantes, avec un taux de récurrence de 85% et une survie à 5 ans de 60% seulement (Anninga JK et al., Eur J Cancer, 2011). Cette étude a permis, sur la base de précédentes expériences (Moniot A et al., CGE 2016 Nancy), de tester une seconde génération de nouveaux inhibiteurs de PDE4 in-vitro, sur des cellules ostéosarcomateuses humaines (Saos-2) et murines (MOS-J).

Nous avons déterminé les IC50 de nos molécules et confirmé une efficacité identique dans les modèles humains et murins in-vitro. A ces concentrations, des diminutions notables d'activité métabolique ont pu être enregistrées et confortées par la mesure de la quantité d'ADN montrant une réduction du nombre de cellules en culture et une absence de marqueurs de nécrose cellulaire. La diminution du nombre de cellules par champ en présence de nos molécules ainsi qu'une morphologie cellulaire non altérée viennent renforcer les premières observations tendant à mettre en évidence une réduction de la prolifération des cellules ostéosarcomateuses. L'ensemble de nos données confirme que ces nouvelles molécules peuvent être des candidats-hits intéressants dans le développement d'une potentielle thérapie contre l'ostéosarcome. Les travaux à venir viseront à comprendre si les effets observés passent par une réduction de la prolifération cellulaire ou l'engagement de l'apoptose, ainsi qu'à démontrer le potentiel anti-tumoral de nos molécules in-vivo.

Nos partenaires



région **BOURGOGNE
FRANCHE-COMTÉ**



CAISSE D'ÉPARGNE
GRAND EST EUROPE



Bristol-Myers Squibb



Reconnue d'utilité publique



*Conférence de Coordination
InterRégionale Est (CCIR Est)*

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

