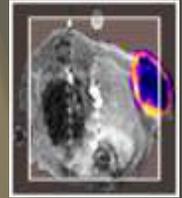




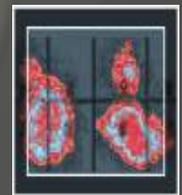
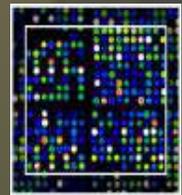
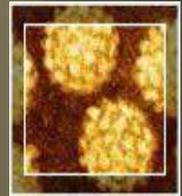
CANCÉROPÔLE DU GRAND-EST



6ème Forum



13 et 14 novembre 2012
Palais des Congrès
Strasbourg

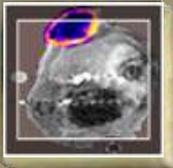


www.canceropole-ge.org/forum

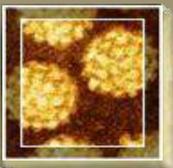
Les 5 Thématiques Prioritaires 2011-2014 du **CGE**



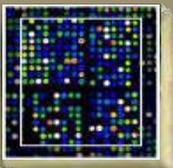
Indicateurs de Santé, Epidémiologie,
Sciences Humaines et Sociales



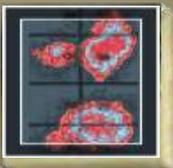
Recherche Translationnelle
(Biomarqueurs, Imagerie, Essais Précoces)



Infections Virales et Cancer

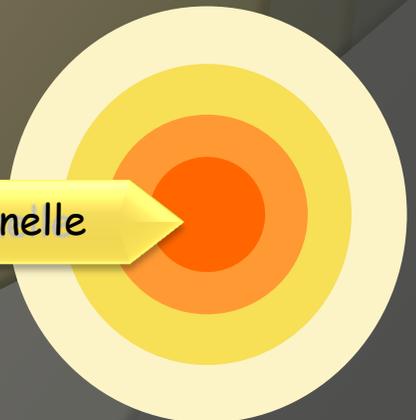


« Omiques » Fonctionnelles des Cancers



Immunité et Cancer

Cap sur la recherche translationnelle



Pierre OUDET – Directeur Scientifique du CGE

CHU et Université de Strasbourg

Le Cancéropôle du Grand-Est (www.canceropole-ge.org) mobilise chercheurs et cliniciens des CHU, centres de lutte contre le cancer, universités et organismes de recherche des cinq régions du Grand-Est : l'Alsace, la Bourgogne, la Champagne-Ardenne, la Franche-Comté et la Lorraine. 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 du Grand-Est**. Les points forts du Cancéropôle du Grand-Est, mis en exergue par l'AERES (Agence d'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) pendant l'évaluation du bilan et un plan d'action de PROCAN II sont :

✓ Les actions de **coordination** et la **structuration** de réseaux transdisciplinaires dont le partenariat avec le DKFZ (Centre Allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg)

✓ La stratégie de **communication** et événementielle

✓ La structuration des **tumorothèques** et le soutien ciblé aux **plateformes**

✓ Les progrès en termes de **mobilisation** et de **nombre de projets** soumis et financés par l'INCa

✓ La mise en place de la 1ère plateforme française de **Qualité de Vie en Cancérologie**

✓ Le caractère prometteur des thématiques inscrites dans le **plan d'action 2011-2014**

✓ Le soutien actif de **5 Régions**

La coordination du CGE inscrit la dynamique engagée dans la poursuite de PROCAN I. Elle est ancrée au sein de **5 thématiques prioritaires** :



A – Indicateurs de Santé, Épidémiologie, Sciences Humaines et Sociales



B – Recherche Translationnelle (biomarqueurs, imageries, essais précoces)



C – Infections Virales et Cancer



D – « Omiques » Fonctionnelles des Cancers



E – Immunité et Cancer

L'objectif reste le même : mobiliser et réunir chercheurs et cliniciens autour de projets de recherche translationnelle en cancérologie répondant à un besoin clinique non couvert et s'appuyant sur des ressources technologiques et hospitalières du Grand-Est.

La Recherche Translationnelle prend aussi cette année un autre visage via la nouvelle formation dédiée à la Recherche Translationnelle en Cancérologie (RTC) en collaboration avec l'EPHE (École Pratique des Hautes Études) : www.immunocancerologie.fr

Le **Forum du CGE** permet aux acteurs du Grand-Est, qu'ils soient chercheurs, cliniciens ou industriels, de promouvoir les avancées et les collaborations, de consolider des synergies et d'en tisser de nouvelles. Ce rendez-vous, je l'ai souhaité encore plus attractif cette année et j'ai donc le plaisir, avec mon équipe, de vous accueillir les 13-14 novembre prochain au Palais des Congrès de Strasbourg.

Joseph ABECASSIS	Laboratoire de Biologie Tumorale, Centre Paul Strauss, Strasbourg (référent régional)
Lionel APETOH	INSERM U866, Faculté de Médecine, Chimiothérapie et réponse immunitaire anti-tumorale, Dijon
Marie-Christine BENE	Faculté de médecine, EA3443, Vandœuvre-lès-Nancy
Philippe BIREMBAUT	Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU Reims (référent régional)
Christophe BORG	Service d'Oncologie Médicale du CHU, UMR 1098 INSERM-UFC-EFS Bourgogne Franche-Comté, Besançon (référent régional)
Jean FAIVRE	Inserm U866, Faculté de Médecine, Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, Dijon (référent régional)
Sylvie FOURNEL	Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives- Equipe de Biovectorologie, UMR 7199 CNRS- Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch
Pierre FUMOLEAU	Service d'Oncologie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon
Pierre JEANNESON	URCA ; Unité MÉDIAN - CNRS UMR 6142 ; Faculté de Pharmacie, Reims
Fabienne LEMETAYER	Université de Metz ; Equipe de Psychologie de la Santé, Metz
Sarab LIZARD	CGFL, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Dijon
Mariette MERCIER	UFR-SMP, CHU, Besançon
Xavier PIVOT	CHU Besançon ; Chimiothérapie – Oncologie ; CHU Jean Minjoz, Besançon (référent régional)
François PLENAT	UHP ; Université H. Poincaré, Faculté de Médecine ; Vandœuvre-lès-Nancy Cedex
Elisabeth QUOIX	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg ; Service de Pneumologie ; Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg (animateur du Comité de Cliniciens)
Philippe SAAS	EFS Bourgogne/Franche-Comté; UMR1098 Interaction hôte-greffon et ingénierie cellulaire et génique en trans, CHU, Besançon
Didier TRUCHOT	UFC Laboratoire de Psychologie - Recherches sur l'intentionnalité; Université de Franche-Comté, Besançon
Michel VELTEN	Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, Registre des Cancers du Bas-Rhin et EA3430 ; REGCA67, Faculté de Médecine, Strasbourg
Coordination CGE	
Pierre OUDET	Directeur Scientifique du CGE
Emmanuelle FAIVRE	Chargée de mission scientifique du CGE
Rachel GROUBET	Chargée de mission scientifique du CGE
Marc GUENNEUGUES	Chargé de mission scientifique du CGE

Programme du 6^{ème} Forum	4
<i>13 novembre</i>	4
<i>14 novembre</i>	6
Résumés des interventions et des communications orales	9
<i>13 novembre</i>	
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	9
Recherche Translationnelle (Biomarqueurs, Imagerie, Essais Préoces)	13
Réseaux et Formation dans le Grand-Est	18
<i>14 novembre</i>	
Infections Virales et Cancer	20
Immunité et Cancer	22
« Omiques » Fonctionnelles des Cancers	25
Résumés des posters	29
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	29
Recherche Translationnelle	32
Infections Virales et Cancer	37
« Omiques » Fonctionnelles des Cancers	40
Immunité et Cancer	47
Autres Thématiques	49
Plan de la manifestation	51

13 Novembre

Mot de bienvenue

(10h00-10h30)

- ✚ Région Alsace
- ✚ Institut National du Cancer (sous réserve)

Indicateurs de santé – Epidémiologie – SHS

(10h30-12h40)

Chairman : Didier TRUCHOT

Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon

Christine ROTONDA (Plateforme QdV, INSERM CIC-EC, Nancy)

Plateforme Qualité de Vie : point actuel

Angélique BONNAUD-ANTIGNAC (EA 4275, CHU, Nantes)

Intégration de la plateforme nationale QV et cancer dans le Cancéropôle GO

Serge BRIANCON (Ecole de Santé Publique Faculté de Médecine, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LES-NANCY)

Réduction des inégalités d'accès à la prise en charge du surpoids et de l'obésité à l'adolescence : PRALIMAP- INÉS

Didier TRUCHOT

Gestions des émotions et qualité de vie au travail des soignants

Communications orales

Emilie MARRER (Department of Epidemiology and Public Health, EA3430, University and Faculty of medicine, Strasbourg)

Lipoprotein (a) plasmatic levels and the risk of cancer: the PRIME Study.

Stéphane RENAUD (Groupe de transplantation pulmonaire ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg)

Is Radiofrequency ablation or Stereotactic Ablative Radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery?

Cocktail déjeunatoire et session de posters

(12h40-13h30)

Recherche Translationnelle

(13h30-17h00)

Chairman : Pierre FUMOLEAU

Service d'Oncologie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

Jean-Louis MERLIN

Unité de Biologie des Tumeurs, Centre Alexis Vautrin, Nancy

Pierre FUMOLEAU

Molecular imaging with trastuzumab and pertuzumab of HER-2 positive breast cancer in mice: a step towards personalized medicine.

13 Novembre

Daniel METZGER (Département de Génomique Fonctionnelle et Cancer, IGBMC - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch)

Genetically engineered mouse models for cancer research.

Afshin GANGI (Hôpitaux Universitaires, Radiologie et imagerie Interventionnelle, Strasbourg)

Nouvelles frontières dans les ablations tumorales percutanées

Jean-Louis MERLIN

Biomarqueurs, Diagnostic Compagnon et Oncologie Personnalisée

Communications orales

Pierre COLIAT (Université de Strasbourg ; EA4438, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg)

Sensibilisation de lignées tumorales des Voies Aériennes Digestives Supérieures (VADS) à la radiothérapie par ciblage chimiothérapique de l'axe EGFR/mTOR/HIF-1.

Patrick HILLON (University Hospital, Dijon)

PNPLA 3 rs738409 GG homozygote status is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients

Table ronde : Médecine personnalisée en cancérologie en 2012 : mythe ou réalités ?

Pause Café et session de posters

(17h00-17h30)

Réseau et Formations dans le Grand-Est

(17h30-18h30)

Jean-Luc PRÉTET (Plateformes de Génétique Moléculaire des Cancers de Franche-Comté, de Bourgogne, de Lorraine, de Champagne Ardenne et d'Alsace ; Université de Franche-Comté ; Laboratoire de Biologie Cellulaire / EA 3181 / IFR 133, CHU Jean Minjot, BESANCON)

Organisation interrégionale pour l'amélioration de la qualité des biomarqueurs théranostiques dans le Grand Est : le Groupe Qualité des Biomarqueurs en Cancérologie de l'Est (gQuBE)

Jean-Baptiste AUPET (CHRU Besançon)

Avancement du projet de portail de microscopie virtuelle du Cancéropôle Grand Est : MiViP@GE

Jean-François JEANNIN (Directeur d'études de l'EPHE (Ecole Pratique des Hautes Etudes) UMR 866 INSERM Université de Bourgogne, Faculté de médecine, Dijon)

La formation « Recherche Translationnelle en Cancérologie »

Christophe CORDIER (CHRU, Strasbourg)

Conseiller en Génétique, un nouveau métier de santé

Les partenaires du Forum ont la Parole

(18h30-19h30)



Dîner de Gala

à partir de 20h00

14 Novembre

Infections Virales et Cancers

(08h30-10h45)

Chairman : Christine CLAVEL

Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU, Reims

Alain JUNG

Laboratoire de Biologie, Tumorale Centre Paul Strauss, Strasbourg

Michèle MONDINI (Radiologie, IGR, Paris)

Radiotherapy of HPV-related tumours: the good and the bad

Hélène JEULIN (Laboratoire de Virologie, CHU, Nancy)

Chronicité au cours de l'infection par le VHB et risque oncogène : facteurs viraux (protéines d'enveloppe) et facteurs d'hôte

Cécile COURIVAUD (Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU, Besançon)

Les cancers viro-induits après transplantation rénale

Communications orales

Alain JUNG (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA3430-Laboratoire de Biologie Tumorale, Strasbourg)

An increased CD8+ cytotoxic T cell immune response in human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma correlates with patients improved prognosis.

Sebastian CHARBONNIER (Ecole Supérieure de Biotechnologies de Strasbourg)

How structures of papillomavirus E6 and E7 oncoproteins improve our understanding of their evolution.

Pause Café et session de posters

(10h45-11h00)

Immunité et Cancers

(11h00-13h15)

Chairman : Christophe BORG

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

Lionel APETOH

Inserm U866; Chimiothérapie et réponse immunitaire anti-tumorale, Faculté de Médecine, Dijon

Anne CAIGNARD (INSERM, Equipe Etude de la réponse immune et de sa régulation dans le mélanome, Hôpital Cochin/Hôpital Saint Louis, Paris)

Immunité et cancer, les cellules Natural Killer

Olivier ADOTEVI (UMR 1098 INSERM-UFC-EFS- Interaction Hôte-Greffon-Tumeur et Ingénierie Cellulaire et Génique, CHU, Besançon)

Immunothérapie antitumorale par ciblage de lymphocytes T CD4 anti - Télomérase

Lionel APETOH

L'acide docosahexaénoïque réprime la différenciation lymphocytaire Th17 et la progression tumorale en activant le facteur de transcription PPAR γ

Communications orales

Béatrice HEURTAULT (Université Louis Pasteur ; Institut Gilbert Laustriat - Département de chimie bioorganique ; ESBS, Illkirch)

Activité antitumorale de constructions vaccinales peptidiques à base de liposomes ciblant les cellules présentatrices d'antigènes.

Grégoire MIGNOT (CGFL et Inserm U866, Dijon)

The dacarbazine-mediated upregulation of NKG2D ligands on tumor cells activates NK and CD8 T cells and restrains melanoma growth.

14 Novembre

Cocktail déjeunatoire et session de posters

(13h15-14h15)

Les « Omiques » Fonctionnelles des Cancers

(14h15-17h00)

Chairman : **Philippe BIREMBAUT**

Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU, Reims

Laurent VALLAR (Genomics Research Unit, Centre de Recherche public, Luxembourg)

Analyse comparative des transcriptomes des cancers du poumon non à petites cellules

Philippe BIREMBAUT

Rôle des peptides dérivés de l'élastine sur les capacités invasives des cellules cancéreuses pulmonaires.

Siamak BAHRAM (INSERM UMR_S 1109, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg)

Leucémie lymphoïde chronique : Génomique, transcriptomique, protéomique et biologie du système

Communications orales

Genevieve CHOQUET-KASTYLEVSKY (BioMerieux, Marcy L'Etoile)

Clinical evaluation using 537 patient sera of candidate biomarkers by multiplexed mass spectrometry assays for colorectal cancer screening.

Irwin DAVIDSON (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire. CNRS/INSERM/UDS, Illkirch)

TRIM24 (TIF1a) supresses hepatocellular carcinoma in mice by repressing expression of the VL30 class of endogenous retroviruses.

Laurent DésAUBRY (Université de Strasbourg ; UMR 7200 ; faculté de Pharmacie, Illkirch)

Développement de nouveaux agents anticancéreux ciblant les prohibitines (suppresseurs de tumeurs).

Jean-Noël FREUND (INSERM U682, Strasbourg)

Anisotropic daughter cell telophase movement and mNumb distribution controled by the Apc tumour suppressor gene are altered in the early steps of colon cancerogenesis

Prix des jeunes Chercheurs

(17h00-17h15)



Clôture du Forum

(17h15-17h30)

🌐 Pierre OUDET, Directeur Scientifique, CGE



Résumés des interventions

13 novembre

Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS

Plateforme Nationale « Qualité de Vie et cancer » : point actuel

Auteurs : Christine Rotonda¹, Francis Guillemin¹, Pascal Auquier², Franck Bonnetain³, Mariette Mercier³, Thémistoklis Apostolidis⁴, Damien Jolly⁵, Christine Binquet⁶, Michel Velten⁷, Sandrine Dabakuyo⁸, Sophie Parnalland⁸, Amélie Anota³ et Zeinab Hamidou²

¹ CHU de Nancy, CIC-EC, Inserm CIE-6, Nancy;

² Université de la Méditerranée, laboratoire de Santé Publique, EA 3279, Marseille; ³ CHRU de Besançon, unité méthodologique et de qualité de vie en cancérologie, EA 3181, Besançon; ⁴ Université de Provence, laboratoire de psychologie sociale, EA 849, Aix-en-Provence; ⁵ CHU de Reims, Centre de Recherche, d'Investigation Clinique et d'Aide Méthodologique, Reims; ⁶ CHU de Dijon, CIC-EC Inserm CIE-1 et université de Bourgogne, laboratoire de biostatistique, Inserm U-866, Dijon; ⁷ Université de Strasbourg, laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA 3430 et Centre Paul Strauss, service d'épidémiologie et de biostatistique, Strasbourg;

⁸ Centre Georges François Lederc, unité de biostatistique et qualité de vie, EA 4184, Dijon

E-mail : c.rotonda@chu-nancy.fr

Résumé

La plateforme Qualité de Vie et Cancer est une structure de recherche méthodologique dédiée à l'évaluation de la Qualité de Vie (QdV) en cancérologie. Labellisée en tant que plateforme de recherche clinique par la Ligue Nationale Contre le Cancer et soutenue par les cancéropôles du Grand-Est et de PACA, elle vise à favoriser l'utilisation de la QdV comme critère de jugement dans les essais cliniques, les études épidémiologiques et les études médico-économiques. La plateforme fonctionne en réseau au niveau national. En 2012, elle est composée de 14 équipes de recherche universitaires et hospitalières comprenant des spécialistes de la QdV issus de différentes disciplines (épidémiologie clinique, biostatistiques, psychologie de la santé, économistes de la santé, philosophe, anthropologues). Elle a recruté son propre personnel (1 chef de projet, 1 épidémiologiste, 1 méthodologiste et 1 statisticienne) et s'appuie sur un large réseau d'experts. La plateforme répond à des sollicitations extérieures pour proposer son expertise dans la mise en œuvre et l'analyse d'études de QdV (élaboration de protocoles, validation de questionnaires, traitement de données de QdV, interprétation et valorisation des résultats).

Depuis 2009, la plateforme a accepté de collaborer à 17 projets dont 8 depuis 2012 et a contribué à l'obtention de 7 contrats académiques. De plus, elle mène ses propres travaux de recherche en s'appuyant sur 5 axes de recherches :

Axe 1 : Développement conceptuel et approche qualitative de la QdV

Axe 2 : Validation, sélection et utilisation de questionnaires de QdV

Axe 3 : Analyses longitudinales de la QdV

Axe 4 : Valeur pronostique de la QdV et relation avec les critères cliniques

Axe 5 : Approche médico-économique de la QdV

Depuis début 2012, la plateforme est partenaire du projet Labex (Laboratoire d'Excellence) LipSTIC («Lipoprotéines et Santé : prévention et traitement des maladies inflammatoires non-vasculaires et du cancer »).

Enfin, après une première étape d'élargissement avec les équipes du Cancéropôle PACA dès le début du Procan 2, puis l'invitation des équipes du Cancéropôle Grand-Ouest à la rejoindre, la plateforme ambitionne de fédérer les équipes compétentes des autres Cancéropôles.

La plateforme nationale Qualité de Vie et Cancer dans l'Ouest : une intégration en cours.

Auteur : Angélique Bonnaud-Antignac

SPHERE-EA4275, Biostatistique, pharmacoépidémiologie et mesures subjectives en santé, Université de Nantes.

E-mail : angelique.bonnaud@univ-nantes.fr

Résumé

La plateforme nationale qualité de vie et cancer est aujourd'hui une référence et un soutien aux équipes de recherche et clinique souhaitant être aidées dans l'élaboration de projets de recherche s'attachant à évaluer la qualité de vie en cancérologie. Mais encore assez peu identifiée dans le Grand Ouest (GO) la plateforme qualité de vie et cancer se propose d'étendre ses services et son expertise aux régions constitutives du CGO. Pour cela, la plateforme a sollicité l'intégration et la participation de certains membres de l'équipe d'accueil EA 4275 "Biostatistique, Pharmacoepidémiologie et Mesures subjectives en santé" de l'Université de Nantes.

Il va s'agir dans un premier temps de présenter le Cancéropôle Grand Ouest (CGO) et l'intérêt qu'il porte à l'étude et l'évaluation de la qualité de vie. Constitué en 2008, le CGO, au même titre que les 7 autres cancéropôles de France, s'est élaboré autour de 6 axes de recherche dont deux concernent la qualité de vie. Le premier est celui de la qualité de vie des patients et des proches et le second celui de la qualité de vie des soignants. Les travaux réalisés au sein de chacun de ces deux axes spécifiques mais aussi d'autres comme ceux de l'oncopédiatrie et de l'oncogériatrie contribuent à mieux comprendre l'impact de la maladie cancéreuse sur la qualité de vie des patients et de leurs proches mais aussi sur celle des soignants travaillant en oncologie. Par ailleurs, des journées consacrées à la qualité de vie en cancérologie sont organisées au sein du CGO (25 janvier 2013). Le GO de part l'expertise de certains de ses chercheurs en SHS mais aussi en Biostatistique se donne donc pour objectif de contribuer au développement de l'étude de la qualité de vie et de ses mesures. C'est pourquoi il a été proposé aux chercheurs en science humaines et sociales et en biostatistique de l'EA4275 d'intégrer la plateforme qualité de vie et cancer. Quelles sont les spécificités de cette équipe ? La première de ces spécificités est celle de la pluridisciplinarité qui tend vers une interdisciplinarité. En effet, après s'être initialement constituée autour de chercheurs en biostatistique et en pharmacoepidémiologie l'équipe a intégré deux chercheurs en sciences humaines et sociale, l'un en psychologie et l'autre en économie de la santé, antérieurement membres d'une équipe de recherche en SHS appliquée à la cancérologie (ERSSCa).

Résumés des interventions

13 novembre

Combinant les approches qualitatives et quantitatives, les chercheurs en SHS ont commencé à travailler en étroite concertation avec les chercheurs en biostatistique qui eux-mêmes travaillent sur les mesures subjectives en santé, et surtout sur les stratégies à adopter lors de l'analyse statistique de mesures subjectives recueillies de manière longitudinale. C'est ainsi que certains travaux réalisés et financés par la Ligue Nationale contre le Cancer ont associé des aspects fondamentaux et appliqués avec une interaction constante entre les développements plus théoriques et leurs applications pratiques. Pour exemple, certains de ces travaux ont mis en évidence l'intérêt de l'utilisation de modèles basés sur la théorie de réponse aux items notamment dans le cas de données manquantes non aléatoirement (liées à l'état de santé des patients). L'objectif de l'équipe est de poursuivre ses travaux sur ces méthodes d'analyse qui permettent aux sciences humaines de proposer des analyses plus précises de l'impact des traitements par exemple sur la qualité de vie des patients.

Plus récemment, d'autres travaux ont été initiés sur la « respons shift » (RS) qui interroge aussi bien les statistiques que les SHS dans l'étude des changements dont celui portant sur la qualité de vie tout au long de la maladie cancéreuse. Il s'avère en effet difficile, voire impossible de distinguer, dans l'évolution observée de la qualité de vie des patients, ce qui relève de véritables changements ou des effets du RS pouvant masquer cette évolution. L'évaluation précise des prises en charge thérapeutiques peut alors être compromise et conduire à des conclusions erronées. Détecter et prendre en compte le RS est un enjeu méthodologique majeur dans ce contexte et nécessite d'identifier la méthode la plus appropriée. L'amélioration des connaissances dans ce domaine par l'apport des compétences en SHS et en biostatistique peut donc contribuer à améliorer la prise en charge médicale et psychologique des patients en termes d'aide à la décision.

Réduction des inégalités d'accès à la prise en charge du surpoids et de l'obésité à l'adolescence : PRALIMAP- INÉS

Auteur : Serge BRIANCON

Ecole de Santé Publique
Faculté de Médecine, Université de Lorraine

E-mail : serge.briancon@univ-lorraine.fr

Résumé

Contexte : La prévalence du surpoids et de l'obésité continue de croître dans les catégories les moins favorisées, alors qu'elle se stabilise voire même régresse dans les catégories les plus favorisées. L'essai PRALIMAP (PRomotion de l'ALIMENTation et de l'Activité Physique) a confirmé les inégalités sociales majeures de fréquence du surpoids et de l'obésité chez les adolescents à l'entrée en seconde et a mis en évidence l'efficacité d'une stratégie de dépistage et de prise en charge structurée sur la réduction de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adolescents en milieu scolaire après 2 années d'intervention. L'objectif de l'essai PRALIMAP-INÉS (PRomotion de l'ALIMENTation et de l'Activité Physique - INÉgalités de Santé) est donc de montrer qu'une stratégie de prise en charge renforcée et adaptée pour les milieux sociaux moins favorisés en milieu scolaire

sur une période d'un an a un effet équivalent sur la réduction de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adolescents qu'une stratégie de prise en charge standard (comme proposée dans l'essai PRALIMAP) pour les milieux sociaux favorisés.

Hypothèse(s) de recherche : La mise en place renforcée et adaptée d'une intervention de prise en charge du surpoids et de l'obésité, étant un facteur de risque de cancers, permet d'améliorer l'accès aux soins des adolescents issus de milieux sociaux moins favorisés et de ne pas creuser les inégalités sociales en matière de fréquence du surpoids et d'obésité.

Descriptif de l'intervention : PRALIMAP-INÉS est un essai mixte (une partie randomisée et une partie non-randomisée) prospectif et multicentrique mis en place chez 1 250 adolescents en surpoids ou obèses âgés de 13 à 18 ans scolarisés en classe de seconde dans les 21 lycées publics du département des Vosges (Nord-est de la France) sur les années scolaires 2012-2013 et 2013-2014. Après une séance de repérage des adolescents en surpoids ou obèses, le statut social « Favorisé » ou « Moins favorisé » des adolescents acceptant une prise en charge (inclus dans l'essai) est déterminé. Si l'adolescent est « favorisé », la prise en charge standard lui est attribuée. Si l'adolescent est « moins favorisé », un tirage au sort est effectué et lui attribue soit la prise en charge standard, soit la prise en charge renforcée et adaptée. La prise en charge standard se présente sous la forme de 5 séances collectives de 2h organisées dans le lycée, encadrée par une équipe mobile d'un réseau spécialisé dans la prise en charge du surpoids et de l'obésité à l'adolescence composée de médecins nutritionnistes, diététiciens, psychologues et éducateurs sportif (contenu des séances validé dans l'essai PRALIMAP). La prise en charge renforcée et adaptée se présente sous la forme de 5 séances collectives de 2h organisées dans le lycée, encadrée par une équipe mobile avec le même référentiel que la prise en charge standard. Entre chacune des 5 séances, des interventions supplémentaires sont organisées : une sollicitation et un accompagnement renforcés de l'adolescent et de sa famille, des séances d'éducation par les pairs, des entretiens motivationnels, une aide financière pour la pratique d'activité physique, des ateliers de cuisine et des réunions de concertation pluridisciplinaire (permettant d'ajuster au mieux la prise en charge). Des données sociodémographiques, anthropométriques, d'activité physique et de santé mentale sont recueillies à trois reprises : à l'entrée en classe de seconde (avant la prise en charge=T0), en fin de classe de seconde (à la fin de la prise en charge=T1) et en fin de classe de première (un an après la prise en charge=T2). La mesure T1 permet d'évaluer l'effet à court terme de l'intervention et la mesure T2, l'effet à distance de l'intervention. Des données de participation et des données issues des questionnaires d'appréciation, des focus groups et des rapports d'activité, nécessaires à l'évaluation de processus, sont également recueillies tout au long de l'essai.

Résultats attendus : Les résultats attendus sont d'une part la confirmation de l'efficacité d'une prise en charge du surpoids et de l'obésité à l'adolescence organisée en milieu scolaire et d'autre part la mise en évidence ou non de l'efficacité d'interventions spécifiques renforcées et adaptées aux adolescents issus de milieux sociaux moins favorisés avec pour finalité la non aggravation des inégalités sociales d'accès aux soins en matière de surpoids et d'obésité.

Travail émotionnel, satisfaction au travail et épuisement professionnel en cancérologie.

Auteurs : Didier TRUCHOT¹, Xavier BORTEYROU¹ et Nicole RASCLE².

¹Université de Franche-Comté; ²Université de Bordeaux

E-mail : dtruchot@univ-fcomte.fr

Résumé

Dans toute organisation, dans tout groupe professionnel, des **règles d'affichages** prescrivent les expressions émotionnelles qu'il est socialement approprié de montrer dans les situations de travail particulières (ne pas montrer son angoisse ou sa répugnance devant telle pathologie, se montrer rassurant, etc.). Le plus souvent, ces règles sont implicites. Elles peuvent correspondre à des normes sociétales plus larges. Elles peuvent être tacitement transmises au cours de la formation, ou au cours de la socialisation de l'employé. Obéir à ces règles et les maîtriser est un gage d'insertion professionnelle.

L'individu peut bien sûr ressentir les émotions prescrites. Dans ce cas, il est dans un état de consonance émotionnelle. Mais les émotions ressenties peuvent être en contradiction avec celles requises par l'institution ou la situation professionnelle. Dans ce cas l'individu doit réguler ses expressions ou ses émotions. Deux stratégies s'offrent à l'individu pour ajuster ses émotions ou ses expressions aux règles d'affichage. Soit agir en surface (**acting de surface**) c'est-à-dire comme s'il ressentait l'émotion requise. Il s'agit ici de peindre un sentiment sans pour autant chercher à l'éprouver. Soit agir en profondeur (**acting de profondeur**), c'est-à-dire modifier réellement ses émotions pour qu'elles coïncident avec l'émotion requise, s'identifier à son rôle, etc.

Des recherches précédentes ont montré que la régulation des émotions était coûteuses pour l'individu et pouvait avoir des effets néfastes sur sa santé psychologique au travail. Toutefois les recherches réalisées à ce jour n'ont pas porté sur la cancérologie.

Objectifs :

Dans cette recherche, menée auprès de 1600 personnes exerçant en cancérologie, nous montrons comment les stresseurs organisationnels sont liés à la fois aux règles d'affichage (manifester des émotions positives, masquer les émotions négatives) et à la régulation des émotions (acting de surface et acting de profondeur). Parallèlement, nous examinons comment ces stratégies sont liées à la satisfaction et à l'épuisement professionnel.

Communication orale

Lipoprotein (a) plasmatic levels and the risk of cancer: the PRIME Study

Auteurs : Émilie MARRER^a, Aline WAGNER^a, Michèle MONTAYE^b, Gérald LUC^c, Philippe AMOUYEL^b, Jean DALLONGEVILLE^b, Pierre DUCIMETIERE^d, Annie BINGHAM^d, Dominique ARVEILER^{a,e}, Michel VELTEN^{a,e,f}

^a Department of Epidemiology and Public Health, EA3430, University of Strasbourg, Faculty of medicine, Strasbourg, France;

^b Department of Epidemiology and Public Health, Inserm, U744, Lille Pasteur Institute, University Lille Nord de France, Lille, France; ^c Inserm, U545, Department of Atherosclerosis, Pasteur Institute of Lille and University of Lille Nord de France, Lille, France; ^d Inserm, University of Paris-Sud, Villejuif, France; ^e Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France;

^f Department of Epidemiology and Biostatistics, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

E-mail : emilie.marrer@laposte.net

Résumé

Contexte

Although experimental studies have demonstrated lipoprotein(a) anti-angiogenic and antitumoral effects, the association of lipoprotein(a) levels with cancer in population studies remains elusive and poorly documented. The aim of this study was to analyse the relationship between lipoprotein(a) plasmatic levels and cancer incidence over 10 years of follow-up.

Methods

Data from two French centres of the PRIME cohort were used, representing 5,237 men aged 50 to 59 years and free from cancer history at baseline. Data about medical history, socioeconomic and lifestyle factors were obtained by questionnaire. Lipoprotein(a) plasmatic levels were analysed from fasting blood samples collected at baseline. The relationship between lipoprotein(a) levels and first incident cancer was studied using multivariate Cox proportional hazards models for all-site and the main site-specific cancers, adjusted for various potential confounders including age, centre, smoking status and alcohol consumption.

Results

During follow-up, 456 new cancers were identified. No significant association between lipoprotein(a) and all-site or site-specific cancers was observed (hazard ratios for quartiles 2 to 4 versus 1, respectively: 1.24, 1.11, 1.29, $p=0.23$). However, a higher risk seemed to be observed for highest lipoprotein(a) levels in all sites, lung, colorectal, or tobacco/alcohol related cancers. For prostate cancer, the lowest risk was observed for the highest levels of lipoprotein(a) ($p=0.12$).

Discussion

No evident association was found between lipoprotein(a) levels and cancer incidence. Nevertheless, a higher cancer risk seemed to be observed for highest lipoprotein(a) levels. Further research focusing on lipoprotein(a) qualitative structure, i.e. apolipoprotein(a) polymorphism could help clarifying this highly complex relation.

Communication orale

Is Radiofrequency ablation or Stereotactic Ablative Radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery?

Auteurs : RENAUD Stéphane, FALCOZ Pierre-Emmanuel, OLLAND Anne, SANTELMO Nicola, MASSARD Gilbert

Groupe de transplantation pulmonaire; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

E-mail : sterenaud0@gmail.com

Résumés des interventions

13 novembre

Background : Surgery is the gold-standard treatment for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). Some patients, because of numerous comorbidities, cannot benefit from this treatment. Thus, stereotactic radiotherapy (RT), and more recently radiofrequency (RF), have been proposed as an alternative. Our objective was to compare these two techniques by an evidence-based medicine approach.

Methods : Using the OVID Pubmed, Pascal and Cochrane interfaces, with results limited to English language articles, 90 abstracts concerning RF and 112 abstracts for RT on primary NSCLC were found.

Results : Between 1998 and 2012, five studies dealing with radiofrequency on primary lung cancer were selected. Two-year overall survival ranged between 68 and 84%. Local control ranged from 58% to 65% with a median follow-up ranging from 14 to 29 months. Technique related morbidity varied between 33% and 100%, consisting mainly of pneumothorax (9% to 65%), pleural effusions (9% to 26%) and pneumonia (11% to 19%). While post interventional mortality ranged from 0% to 5.5%. Concerning RT, 16 studies were included. Overall survival ranged from 17% to 78% at 5 years. The 5-y local control ranged from 83 to 90%. As for the post interventional morbidity, mainly composed of radiation pneumonitis and rib fractures, it ranged respectively from 3% to 38% and 1.6% to 4%. The reported mortality was zero.

Conclusion : RT seems to offer better results, both in terms of local control and overall survival. However, these results should be interpreted with caution. Indeed, current data in the literature concerning radiofrequency on primary lung cancers are limited, concerning only a very small number of patients with a very short follow-up.

Recherche Translationnelle

Molecular imaging with trastuzumab and pertuzumab of HER-2 positive breast cancer in mice: a step towards personalized medicine

Auteur : Pierre FUMOLEAU

E-mail : pfumoleau@cgfl.fr

Résumé

Introduction

The accurate and reliable **assessment of HER2 status** is an essential step in the diagnostic workup and in the selection of targeted treatment strategy in breast cancer patients. In this context, non-invasive imaging of HER2 expression could be a relevant alternative to primary tumor biopsy with additional benefits such as a better selection of patients for HER2- targeted therapies and the possible optimization of treatment strategies.

The aim of our study was to evaluate the use of radiolabeled ¹¹¹In-DOTAGA (2,2',2''-(10-(2,6-dioxotetrahydro-2H-pyran-3-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclo decane-1,4,7-triyl)-triacetic acid) - conjugated trastuzumab and pertuzumab for SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography) HER2 imaging purposes.

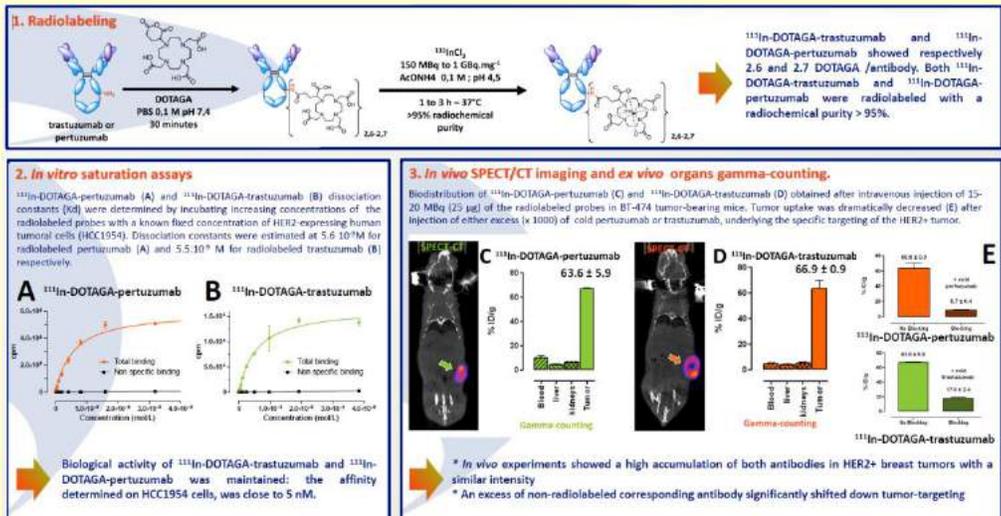
Methods

Bioconjugation / radiolabeling : Trastuzumab and pertuzumab were conjugated to a new bifunctional chelating agent: DOTAGA anhydride (DOTA analog) and subsequently radiolabeled with the gamma-emitter Indium 111.

In vitro validation: The functionality of ¹¹¹In-DOTAGA-antibodies analogs was evaluated by in vitro saturation assays using HER2-overexpressing human breast cancer cell line (HCC1954).

In vivo biodistribution: biodistribution was studied by SPECT/CT imaging at 24h, 48h and 72h after intravenous injection of ¹¹¹In-DOTAGA-antibodies in BT- 474 tumor-bearing mice using a NanoSPECT/CT® small animal imaging tomographic -camera (Bioscan Inc). After the last image acquisition, animals were sacrificed. Blood, tumor and organs were collected and radioactivity in these samples was measured with a -counter.

Results



Conclusion

Our results demonstrated a similar HER2 binding of both radiolabeled ¹¹¹In-DOTAGA-pertuzumab and ¹¹¹In-DOTAGA-trastuzumab suggesting that lower efficacy of pertuzumab in HER2+ breast cancer is probably not due to a reduced HER2 binding.

These radiolabeled probes should therefore be considered as promising tools for molecular imaging diagnosis of HER2 overexpression in breast cancer.

Résumés des interventions

13 novembre

Genetically engineered mouse models for cancer research.

Auteurs : Daniel METZGER

IGBMC (CNRS UMR7104 / INSERM U964 / Université de Strasbourg); 1, rue Laurent Fries, 67 400 Illkirch.

E-mail : Daniel.METZGER@igbmc.fr

Résumé

Genetically engineered mouse models have provided major insights into basic cancer biology research for the past two decades. Even though the introduction of targeted gene mutations into the germ line of mice (KO mice) allows to model inherited human cancer syndromes, it does not mimic somatic tumorigenesis.

To circumvent this problem, we have established a new technique allowing to introduce temporally-controlled targeted somatic mutations in given genes, at a chosen time. It is based on the properties of the chimeric Cre-ER^{T2} recombinase, which activity is dependent on Tamoxifen.

New mouse models of prostate cancer based on this technique will be presented to illustrate the power of the approach.

Nouvelles frontières dans les ablations tumorales percutanées

Auteur : Afshin GANGI

Hôpitaux universitaires, Radiologie et imagerie interventionnelle, Strasbourg.

E-mail : gangi@rad6.u-strasbg.fr

Résumé

L'imagerie interventionnelle est une spécialité jeune, née dans les années 60. Dès lors, il y a une progression technique constante qui avait commencé par l'imagerie interventionnelle vasculaire, qui, actuellement, prend son essor en imagerie interventionnelle oncologique. L'image est au cœur de cette spécialité. L'avancée technologique dans les différentes techniques d'imagerie échographique, les détecteurs plans, capable de faire du scanner et de l'imagerie 3D, l'IRM et le PET-scanner, permettent aujourd'hui d'utiliser tous ces outils pour le guidage et la visualisation des gestes.

L'échographie reste l'outil de base pour les biopsies et les abordages percutanés des organes échogènes tels que le foie, l'abdomen et le pelvis. Cette imagerie, de faible encombrement, est mobile et reste un outil essentiel, surtout en association avec d'autres techniques d'imagerie.

Le détecteur plan ou la scopie télévisée a fait, ces 10 dernières années, des progrès immenses avec l'acquisition volumique permettant d'avoir des images en coupes et des imageries 3D. Il a également permis de faire des gestes en-dehors des sentiers battus, tels que les ablations tumorales, en particulier lorsqu'il est associé à une imagerie échographique.

Le scanner, avec un diamètre de tunnel plus large et la technique multibarrettes avec une acquisition rapide et reconstruction d'images en temps réel a pris une place essentielle en oncologie interventionnelle. Pour compléter les images en

coupes, un arceau de scopie télévisée peut être associé au scanner avec une imagerie scopique en salle, en cas de nécessité. Dans les salles multimodales, il y a un scanner au cœur du système associé à un arceau de scopie et un échographe.

L'IRM interventionnelle est une nouvelle venue dans le domaine. Vu les difficultés techniques et la spécificité de toute instrumentation qui doit être non ferromagnétique et tout appareillage électronique devant être blindé, cet instrument reste toujours très confidentiel. Ses avantages sont certains, allant de l'absence d'irradiation à une très grande résolution en contraste permettant de visualiser les tumeurs qui n'ont pas été détectées par les autres techniques d'imagerie et la possibilité de faire une imagerie multi-planaire en temps réel. Ceci plaçant cet outil parmi les imageries les plus prometteuses.

Enfin, le PET-scanner, grâce à son imagerie métabolique, vient prendre une place très spécifique dans les indications particulières en imagerie interventionnelle.

L'autre progrès très important a été de placer ces outils, qui jusque-là étaient utilisés en diagnostic, dans un environnement de bloc opératoire et dédiés aux gestes interventionnels. Cet environnement permet effectivement leur utilisation dans de meilleures règles d'hygiène en imagerie interventionnelle et surtout pour pouvoir faire des gestes mixtes opératoires classiques, associés à l'imagerie interventionnelle.

Nous allons exposer les différentes techniques d'oncologie interventionnelle allant des gestes diagnostiques tels que les biopsies multi-organes, jusqu'aux traitements des tumeurs par voie percutanée et le traitement palliatif, en particulier le traitement de la douleur. En effet, aujourd'hui la quasi-totalité des zones anatomiques sont accessibles par l'imagerie. Les biopsies sont réalisables dans toutes les régions anatomiques. Le seul organe qui n'est pas couramment abordé par voie percutanée reste la boîte crânienne. Par contre, de la base du crâne jusqu'aux membres, l'imagerie a pris sa place pour les diagnostics et les biopsies percutanées. Toutes les techniques d'imagerie préalablement citées peuvent être utilisées pour les guidages. Le choix dépend de la visualisation de la cible par l'imagerie tout en essayant d'être le moins invasif et le moins irradiant possible.

En ce qui concerne le traitement des tumeurs, différentes techniques d'ablations sont disponibles allant de l'ablation chimique (l'alcool) jusqu'aux ablations thermiques et mécaniques. Les ablations chimiques n'ont que quelques rares indications. Par contre, les ablations thermiques : laser, radiofréquence, micro-ondes et cryothérapie sont des techniques privilégiées dans les ablations tumorales. Ces techniques thermiques ont l'avantage d'avoir des zones d'ablation prévisibles donc un meilleur contrôle. En ce qui concerne les guidages, l'instrument peut passer par n'importe quelle technique de guidage pour la biopsie. Par contre, la visualisation de la zone d'ablation est très dépendante de la technique d'imagerie. Par exemple, pour les ablations thermiques micro-ondes, radiofréquence et laser, l'ablation est difficilement évaluable par les techniques d'imagerie classique. L'IRM avec son imagerie thermique, reste la seule qui permet de voir les modifications thermiques en temps réel. Par contre, en ce qui concerne la cryothérapie, la zone d'ablation est constituée par un glaçon de taille variable, dépendant du nombre de

Résumés des interventions

sondes introduites et du type de sondes introduites, et visualisée en imagerie en coupes scanner et IRM. Ceci donne effectivement l'avantage de faire des ablations très précises, en particulier dans organes où l'ablation doit être très bien délimitée pour ne pas détériorer les fonctions de ces différents organes, tels que le rein.

Dans le cas des traitements palliatifs, dans certaines indications particulières, quand le volume tumoral est trop important, une demande de réduction de la masse tumorale est souhaitable pour permettre aux autres traitements d'être plus efficaces : exemple de la métastase de la thyroïde différenciée avec association de l'utilisation de l'iode 131.

Par ailleurs, l'une des indications les plus répandues reste le traitement de la douleur en oncologie avec les différentes techniques allant d'une neurolyse jusqu'aux ablations tumorales des métastases osseuses associées ou non à des techniques de consolidation pour permettre à ces patients d'avoir un soulagement rapide et durable.

Conclusion :

L'imagerie interventionnelle a pris un essor important ces 2 dernières décennies avec une évolution très rapide des techniques d'imagerie, devenant de plus en plus accessibles, de plus en plus rapides, de plus en plus précises. Par ailleurs, les outils ont énormément évolué avec l'apparition de différents outils d'ablations de plus en plus miniaturisés et faciles à utiliser.

Biomarqueurs, Diagnostic Compagnon et Oncologie Personnalisée

Auteur : Jean-Louis MERLIN

Centre Alexis Vautrin et Université de Lorraine, Nancy

E-mail : jl.merlin@nancy.unicancer.fr

Résumé

La personnalisation thérapeutique en oncologie est actuellement en évolution constante et rapide avec le développement du diagnostic moléculaire et des thérapies ciblées. L'oncologie personnalisée repose sur l'identification, la validation de biomarqueurs et le développement de test diagnostiques compagnons. Ces biomarqueurs peuvent être issus des tissus ou des fluides biologiques du patient, ou encore reposer sur l'imagerie médicale. Ces biomarqueurs doivent être validés avec des niveaux de preuve suffisants et apporter une amélioration significative du devenir des patients dans un contexte médico-économique favorable.

Le diagnostic moléculaire a pour but d'identifier les patients susceptibles de répondre favorablement à un traitement donné et d'exclure les traitements inutiles par défaut d'activité. Il comprend l'analyse de gènes, de leur expression, de protéines ou de métabolites. Il s'intéresse à la fois à des biomarqueurs issus du génome de la tumeur ou de celui du patient.

L'utilisation de tests de diagnostic moléculaire compagnon est en plein essor et fait l'objet d'un développement conjoint avec les nouvelles thérapies. Cette approche « jumelée » a pour but d'augmenter l'impact thérapeutique de médicaments innovants dans un contexte économique maîtrisé.

Dans le domaine de l'imagerie, les progrès attendus concernent essentiellement l'imagerie moléculaire.

L'oncologie évolue ainsi de façon pro-active vers une médecine « 4P » : prédictive, préventive, personnalisée et participative. Elle contribue ainsi à mieux comprendre les rouages moléculaires de la maladie, valider des biomarqueurs et nécessite le développement de nouvelles technologies. Les éléments clés sont par conséquent la validation, la standardisation, l'intégration de ces nouvelles technologies dans la prise en charge quotidienne de chaque patient. Les nouvelles technologies et les nouveaux biomarqueurs devront faire l'objet d'une validation entre les différents sites potentiels d'analyse, les activités de recherche devront intégrer au stade le plus précoce cette notion de médecine personnalisée. Enfin, cette notion doit être étendue à l'ensemble des partenaires de santé et même au delà, au niveau de la société politique afin d'harmoniser sa mise en œuvre en réponse aux attentes des patients et des citoyens.

Communication orale

Sensibilisation de lignées tumorales des Voies Aériennes Digestives Supérieures (VADS) à la radiothérapie par ciblage chimiothérapeutique de l'axe EGFR/mTOR/HIF-1.

Auteurs : Pierre COLIAT, RAMOLU L, Georges NOEL, Joseph ABECASSIS, Alain JUNG, Eric PENCREACH, Dominique GUENOT.

Université de Strasbourg ; EA4438, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg

E-mail : pierre.coliat@chru-strasbourg.fr

Résumé

Contexte : L'approche thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aériennes digestives supérieures repose sur la chirurgie, associée ou non à la radiothérapie, et dans certains cas à la chimiothérapie et/ou aux thérapies ciblant le récepteur à l'EGF (EGFR). Cependant, la survie globale des patients à 5 ans reste de 50%. Une des causes de résistance aux traitements est l'hypoxie intra-tumorale caractérisée par l'accumulation des facteurs HIFs (Hypoxia Inducible Factors), et en particulier HIF-1, décrit comme impliqué dans la radiorésistance. Le ciblage de l'axe EGFR/mTOR par des inhibiteurs spécifiques a montré son efficacité dans un grand nombre de tumeurs solides, et des études montrent que les inhibiteurs de mTOR sensibilisent des cellules qui étaient résistantes aux radiations ionisantes et aux anti-EGFR.

Méthode : Au cours de cette étude, nous avons déterminé les doses les plus faibles de Rapamycine (inhibiteur de mTOR) et de Cetuximab (anti-EGFR), seuls et en combinaison, permettant une inhibition de la prolifération et de l'accumulation de la protéine HIF-1 dans deux lignées tumorales des VADS (SQ20B et SCC90).

Résultats : Une résistance au Cetuximab a été mise en évidence dans ces deux lignées, bien que l'anticorps inhibe l'internalisation de l'EGFR après stimulation par l'EGF. Nos résultats montrent par ailleurs un effet antiprolifératif saturant de la Rapamycine dès les plus faibles concentrations, corrélé à une réactivation paradoxale de la voie RAS/MAPK. De façon intéressante, le traitement par Rapamycine 5nM permet une inhibition efficace de l'axe mTOR/HIF-1, et cet effet est renforcé par le traitement conjoint avec du Cetuximab.

Résumés des interventions

13 novembre

Discussion : Ces résultats préliminaires suggèrent une efficacité accrue du double ciblage de la voie EGFR/mTOR par la Rapamycine et le Cetuximab. Compte tenu de ces résultats, nous projetons d'évaluer l'intérêt d'une telle combinaison pour radiosensibiliser des cellules tumorales par des approches in vitro et in vivo.

Table Ronde

Médecine personnalisée en cancérologie en 2012: mythe ou réalités?

Communication orale

Sensibilisation de lignées tumorales des Voies Aériennes Digestives Supérieures (VADS) à la radiothérapie par ciblage chimiothérapique de l'axe EGFR/mTOR/HIF-1.

Auteurs : Petit JM^{1,2,3}, Hamza S¹, Masson D^{1,2,3}, Jooste V², Vinault S⁴, Binquet C^{1,2,3}, Sgro C^{1,4}, Guiu B^{1,2,3}, Bronowicki JP⁵, Thieffin G⁶, Di Martino V⁷, Doffoel M⁸, Barraud H⁵, Richou C⁷, Jouve JL¹, Raab JJ⁹, Bouvier AM^{1,2}, Verges B^{1,2,3}, Minello A^{1,2}, Bonithon-Kopp C^{1,2,3,4}, Hillon P^{1,2,3} for the CiRCe study Group.

¹ University Hospital, Dijon, France; ² INSERM 866, Dijon, France; ³ University of Burgundy, Dijon, France, ⁴ CIE INSERM 01; ⁵ University Hospital & INSERM 954, Nancy, France; ⁶ University Hospital, CNRS UMR 6142, Reims, France; ⁷ University Hospital, Besancon, France; ⁸ University Hospital Strasbourg, France; ⁹ General Hospital, Metz, France; ¹⁰ INSERM CIE 01, Dijon, France.

E-mail : patrick.hillon@chu-dijon.fr

Résumé

Background & aims: PNPLA3 rs738409 GG variant has been linked with the risk of cirrhosis in metabolic, alcoholic and hepatitis C liver diseases. Our goal was to study its connection with increased risk of hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhosis from different etiologies, taking other known HCC risk factors into account.

Methods: patients were included in the ongoing hospital multicentric case-control CiRCe study on environmental and metabolic risk factors of HCC. This study was based upon the first 304 cirrhotic French patients (270 men and 34 women): 152 with HCC (cases) and 152 without HCC (controls) matched for gender, age (± 3 years), and date (± 3 years) of cirrhosis diagnosis. Relationship between PNPLA3 rs738409 polymorphism and HCC was studied using unconditional logistic regression.

Results: One hundred and seventy seven patients (58.3%) were PNPLA3 rs738409 G allele carriers: 120 (39.5%) CG heterozygotes and 57 (18.8%) homozygotes GG. Age, time lag between diagnosis of cirrhosis and inclusion, hepatitis B or C infection, diabetes and PLPNA3 minor homozygote status were more frequent in cases than in controls. In multivariate analysis, PLPNA3 GG homozygote status was associated with HCC: OR 2.59 [1.29 - 5.20] ($p=0.007$), after adjustment for matching factors, hepatitis B and C infection, diabetes, alcohol consumption and severity of the underlying cirrhosis. No interaction between PNPLA3 status and other covariates was significantly associated with HCC.

Conclusion: this study demonstrated a strong relationship between PNPLA3 GG homozygote status and HCC in cirrhotic patients, independently from cirrhosis etiology and severity. The usefulness of the PNPLA3 rs738409 allele in detecting cirrhotic patients at high risk of HCC, justifying close follow-up and aggressive preventive treatments, must be evaluated.

MATWIN

Plateforme nationale d'identification et d'accompagnement à la maturation de projets visant à consolider la preuve de concept préclinique avant un transfert vers l'industrie

Unique en Europe, MATWIN est un programme qui valorise des projets attractifs pour l'industrie en favorisant l'innovation et les partenariats public-privé précoces.

S'appuyant sur le réseau des Cancéropôles, MATWIN détecte et qualifie des projets de recherche académique en oncologie parvenus au stade du dépôt de brevet.

L'objectif est de pouvoir consolider la preuve de concept et la maturation préclinique des projets avant un transfert vers l'industrie.

Les projets ainsi identifiés sont ensuite soumis à une double expertise académique et industrielle. Les porteurs de projets bénéficient

également de séances de travail leur permettant d'augmenter l'attractivité industrielle de leurs projets en qualifiant clairement le risque pour les investisseurs. Ils sont ensuite auditionnés devant le Board International de MATWIN.

Les projets, une fois « recommandés » par le Board International, sont ensuite présentés pour financement de la phase de maturation, en première instance aux industriels acteurs du programme, puis à des investisseurs extérieurs.

MATWIN, a valide sa preuve de concept :

Accroître et accélérer le transfert de la recherche académique en favorisant des partenariats public-privé précoces dont le risque industriel a été clairement qualifié !

2 instances relèvent le défi de la maturation en oncologie :

Le Comité de Pilotage réunit des compétences et des expériences complémentaires reflétant le continuum de la recherche.

- Il propose les orientations et veille au respect des principes fondamentaux du programme à chaque étape.
- Il coordonne l'ensemble du processus
- Il vérifie la recevabilité des candidatures par rapport au cahier des charges du programme d'après leurs lettres d'intention.

- Il identifie les projets qui seront présentés au Board International sur la base des expertises des projets.

Le Board International, unique en Europe dans l'environnement de la recherche et de l'innovation, regroupe des leaders d'opinion académiques en oncologie venus de toute l'Europe et des dirigeants des laboratoires pharmaceutiques partenaires de MATWIN.

- Il auditionne les projets et produit des recommandations pour financement.
- Il évalue le programme MATWIN dans son ensemble pour en garantir la pertinence et son évolution.

Construit avec les industriels

Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Celgene, GlaxoSmithKline, Ipsen, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi

Votre partenaire de la maturation en oncologie

www.matwin.org

contact@matwin.org

MATWIN
MATURATION & ACCELERATING
TRANSLATION WITH INDUSTRY



Résumés des interventions

13 novembre

Réseaux et Formations dans le Grand-Est

Communication orale

Organisation interrégionale pour l'amélioration de la qualité des biomarqueurs théranostiques dans le Grand Est : le Groupe Qualité des Biomarqueurs en Cancérologie de l'Est (gQuBE)

Auteurs : Jean-Luc Prétet, C Chapusot, S Lizard, N Monhoeven, C Delvincourt, MP Gaub, et l'ensemble du Groupe Qualité des Biomarqueurs en Cancérologie de l'Est

Plateformes de Génétique Moléculaire des Cancers de Franche-Comté, de Bourgogne, de Lorraine, de Champagne Ardenne et d'Alsace ; Université de Franche-Comté ; Laboratoire de Biologie Cellulaire / EA 3181 / IFR 133, CHU Jean Minjot, 25030 BESANCON cedex

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

Résumé

Coordonnées (institution, ville) : Plateformes de Génétique Moléculaire des Cancers de Franche-Comté, de Bourgogne, de Lorraine, de Champagne Ardenne et d'Alsace

Contexte : La prescription d'un TKI de l'EGFR pour le traitement en première ligne du cancer du poumon repose sur le résultat d'examen de biologie moléculaire visant à rechercher les mutations de l'EGFR dans la tumeur. Compte-tenu de la diversité des techniques utilisées dans le Grand-Est, il est apparu nécessaire d'organiser un groupe de réflexion sur les méthodes mises en œuvre et de développer des évaluations externes de la qualité (EEQ).

Méthode : Cinq plateformes (PF) financées par l'INCa (Alsace (CHU-CLCC), Bourgogne (CHU et CLCC), Champagne Ardenne (CHU-CLCC), Franche-Comté, Lorraine (CHU-CLCC)) se réunissent 2 fois par an pour échanger sur leurs pratiques pré-analytiques, analytiques et post-analytiques pour la recherche des mutations de l'EGFR et de Kras. Des EEQ sont organisées par les PF à partir de tissus préalablement génotypés pour évaluer la spécificité et la sensibilité des techniques utilisées.

Résultats : Pour un bassin de population de 7 millions d'habitants (13,2% de la population française), 2634 patients (12,9 % des cas analysés sur le territoire) ont bénéficié d'une analyse moléculaire de l'EGFR en 2011. Le taux moyen de mutation de l'EGFR était de 9,1% et celui de Kras de 30%. Ces résultats sont cohérents avec les données nationales avec quelques variations notées selon les exons analysés et les PF. L'analyse des résultats des EEQ indique que les performances des PF sont très bonnes. Comme attendu quelques cas discordants ont été constatés pour les prélèvements présentant les plus faibles pourcentages (<10%) de cellules tumorales.

Conclusion : Le gQuBE constitue pour les PF du Grand-Est une structure ressource. Sa dimension interrégionale est optimale pour proposer à ses acteurs des outils d'évaluation de leurs techniques analytiques et promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficacité des analyses moléculaires des tumeurs solides et répondre aux enjeux du plan cancer (mesure 21 notamment).

Communication orale

Avancement du projet de portail de microscopie virtuelle du Cancéropôle Grand Est : MiVIP@GE

Auteurs : JB. Aupet (1,7), M. Guenneugues (2), D. Schweyer (2), L. Arnould (4), JP. Bellocq (3), E. Brabencova (5), MP. Chenard (3), C. Charon-Barra (4), HJ. Delecluse (3), MD. Diebold (5), JP. Ghnassia (3), B. Kantelip (1,7), A. Leroux (6), L. Martin (4), C. Monnin (7), F. Piard (4), F. Plenat (6), JM. Vignaud (6), P. Oudet (2), S. Valmary-Degano (1,7).

(1) CHRU Besançon, 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France; (2) Cancéropôle Grand Est, Hôpital de Haute-pierre, 1 Av. Molière, 67098 Strasbourg, France

Pathologistes des régions Alsace (3), Bourgogne (4), Champagne-Ardenne (5), Lorraine (6), Franche-Comté (7).

E-mail : jbaupet@chu-besancon.fr

Résumé

Introduction : Le Cancéropôle du Grand-Est (CGE) va mettre en place un portail de partage de lames virtuelles numérisées. Cet outil permettra aux établissements d'échanger des images de microscopie avec des informations radio-cliniques associées, pour la recherche, le diagnostic et l'enseignement.

Matériel et méthode : Ce projet a débuté en novembre 2011. Une comparaison des différents scanners et des logiciels a été effectuée ainsi que des visites des établissements déjà en production.

Résultats : Les scanners de nouvelle génération produisent des lames numérisées avec une meilleure qualité d'image, accessibles depuis n'importe quel poste connecté à internet, offrant ainsi de nouvelles techniques de visualisation interactive de type microscope virtuel collaboratif. La numérisation permet un stockage des images en haute définition et à long terme. Ce projet inclut trois grands champs d'utilisation : (1) Projets de recherche des équipes du CGE : l'outil doit permettre une gestion par projet (data accessibles uniquement pour les chercheurs autorisés) et doit être suffisamment souple pour s'adapter aux spécificités de chaque projet (2) Activité diagnostique avec demandes de second avis ou double-lecture dans le cadre de réseaux d'expertise, avec par exemple la mise en place d'une activité conjointe aux CHU de Besançon et Dijon sur le secteur de neuropathologie. Ce système doit donc respecter les conditions de sécurité nécessaires pour la pratique d'un diagnostic médical à distance avec support numérique. (3) Activité d'enseignement : une bibliothèque de cas va être constituée. Il sera alors possible d'enrichir des cours sur des plates-formes de e-learning.

Conclusion : La pathologie numérique est désormais possible grâce aux scanners de lames de nouvelle génération et aux logiciels de partage de lames virtuelles. Le CGE est dans une dynamique d'avenir avec l'installation de ce portail d'échange sur l'intérêt et intègre dès à présent dans sa réflexion la dimension nationale de la pathologie numérique en participant au groupe de travail inter-Cancéropôles.

Résumés des interventions

13 novembre

Communication orale

Formation « Recherche Translationnelle en Cancérologie »

Auteur : Jean-François JEANNIN

EPHE; UMR 866 INSERM, Université Bourgogne, Faculté de Médecine, Dijon

E-mail : Jean-Francois.Jeannin@u-bourgogne.fr

Résumé

La Recherche Translationnelle en Cancérologie (RTC) implique le patient directement dans les études. Elle a pour but(s) d'établir ainsi un lien fort entre la recherche fondamentale et l'application thérapeutique, de transposer à l'homme les acquis de la recherche expérimentale, d'étudier des mécanismes du développement du cancer et de sa prévention, d'étudier les effets d'un nouveau traitement, directement chez le patient et dès son application et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Elle implique donc une étroite coopération entre chercheurs et cliniciens.

Cette formation est ouverte à toute personne des secteurs public ou privé, impliquées en RTC ou souhaitant maîtriser les informations issues de RTC. Elle est qualifiante lorsque les acquis du module RTC sont validés par un examen, qui lui, est facultatif.



Communication orale

Conseiller en Génétique, un nouveau métier de santé

Auteurs : Christophe Cordier, Nicolas Taris, Antoine De Pauw, Marie-Antoinette Voelckel

CHRU, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg

E-mail : christophe.cordier@chru-strasbourg.fr

Résumé

La profession de conseiller en génétique a été créée en Europe dans les années 1980 au Royaume-Uni. En France, cette profession a réellement été instaurée en 2004 suite au rapport Y.Berland faisant état des lieux sur la démographie des métiers de santé, et ceci à la demande du Ministre de la Santé de l'époque, le Professeur Jean-François Mattéi. Ce rapport a mis en évidence le manque de professionnels dans le domaine de la génétique et la nécessité de palier à ce manque. Ceci tient compte de l'évolution des connaissances en génétique, de l'augmentation du nombre de consultations et de l'évolution des biotechnologies ainsi que du nombre croissant de tests à visée diagnostique génétique.

Le conseiller en génétique fait partie d'une équipe pluridisciplinaire et travaille en collaboration avec le médecin généticien, sous sa responsabilité. Il est chargé de traduire les données complexes de la génétique en informations utiles pour une prise en charge adaptée. Il est un interlocuteur privilégié des patients et les accompagne dans leur parcours de soin et dans la prise de décisions qui se vaudra éclairée vis-à-vis de la réalisation de test à orientation génétique. Les principaux domaines d'activité des conseillers en génétique sont ceux de la génétique médicale, de l'oncogénétique, du diagnostic prénatal, de la neurogénétique, de l'infertilité et de la procréation médicalement assistée. Nous proposons d'expliquer la création de ce nouveau métier de santé, sa formation, son rôle et son évolution.

Résumés des interventions

14 novembre

Infections Virales et Cancers

Radiotherapy of HPV-related tumours: the good and the bad

Auteurs : Michèle MONDINI and Eric DEUTSCH

Inserm U1030, Radiothérapie moléculaire, LabEx LERMIT, Institut Gustave Roussy and Université Paris XI, Villejuif, France.

E-mail : Michele.MONDINI@igr.fr

Résumé

Since the discovery of the carcinogenic role of human papillomaviruses (HPV) in the 1980s by H. zur Hausen, high-risk HPV genotypes have been linked to the development of the majority of cervical cancers, the second commonest female cancer worldwide [zur Hausen, 2009]. HPV infection has also been correlated with a subset of head and neck cancers (H&N, 20-25%), a percentage which is growing in the developed countries [Psyrrri et al, 2011].

Two prophylactic vaccines against HPV (Gardasil, Cervarix) have been developed. They protect from 2/4 HPV genotypes infection, but do not treat existing infection [Hildesheim et al, 2007]. Nevertheless, the rate of coverage is still low even in developed countries, and the cost of mass vaccinations in developing countries, where HPV infection is more frequent, is still too high. Moreover, the protection of vaccines is limited to few HPV genotypes, allowing other HPVs to take advantage of the lack of competition and occupy the niche left vacant by the HPV types eliminated by the vaccines [Trimble et al., 2009]. Lastly, since HPV-mediated carcinogenesis is a slow-evolving process, we might expect that the incidence of HPV-related tumours will not be significantly affected by the vaccination campaign in the next decade. Thus, the need to provide better therapies for HPV-associated cancer remains high.

Treatment modalities in cervical carcinomas are based on tumour stage. Early-stage disease is subjected to surgery, but approximately 40% of the patients present with locally-advanced disease for which radiotherapy is the primary treatment option. Chemotherapy platinum-based with radiation therapy is the standard treatment in advanced tumours or non-surgical candidates. New radiotherapy techniques have ameliorated the treatment efficacy, leading to higher and more precise dose delivery and better outcomes. Despite these advances, recurrence of the primary cervical tumours still remains the main cause of death of radiotherapy-treated patients [Barbera and Thomas, 2009].

Radiotherapy is also the primary treatment modality for most H&N tumours, even if secondary effects and late complications are often observed. Moreover, the use of radiation therapy as primary treatment modality reduces the possibility to use it in relapsing cancers. These observations highlight the fact that we need an improved understanding of the reasons for treatment failure. Up to date, the HPV status of H&N tumours does not modify the therapeutic approach of these patients, even if HPV-positive patients present a different phenotype from tumours associated to alcohol-tobacco consumption [Nasman, 2009]. In view of these data, the therapeutic management of HPV-associated tumours also requires adaptation, due to their molecular profile and specificity.

Different studies indicate HPV positivity as a significant positive prognostic factors for tumour control and survival of H&N cancer treated with radiotherapy. Nevertheless, the precise role of HPV in the cellular mechanisms of response to ionizing radiation have not been clearly elucidated and are often divergent [Vozenin et al., 2010]. Counterintuitively, our experimental data assign a radioprotective role to HPV, which is linked to an increased AKT phosphorylation. Our experimental model, based on the comparison of primary vs HPV-immortalized epithelial cells, allowed us to isolate the effect of the viral infection from other potential bias, as the comparison of different (i.e. HPV positive vs negative) cell lines.

This observation highlights the interest of targeting HPV in order to further improve the radiation sensitivity of HPV-associated tumours, and to this end we propose different approaches:

- inhibition of oncoprotein expression by pharmacological modulation
- immunotherapy
- targeting of host factors that contribute to HPV tumorigenesis

Improving the radiotherapeutic index is still a main challenge, as well as defining predictive tests for treatment outcome of HPV-related tumours.

References

- Barbera L, Thomas G. "Management of early and locally advanced cervical cancer." *Semin Oncol.* 2009 Apr;36(2):155-69
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al. "Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial." *Jama* 2007; 298:743-53.
- Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. "Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: An epidemic of viral-induced carcinoma?" *Int J Cancer*, 2009
- Psyrrri A, Boutati E, Karageorgopoulou S. "Human papillomavirus in head and neck cancers: biology, prognosis, hope of treatment, and vaccines." *Anticancer Drugs.* 2011 Aug;22(7):586-90.
- Syrjanen S: "The role of human papillomavirus infection in head and neck cancers." *Ann Oncol* 21 Suppl 7:vii243-vii245, 2010
- Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol* 2009; 10:975-80.
- Vozenin MC, Lord HK, Hartl D, Deutsch E. "Unravelling the biology of human papillomavirus (HPV) related tumours to enhance their radiosensitivity." *Cancer Treat Rev.* 2010 Dec;36(8):629-36.
- zur Hausen H. "Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account." *Virology* 2009;384:260-5

Chronicité de l'infection par le virus de l'hépatite B et risque oncogène : facteurs viraux (protéines d'enveloppe) et facteurs d'hôte

Auteur : Hélène JEULIN

Laboratoire de virologie, CHU, Nancy

E-mail : h.jeuilin@chu-nancy.fr

Résumé

Les infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB), fréquentes, touchent environ 400 millions de personnes dans le monde. Les mécanismes d'évolution vers la chronicité et le carcinome hépatocellulaire ne sont pas tous élucidés. Des facteurs liés au virus (génotype, mutations des gènes PreC, C ou PreS) et à l'hôte (âge, sexe, immunité, polymorphisme génétique) ont été impliqués.

Le VHB est un virus enveloppé à génome ADN circulaire. Son enveloppe comporte trois glycoprotéines de surface correspondant à l'antigène HBs (Ag HBs) et

jouant un rôle majeur dans l'entrée du virus dans les hépatocytes et la réponse immunitaire de l'hôte. Malgré son génome ADN, le VHB présente une variabilité génétique importante, proche de celle des virus à ARN, par le biais d'une étape de rétrotranscription au cours de son cycle de réplication. Cette variabilité influence indirectement l'évolution vers la chronicité de l'infection.

L'infection par le VHB, polymorphe, varie du portage asymptomatique au cancer en passant par l'hépatite fulminante. L'expression clinique et la gravité de l'infection découlent des interactions entre le virus, peu cytolytique, et l'immunité de l'hôte. La destruction des cellules infectées par l'immunité cellulaire associée à la neutralisation des virions par les anticorps circulants peut aboutir à l'élimination du virus de l'organisme, tandis qu'une réponse immunitaire non optimale entraîne des complications majeures.

Le succès, difficile, des traitements antiviraux d'une hépatite B chronique consiste à obtenir une négativation de la charge virale sanguine puis une disparition de l'Ag HBs. Des facteurs d'hôte et des facteurs viraux interviennent dans la clairance du virus sous traitement. La prévention du carcinome hépatocellulaire passe par une élimination de l'ADN persistant (cccDNA) au niveau du foie. Celle-ci a été corrélée à une clairance précoce de l'Ag HBs. Notre présentation examinera les données récentes, liées à l'hôte et au virus, permettant d'appréhender les mécanismes de la chronicité de l'hépatite B et son risque oncogène.

Cancers viro-induit après transplantation rénale

Auteur : [Cécile COURIVAUD](#)

Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU, Besançon

E-mail : ccourivaud@chu-besancon.fr

Résumé

Il est estimé que les cancers de novo seront la première cause de décès avec greffon fonctionnel chez les patients transplantés dans les 20 prochaines années. Cela est dû, d'une part, à l'augmentation de la survie post-transplantation et donc à l'immunosuppression prolongée qui en découle, et de l'autre, au vieillissement de la population des patients transplantés.

L'incidence annuelle des cancers après transplantation rénale est de 1% selon les données du registre CRISTAL en 2007 (Agence de biomédecine. Rapport d'activité 2008). L'incidence cumulée à 10 ans est-elle de 7,9% soit un SIR (Standardized Incidence Ratio correspondant au rapport du nombre de cancers observés dans une population donnée sur le nombre de cancers attendus dans la population générale, ajusté sur le sexe et l'âge) multiplié par 2,6 par rapport à la population générale.

La plupart des cancers post-transplantation sont liés à des virus, la réponse antivirale étant particulièrement inhibée par l'immunosuppression non spécifique dirigée contre la réponse allogénique. Cette problématique est illustrée par l'exemple des syndromes lymphoprolifératifs post transplantation dont 70 à 80% sont liés au virus d'Epstein Barr avec une incidence 25 fois supérieure dans la population transplantée rénale comparé à la population générale.

Il y a d'autres exemples tels que l'herpès virus 8 pour le syndrome de Kaposi, certains papillomavirus pour les cancers anogénitaux et les virus de l'hépatite B et C pour le cancer du foie.

Une connaissance du statut viral de chaque candidat à la transplantation rénale est donc indispensable pour adapter à la fois les stratégies de dépistage et de prévention. De plus, la survenue d'un cancer viro-induit après la transplantation rénale est la marque d'une trop forte immunosuppression qu'il convient de diminuer pour éviter la récurrence, la rechute ou l'apparition de métastases. Cependant, ceci peut être rendu difficile par la considération d'une autre contrainte majeure en transplantation rénale qui est celle d'éviter les épisodes de rejet du greffon.

Communication orale

An increased CD8+ cytotoxic T cell immune response in human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma correlates with patients improved prognosis

Auteurs : [Alain Jung](#)¹, [S. Guihard](#)², [S. Ledrappier](#)¹, [A. Brochet](#)³, [V. Dalstein](#)³, [A. de Reynies](#)⁴, [B. Wasyluk](#)⁵, [C. Clavel](#)³, [G. Noël](#)², [J. Abecassis](#)¹

¹Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA3430-Laboratoire de Biologie Tumorale, Strasbourg, France. ²Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Département de Radiothérapie, Strasbourg, France. ³Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Laboratoire Pol Bouin / INSERM UMRS-903, Reims, France. ⁴Ligue Nationale Contre le Cancer, Programme Carte d'Identité des Tumeurs, Paris, France. ⁵Institut de Génétique et de Biologie Cellulaire et Moléculaire, UMR 7104 CNRS UDS - U 964 INSERM, Illkirch, France.

E-mail : ajung@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Background: Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) define a distinct clinical subset with improved disease-free and overall survival. HPV-positive OSCC are thought to be more chemo- and radiosensitive. However, the molecular and cellular mechanisms that underlie the improved prognosis of HPV-positive patients are still poorly characterized.

Material and Methods: The expression levels of candidate genes were measured by quantitative real-time RT-PCR on 144 RNA samples from a series of patients with OSCC (120 HPV-negative vs. 24 HPV-positive), who received surgery followed by radio- or chemoradiotherapy. Immunohistochemistry was performed on formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Global survival was evaluated with Kaplan-Meier and multivariate Cox regression models.

Results: A previous GeneChip analysis showed that the HPV-related OSCC displayed a marked activation of genes involved in the adaptive immune response. We performed a qRT-PCR evaluation of the expression of some of these candidate genes in a series of 144 OSCC, and found that HPV-positive lesions expressed higher levels of CD8 α ($p < 0.001$), Granzyme K (GZMK; $p < 0.001$), CD3 ζ ($p = 0.001$), CD28 ($p = 0.016$) and CD4 ($p = 0.032$). These results were confirmed by an immunohistochemistry approach using anti-CD8 α , -CD3 ζ and -CD4 antibodies. A semi-quantitative analysis of the immunohistochemistry results showed that the stroma of HPV-related OSCC display an increased infiltration by CD8 lymphocytes ($p < 0.001$).

Résumés des interventions

14 novembre

CD8 α et CD3 ζ expression correlated with improved global survival (OR=0.22; 95% CI [0.08-0.59]; $p=0.003$ and OR=0.40; 95% CI [0.18-0.88]; 0.024, respectively). Interestingly, using CD8 α to stratify HPV-related patients uncovered 2 groups of distinct prognosis.

Conclusions: Altogether, our results are consistent with an increased infiltration of the microenvironment of HPV-related OSCC by CD8+ T cells. This immune response seems to participate to the patients' improved prognosis.

Communication orale

Lauréat de l'AAC Congrès

How structures of papillomavirus E6 and E7 oncoproteins improve our understanding of their evolution.

Auteurs : Charbonnier S, van Doorslaer K, McEwen A, Zanier K, Muller I, Poussin P, Ramirez J, Vande Pol S, Cavarelli J & Trave G

Ecole Supérieure de Biotechnologies de Strasbourg

E-mail : s.charbonnier@unistra.fr

Résumé

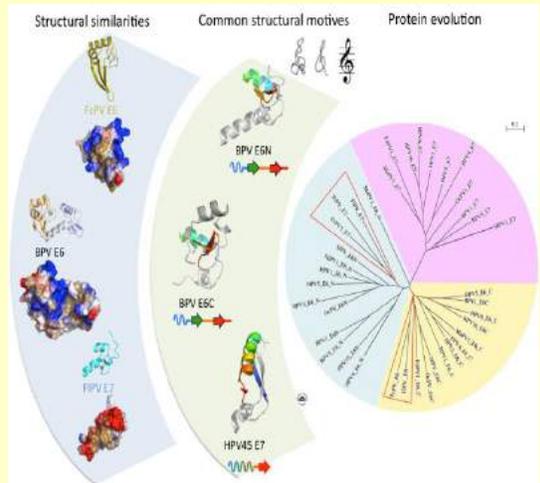
The small epitheliotropic papillomaviruses (PV) are the causative agents of epithelial warts and in certain cases of cervical cancer or non-melanoma skin cancer. The two oncoproteins E6 and E7 are the key players for malignant transformation by interacting with more than 150 cellular proteins. Mammalian PV E6 bears 2 similar zinc-binding domains (ZBD), named E6N and E6C. E7 bears one differently folded ZBD. PV E6 and E7 folds are novel and not yet referenced in the SCOP and CATH structural classification databases. However, both E6 and E7 show an original and conserved zinc-binding structural motif, named "treble clef" motif (1,2). It has been suggested that the two ZBD of mammalian E6 proteins have evolved by gene duplication (3) but it is not yet known whether E6 and E7 zinc-binding folds have a common origin. Interestingly, avian PV (APV) E6 proteins bear only 1 ZBD. Being evolutionary distant from mammals, they might represent a link to common ancestors of mammalian PV bi-domain E6 proteins, thus backing up the gene duplication theory.

Recently, we made incremental progress in the structural description of PV oncoproteins. We solved the NMR structures of the human PV type 16 (HPV16) N- and C-terminal ZBD. In addition we solved the crystal structures of a full-length bovine PV (BPV) E6 as well as full-length mono-domain E6 and E7 ZBD from avian PV (APV). Mammalian PV E6 domains share conserved topology and fold. They cluster into E6N and E6C domains according to conserved sequence features. APV mono-domain E6 ZBD shows structural similarity with mammalian PV E6C domains. Interestingly, APV E7 ZBD shows structural similarity with mammalian PV E6N domain but not with mammalian E7 ZBD. Structure-based sequence alignments of a selection of E6 and E7 ZBD resulted in neighbour-joining phylogenetic analysis confirming this clustering.

Structural comparisons, revealed families of other ZBD containing proteins, among which classical ZBD, RING-, FYVE- and LIM-domains. All these proteins are related via their common treble-clef motif. These new data strongly support an evolutionary scenario, where E6 and E7 ZBD evolved from a common ancestral

zinc-binding treble-clef-like fold by insertion and deletion of secondary structure elements.

- 1) Grishin (2001) Nucl Ac Res
- 2) Souza (2010) Bioch Biophys Act
- 3) Cole & Danos (1987) J Mol Biol



Immunité et Cancer

Divergent modulation of circulating and lymph nodes NK cells by tumor burden in melanoma patients

Auteurs : Meriem Messaoudene, Emmanuelle Neves, Giulia Fregni, Johan Chanal, Marie Françoise Avril, Anne Caignard.

INSERM, Equipe Etude de la réponse immune et de sa régulation dans le mélanome, Hôpital Cochin/Hôpital SaintLouis, Paris

E-mail : anne.caignard@inserm.fr

Résumé

L'incidence du mélanome est en constante augmentation depuis plusieurs décades. Le mélanome a un fort potentiel métastatique et à ce stade 15 à 20% des patients répondent aux chimiothérapies conventionnelles. Malgré, les résultats encourageants des thérapies ciblées, il n'existe pas de traitement efficace des mélanomes métastatiques. Les mélanomes sont des tumeurs immunogènes et parmi les cellules immunes cytotoxiques, le rôle des cellules Natural Killer (NK) est actuellement évalué.

Nous avons étudié les NK circulantes chez une série de 64 patients à différents stades de la maladie. Les cellules NK circulantes des patients mélanome de stade III et IV ont un phénotype particulier qui corrèle avec une fonction NK altérée. La chimiothérapie module le phénotype des NK et restaure la fonction lytique.

Nous avons caractérisé les NK infiltrant les ganglions métastatiques de 25 patients atteints d'un mélanome de stade IIIB/C, traités par évènement ganglionnaire. Après dissociation des ganglions, nous avons caractérisé les cellules NK par cytométrie de flux. Les pourcentages de NK ganglionnaires sont faibles et ces cellules NK sont distribuées à distance des cellules tumorales. Cependant, les cellules NK isolées des ganglions métastatiques ont un phénotype activé et expriment des récepteurs aux chemokines. Ces cellules NK peu cytolytiques *ex vivo* sont rapidement activées par les cytokines (IL2, IL15). Immunosélectionnées et activées *in vitro*, elles lysent de façon très efficace les cellules de mélanomes.

Les cellules NK ganglionnaires représentent des effecteurs cytotoxiques potentiels pour des essais de thérapie cellulaire.

Immunothérapie antitumorale par ciblage de lymphocytes T CD4 anti - Télomérase

Auteur : ADOTEVI Olivier

UMR1098, INSERM/EFS/UFC; Besançon

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

Résumé

Les avancées récentes ont permis la démonstration du concept d'une immunosurveillance des cancers et ont abouti au positionnement de différentes immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique contre les cancers. L'histoire naturelle du cancer implique des interactions entre la tumeur et les mécanismes de défenses de l'hôte, tout particulièrement avec le système immunitaire. Il est actuellement reconnu que la qualité des réponses immunitaires de l'hôte peut influencer l'évolution des cancers. Parmi les acteurs de l'immunité, les lymphocytes T CD4 helper de type 1 (Th1) qui produisent l'INF-g jouent un rôle activateur majeur des réponses immunitaires antitumorales. Ils deviennent actifs grâce à la reconnaissance des peptides de 15 à 20 acides aminés dérivés d'antigènes tumoraux et présentés par les molécules HLA de classe II. Ils sont nécessaires à l'induction et les fonctions des cellules effectrices dirigées contre les tumeurs notamment celles des lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL). De plus la présence de T CD4 Th1 infiltrant les tumeurs est souvent associée à un bon pronostic chez les patients.

En utilisant un modèle *in vitro* chez l'homme et *in vivo* chez des souris transgéniques HLA, nous avons étudié de rôle antitumoral de lymphocytes TCD4 spécifiques de nouveaux peptides CD4 dérivés de la télomérase (TERT) est un antigène de tumeur exprimé dans la majorité des cancers. TERT est une enzyme conférant aux cellules cancéreuses un pouvoir d'immortalité et de prolifération. Nous avons identifié de nouveaux peptides universels dérivés de TERT appelés «Universal Cancer Peptide, UCP» capables d'activer spécifiquement les T CD4 de type Th1. Les UCP se lient à plusieurs allèles HLA-DR, dont l'expression couvre plus de 85% de la population caucasienne.

Chez l'Homme, des lymphocytes T CD4 circulants spécifiques d'UCP et produisant l'INF-g sont naturellement détectables dans différents types de cancers mais sont absents chez des individus sains. Des clones T CD4 spécifiques d'UCP générés à partir des lymphocytes de patients, expriment préférentiellement Tbet et produisent de fort taux d'INF-g, TNFa, et d'IL-2, cytokines associées à la polarisation Th1. L'analyse par ELISpot-IFN-g, de

lymphocytes TCD4 anti-UCP circulants au sein d'une cohorte de 84 patients atteints de cancers bronchiques métastatiques a la présence naturelle de ces lymphocytes chez 38 % des patients. De plus un effet bénéfique de la présence de cette réponse sur la survie globale a été observé chez les patients ayant une réponse tumorale objective après la chimiothérapie (13 vs 10 mois, $P < 003$).

Dans un modèle préclinique, l'immunisation de souris transgénique HLA-A2/HLA-DR1 (Tg A2/DR1) avec les UCPs stimule des lymphocytes T CD4 spécifiques de type Th1. Nous avons montré que la présence *in vivo* de T CD4 anti-UCP est nécessaire à l'induction de réponses CTL spécifiques et efficaces. Ainsi chez des souris co-immunisées en présence d'un peptide UCP, on observe un accroissement du nombre et de la qualité des réponses CTL antitumorales. L'induction de T CD4 anti-UCP s'accompagne également d'une activation des cellules dendritiques *in vivo* via un mécanisme impliquant CD40L, IFN-g et GM-CSF. Dans un modèle de mélanome transplantable chez les souris Tg A2/DR1, nos résultats ont montré qu'une vaccination thérapeutique comportant un peptide UCP favorise un meilleur recrutement des CTL dans les tumeurs et améliore ainsi l'efficacité antitumorale du vaccin. L'ensemble de ces résultats confirme le rôle antitumoral majeur des lymphocytes T CD4 Th1 et souligne l'intérêt clinique de stimuler ces lymphocytes pour l'immunothérapie antitumorale.

L'acide docosahexaénoïque réprime la différenciation lymphocytaire Th17 et la progression tumorale en activant le facteur de transcription PPAR γ

Auteur : Lionel APETOH

Inserm U866, Chimiothérapie et réponse immunitaire anti-tumorale, DIJON

E-mail : lionel.apetoh@yahoo.fr

Résumé

L'acide docosahexaénoïque (DHA), appartenant à la famille des acides gras polyinsaturés n-3, est connu pour inhiber les réponses inflammatoires *in vivo*. Bien qu'il ait été montré que le DHA inhibe la sécrétion de médiateurs des cellules de l'immunité innée, l'effet direct du DHA sur la polarisation des cellules T CD4 reste encore mal compris. Nos résultats montrent que le DHA inhibe directement la différenciation des cellules T CD4 naives en cellules Th17. En effet, les cellules T CD4 naives isolées de souris nourries avec un régime enrichi en DHA ont une faculté réduite à se différencier en cellules Th17. En outre, les cellules Th17 induites *in vitro* en présence de DHA révèlent une moindre expression de Stat3 phosphorylée et une faible production de cytokines proinflammatoires. La capacité du DHA à bloquer la différenciation cellulaire Th17 est dépendante du facteur de transcription PPAR γ et le DHA est ainsi incapable de bloquer la différenciation Th17 de cellules déficientes pour PPAR γ . Le DHA déclenche une augmentation de l'expression de Socs3 dans les cellules T CD4, ce qui limite leur polarisation en cellules Th17. Enfin, dans deux modèles de tumeurs dans lesquels les cellules productrices d'IL-17 favorisent la progression tumorale, le DHA prévient la progression tumorale. En résumé, nos résultats montrent que l'administration de DHA peut s'avérer bénéfique pour freiner les réponses inflammatoires causées par les cellules Th17.

Résumés des interventions

14 novembre

Communication orale

Activité antitumorale de constructions vaccinales peptidiques à base de liposomes ciblant les cellules présentatrices d'antigènes.

Auteurs : Béatrice Heurtault, Sylvie Fournel, Jean-Sébastien Thomann, Steffen Weidner, Mélanie Brayé, Julien Beyrath, Francis Schuber, Benoît Frisch

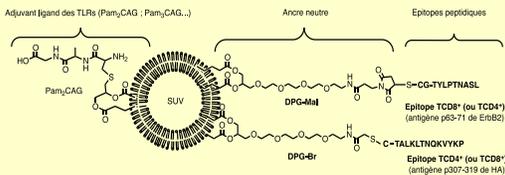
Université Louis Pasteur ; Institut Gilbert Laustriat - Département de chimie bioorganique ; ESBS, Illkirch

E-mail : bheurtault@unistra.fr

Résumé

La reconnaissance de peptides antigéniques associés aux tumeurs (TAA) induit la destruction sélective des cellules tumorales par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ce processus dépend de signaux fournis par les lymphocytes T-auxiliaires (à travers des épitopes CD4+) et par les cellules présentatrices de l'antigène (APC) activées par des signaux de dangers (reconnus notamment par les récepteurs Toll-Like (TLRs)). Notre objectif est de mimer et d'amplifier cette réponse immunitaire antitumorale physiologique en formulant des vecteurs multivalents capables de co-délivrer aux APC les deux épitopes peptidiques (CD4+ et CD8+) associés à différents agonistes des TLR2.

Des liposomes présentant les épitopes peptidiques ErbB2 p63-71 (TAA, TCD8+) et HA307-319 (TCD4+) associés à des ligands synthétiques innovants des TLR 2/1 ou 2/6, ont été formulés en présence ou non de ligands mannosylés (fig.) afin d'étudier l'importance du ciblage des APC. L'efficacité des constructions a été évaluée sur un modèle murin de tumeurs solides sous-cutanées exprimant la protéine ErbB2 humaine. L'efficacité antitumorale ainsi que la réponse immunitaire ont été évaluées par un suivi de l'apparition des tumeurs et par mesure de la production d'INF- γ par les splénocytes des souris vaccinées.



Certaines constructions ont conduit à une éradication de 100 % des tumeurs après administration thérapeutique. La mannosylation des liposomes a permis de diminuer les quantités d'épitopes et d'agonistes TLR2 tout en maintenant l'efficacité antitumorale. Celle-ci est corrélée à la réponse immunitaire. Les constructions permettent également de comparer l'efficacité des adjuvants. Ces résultats valident l'utilisation de constructions liposomales combinant des antigènes peptidiques à des ligands des TLRs dans le cadre de la vaccination antitumorale. Il s'agit d'un excellent outil pour évaluer l'efficacité de différents adjuvants ou molécules de ciblage facilitant la mise en évidence des mécanismes impliqués.

Communication orale

The dacarbazine-mediated upregulation of NKG2D ligands on tumor cells activates NK and CD8 T cells and restrains melanoma growth.

Auteurs : Grégoire Mignot, Alice Hervieu, Cédric Rébé, Frédérique Végran, Fanny Chalmin, Mélanie Bruchard, Pierre Vabres, Lionel Apetoh, François Ghiringhelli

CGFL et Inserm U866 ; Dijon

E-mail : gregoiremignot136@gmail.com

Résumé

Dacarbazine (DTIC) is a cytotoxic drug widely used for melanoma treatment. However, the putative contribution of anticancer immune responses in the efficacy of DTIC has not been evaluated. By testing how DTIC affects host immune responses to cancer in a mouse model of melanoma, we unexpectedly found that both NK and CD8+ T cells were indispensable for DTIC therapeutic effect. While DTIC did not directly affect immune cells, it triggered the upregulation of NKG2D ligands on tumor cells, leading to NK-cell activation and IFN γ secretion in mice and humans. NK-cell derived IFN γ subsequently favored upregulation of MHC class I molecules on tumor cells, rendering them sensitive to cytotoxic CD8+ T cells. Accordingly, DTIC markedly enhanced CTLA4 inhibition efficacy *in vivo* in an NK-dependent manner. These results underscore the immunogenic properties of DTIC and provide a rationale to combine DTIC with immunotherapeutic agents that relieve immunosuppression *in vivo*.

Les « Omiques » fonctionnelles des cancers

Analyse comparative des transcriptomes des cancers du poumon non à petites cellules

Auteurs : Tony Kaoma¹, Christelle Ghoneim¹, Petr Nazarov¹, Arnaud Muller¹, Nathalie Nicot¹, François Bernardin¹, Nhan Tran², Philippe Birembaut³, Laurent Vallar¹

1. Genomics Research Unit, Centre de Recherche Public de la Santé, Luxembourg
2. Translational Genomics Research Institute, Phoenix, AZ, USA
3. INSERM UMR-S 903, SFR CAP Santé, Université de Reims

E-mail : laurent.vallar@crp-sante.lu

Résumé

Les cancers du poumon demeurent la première cause de décès par cancer dans le monde. En dépit des progrès réalisés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique, la survie globale à cinq ans reste à des niveaux faibles (10-15%), et est essentiellement liée à trois facteurs : (i) le diagnostic tardif, (ii) le type histologique des tumeurs, et (iii) l'âge et le statut fonctionnel des patients. Dans ce contexte, l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux pouvant être utilisés pour le diagnostic précoce, la classification des tumeurs, le suivi des patients ou comme cibles pour des thérapies ciblées, représente un enjeu actuel majeur.

Notre étude s'est focalisée sur les deux sous-types de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) les plus fréquents, l'adénocarcinome (AC) et le carcinome épidermoïde (CE), et a visé à caractériser les altérations du transcriptome leur étant associées dans le but d'identifier des marqueurs tumoraux spécifiques. Outre l'analyse classique des niveaux d'expression génique, il s'est agi plus particulièrement d'identifier les altérations d'épissage alternatif et d'expression des microRNAs (miRNAs) dans ces cancers. En effet, les variants d'épissage tout comme les miRNAs constituent des cibles moléculaires d'intérêt en raison du rôle clef qu'ils peuvent jouer dans la survenue des tumeurs et leur progression. Pour chaque sous-type tumoral, les transcriptomes de 20 tumeurs pulmonaires primaires (stades I/II) ont été analysés et comparés à celui des tissus normaux adjacents en utilisant la technologie des biopuces Affymetrix (Genechip exon 1.0 ST et miRNA 1.0). L'analyse a été complétée pour certaines paires d'échantillons par un séquençage à haut débit de l'exome par le biais de la technologie Illumina. Le traitement statistique des données expérimentales et leur exploitation bioinformatique ont permis d'établir des listes spécifiques de gènes, variants d'épissage et miRNAs dont l'expression est significativement altérée, quantitativement ou qualitativement, dans chaque sous-groupe de cancer étudié. Parmi eux, beaucoup n'ont jamais été décrits dans le contexte des CPNPC. L'intégration de ces données a permis par ailleurs d'établir les voies métaboliques et les réseaux de régulation de gène fortement perturbés dans les tumeurs, certains étant spécifiques du sous-type tumoral.

Bien qu'encore partiels, nos résultats montrent l'existence de signatures moléculaires spécifiques de l'AC et de l'EC qui indiquent que les mécanismes tumorigéniques à l'œuvre dans ces deux formes de cancer pulmonaire sont en partie distincts.

Ces résultats constituent une base solide pour des études de validation à venir qui sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de certains des gènes et miRNAs identifiés dans notre étude en tant que biomarqueurs pour des applications en diagnostic ou comme cibles thérapeutiques.

Rôle des peptides dérivés de l'élastine sur les capacités invasives des cellules cancéreuses pulmonaires.

Auteurs : Toupance S.¹⁻², Brassart B.², Ghoneim C.³, Vallar L.³, Polette M.¹, Debelle L.², Birembaut P.¹

1. INSERM UMR-S 903 SFR CAP Santé, Université de Reims
2. CNRS FRE 3481 SFR CAP Santé, Université de Reims
3. CRP Santé Luxembourg

E-mail : pbirembaut@chu-reims.fr

Résumé

La matrice extracellulaire du poumon, particulièrement riche en élastine, est très remaniée au cours de l'invasion tumorale. La dégradation de l'élastine produit un certain nombre de peptides (PE) appelés élastokines, montrant de nombreuses activités biologiques. Ces PE sont capables de se lier à divers récepteurs, le complexe récepteur l'élastine (CRE), l'intégrine avb3 et la galectine 3 parmi les 3 récepteurs identifiés actuellement,

Notre étude a porté sur le rôle de ces PE et de leurs récepteurs dans la progression tumorale des carcinomes pulmonaires. Pour cela, nous avons utilisé des lignées tumorales montrant des potentiels invasifs différents incubées avec la k-élastine (k-E) et des peptides synthétiques montrant des séquences spécifiques des récepteurs connus (VGVAPG, GRKRK, AGVPLGLVG et AGVPGFAG).

L'étude de ces lignées en chambre de Boyden a montré une augmentation significative de l'invasion pour les lignées invasives traitées par la k-E alors que l'invasion des lignées peu ou non invasives n'était pas stimulée. Il n'y avait pas d'effet sur la prolifération. Les zymographies ont révélé une augmentation de la pro-MMP2 et de l'uPA dans les milieux conditionnés des lignées traitées par la k-E. De plus, la forme activée de la MMP-2 était augmentée dans les lignées invasives. Cette régulation n'est pas liée à stimulation de l'activité transcriptionnelle et l'actinomycine D n'inhibe pas les effets de la k-E. Cette régulation des protéases est un événement précoce apparaissant 1 h après le traitement par la k-E. La neutralisation des divers récepteurs retrouvés dans les lignées invasives et non invasives par le lactose et le V-14, 2 antagonistes du CRE, par les anticorps anti-avb3 et anti-galectine 3 n'a pas permis d'inhiber les activités de la k-E. Les peptides VGVAPG et GRKRK se lient classiquement à ces récepteurs n'ont pas reproduit les effets de la k-E. En revanche, les nonapeptides susceptibles de se lier à un récepteur non identifié reproduisent en grande partie les effets de la k-E.

Ce travail montre ainsi que les élastokines sont capables de réguler l'invasion tumorale en stimulant la libération d'enzymes protéolytiques, par un mécanisme post-transcriptionnel, ceci se faisant par une interaction avec un récepteur différent du complexe récepteur l'élastine (CRE), de l'intégrine avb3 et de la galectine 3.

Résumés des interventions

14 novembre

Leucémie lymphoïde chronique: Génomique, transcriptomique, protéomique et biologie système

Auteur : Siamak BAHRAM

Inserm UMR-S 1109, Hôpitaux Universitaires Strasbourg

E-mail : siamak@unistra.fr

Résumé

Au moment où nous imprimons, le résumé n'est pas disponible.

Communication orale

Clinical evaluation using 537 patient sera of candidate biomarkers by multiplexed mass spectrometry assays for colorectal cancer screening.

Auteurs : Genevieve Choquet-Kastylevsky¹ Tanguy Fortin¹, Jean-Philippe Charrier¹, Arnaud Salvador², Malick Paye¹, Corinne Beaulieu¹, Elodie Charmette¹, Gaspard Gervasi¹, Hader Haidous¹, Jean-Baptiste Veyneras¹, Deborah Braun¹, Jerome Lemoine², Jean Favre³

E-mail : genevieve.choquet@biomerieux.com

Résumé

Deployment of proteomics has led to growing biomarker discovery programs in all possible research fields, to fulfill unmet medical needs. The need for a validation process for the discovered markers is now widely acknowledged, burdens occurring along that process explaining scarcity of new biomarkers arriving to the clinic.

The sensitivity leap achieved during past years by MS instrumentation allowed using Multiple reaction monitoring (MRM) techniques for proteins quantification by monitoring proteotypic peptides as surrogates for the parent proteins.

Aiming to improve colorectal cancer (CRC) screening, we used tissular proteomic approaches to identify potential diagnostic markers. Subsequently, to quantify those candidates in body fluids, we developed ELISA, MRM and MRM3 assays for the multiplexed quantification of 66 proteins, which were assayed in CRC and control patients' sera, in a train /test design (cohort I: 116 CRC, 121 controls, cohort II: 115 CRC, 224 controls). All assays were analytically validated (Linearity, Precision, Accuracy, Stability). Quantification was performed using labeled peptides as internal standards for MRM and MRM3 assays. Analytical agreement was evaluated between the train and test cohorts using 39 patient sera which did belong to both cohorts. MRM3 assays were developed when needed for sensitivity purposes. Elisa were used to quantify 14 proteins, including 10 in-house-developed assays.

Altogether, 522 MRM transitions were evaluated. 303 MRM assays for 45 proteins, 7 MRM3 and 10 ELISA were kept as analytically validated dosages. For the quantification and analyses of protein clinical performances, 80 transitions were kept for 32 proteins, together with 9 ELISA, for the evaluation of 38 proteins. Three proteins were assayed with a minimum of 2 technologies, allowing correlation between the dosages.

Clinical performances evaluated on cohort I were tested on cohort II to confirm the discrimination power of each marker, alone and in combination, allowing to evidence new biomarkers for CRC screening in body fluids. That powerful study evidence that MS-based quantification assays could already bridge the discovery and clinical evaluation phases of candidate marker panels, and allows multiplex analyses of potential biomarkers.

Communication orale

TRIM24 (TIF1a) supresses hepatocellular carcinoma in mice by repressing expression of the VL30 class of endogenous retroviruses.

Auteurs : Irwin Davidson, Benjamin Herquel, Khalid Ouarahni, Stéphanie Le Gras, Tao Ye, Céline Keime, Thierry Lerouge, Bernard Jost, Florence Cammas, Régine Losson²

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire. CNRS/INSERM/UDS. Illkirch

E-mail : irwin@igbmc.fr

Résumé

TRIM24 (TIF1 α), TRIM28 (TIF1 β , KAP1), and TRIM33 (TIF1 γ) define a subfamily of tripartite motif (TRIM) proteins that comprise a C-terminal chromatin binding PHD-bromodomain unit. TRIM24 specifically suppresses hepatocellular carcinoma (HCC) in mouse, by repressing oncogenic retinoic acid (RA) signalling. TRIM33 acts as a tumour suppressor in the hematopoietic compartment where its knockout leads to the development of chronic myelomonocytic leukemia. We demonstrate that TRIM24 forms complexes with TRIM28 and TRIM33 along with HDAC1/2 and HP1 proteins. The physical interactions between these TRIM proteins are reflected in functional interactions as hepatocyte-specific inactivation of TRIM24 or TRIM33 leads to HCC, while compound inactivation of these factors leads to a synergistic increase in HCC. At the molecular level, we show that TRIM24 and TRIM33 cooperatively repress expression of the virus like 30 (VL30) class of endogenous retrovirus (ERV). The VL30 long terminal repeats (LTRs) comprise RA-responsive elements and TRIM24 and TRIM33 cooperatively repress the activity of the RAR on these elements. De-repressed VL30 expression leads to accumulation of reverse transcribed VL30 DNA in the hepatocyte cytoplasm and activation of the viral-defence/interferon response. Thus, de-repression of VL30 ERVs induces a chronic inflammatory state that mimics exogenous viral infection in human HCC and initiates a progressive series of pre-neoplastic abnormalities leading to adenoma and finally HCC. De-repressed VL30 elements also act as cryptic promoters and enhancers that de-regulate the expression of neighbouring genes. The activated VL30 LTRs generate long non-coding 'enhancer (e)RNAs' at least one of which is required for activation of the Lcn13 gene in hepatocytes in vivo. This is one of the first demonstrations that eRNAs play an active role in gene regulation. Our study provides a striking example of how an ERV-derived gene regulatory network contributes to oncogenesis.

Résumés des interventions

14 novembre

Communication orale

Développement de nouveaux agents anticancéreux ciblant les prohibitines (suppresseurs de tumeurs).

Auteurs : Laurent Désaubry, Nigel Ribeiro, Frédéric Thuaud, Christian Gaididon, Canan Nebigil
Université de Strasbourg ; UMR 7200 ; faculté de Pharmacie ; Illkirch

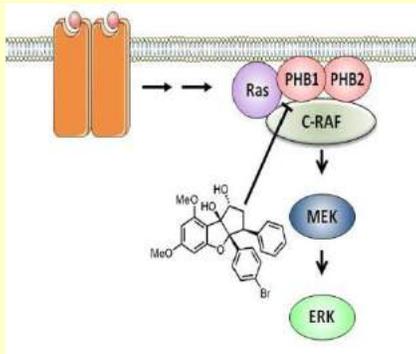
E-mail : desaubry@unistra.fr

Résumé

Les prohibitines-1 et -2 (PHB1 et PHB2) sont des protéines suppresseurs de tumeurs qui interagissent directement avec les récepteurs aux estrogènes et aux androgènes, Rb, E2F ou p53, pour réguler leur activité transcriptionnelle. PHB1 et PHB2 sont également nécessaires à l'activation de la voie Raf-MEK-ERK (1).

En collaboration avec l'équipe du Dr Li-Weber au DKFZ, nous avons identifié PHB1 et PHB2 comme étant les cibles d'une nouvelle famille de produits naturels anticancéreux, les flavaglines (2). Les flavaglines sont de produits naturels qui présentent une forte activité cytotoxique spécifique des cellules cancéreuses (3). Notre équipe est la première à avoir synthétisé des analogues des flavaglines pour déterminer les requis structuraux pour leurs activités pharmacologiques (4-5). Nous avons ainsi pu développer des composés qui présentent des effets anticancéreux supérieurs à ceux des produits naturels.

Au cours de cette présentation nous expliciterons comment la liaison des flavaglines aux PHB bloque la voie Raf-MEK-ERK et présenterons les résultats d'études précliniques qui illustrent le potentiel thérapeutique des flavaglines dans le traitement des cancers.



References

1. Wang S, Fallor DV. Roles of prohibitin in growth control and tumor suppression in human cancers. *Transl Oncogenomics*. 10 : 3:23 (2008).
2. Polier G. et al. The Natural Anti-cancer Compounds Rocaglamides Inhibit the Raf-MEK-ERK Pathway by Targeting Prohibitin 1 and 2. *Chem. Biol.* 19, sous presse (2012).
3. Ribeiro N., Thuaud F., Nebigil C., Désaubry L. Recent advances in the biology and chemistry of the flavaglines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21, 1857 (2012).
4. Thuaud F. et al. Synthetic Analogue of Rocaglaol Displays a Potent and Selective Cytotoxicity in Cancer Cells: Involvement of Apoptosis Inducing Factor and Caspase-12. *J. Med. Chem.* 52, 5176 (2009).
5. Thuaud F., Ribeiro N., Gaididon C., Cresteil T., Désaubry L. Novel Flavaglines Displaying Improved Cytotoxicity. *J. Med. Chem.* 54, 411 (2011).

Communication orale

Anisotropic daughter cell telophase movement and mNumb distribution controlled by the Apc tumour suppressor gene are altered in the early steps of colon carcinogenesis

Auteurs : Jean-Noël FREUND, Julien BELLIS, Isabelle DULUC, Jan DE MEY

INSERM U682, Strasbourg

E-mail : jean-noel.freund@inserm.fr

Résumé

Background: Loss of function of the tumour suppressor gene Apc is a primary event in colorectal cancer (CRC). Apc inhibits the Wnt pathway, but also functions in cell division and tissue polarities. We investigated how the progressive alteration of Apc impacts on these latter functions during the early steps of CRC. **Methods.** 3D imaging was used to compare mitotic spindle orientation and shape of daughter cells in intact colon crypts of wild type mice, conditionally Apc ko mice, and in apparently-normal mucosa and aberrant crypt foci (ACF) of Apc +/- mice. **Results.** All epithelial cells lining the crypt, except those at the semi-spherical bottom, are bent towards the crypt bottom, defining Longitudinally Oriented Basal Asymmetry (LOBA). LOBA persists in dividing cells which remain connected to the lamina via a bent basal process. Moreover, the mitotic spindle exhibit its strong preferential orientation both parallel to the apical cell surface and to the long crypt axis, a read-out of Oriented Cell Division (OCD). At the crypt bottom, LOBA is less present and dividing cells exhibit one or two basal processes, in a ratio of 50%. Thus, OCD and LOBA form a functional unit that mediates asymmetric basal process inheritance and isotropic daughter cell telophase movement. OCD/LOBA is perturbed by complete loss of Apc. In apparently-normal crypts of Apc +/- mice, LOBA is lost but OCD unaffected, abolishing anisotropic daughter cell movement. The alteration of the second Apc allele in ACFs affects longitudinal spindle alignment leading to further morphological alterations. Linked to this, we described asymmetric mNumb distribution in dividing stem cells and alterations of this distribution in Apc +/- crypts. **Conclusion.** We uncovered novel and unexpected effects of the progressive alteration of Apc on asymmetric basal process and mNumb inheritance and on anisotropic telophase movement, which may contribute to the early steps of CRC. Bellis et al, 2012, *J Cell Biol* 198:331-341

the 1990s, the number of people with a mental health problem has increased in the UK (Mental Health Act 1983, 1990).

There is a growing awareness of the need to improve the lives of people with mental health problems. The Department of Health (1999) has set out a vision of a new mental health system, which will be based on the following principles:

- People with mental health problems should be treated as individuals, with their own needs and wishes.
- People with mental health problems should be given the opportunity to participate in decisions about their care and treatment.
- People with mental health problems should be given the opportunity to live in their own homes and communities.

These principles are reflected in the new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) and the new Mental Health Act Code of Practice (Mental Health Act 2003, 2005).

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to improve the lives of people with mental health problems. It has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

The new Mental Health Act (Mental Health Act 2003) has been designed to be more flexible and more responsive to the needs of people with mental health problems.

Résumés des posters

Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS

Adaptation et validation de la version française du questionnaire de Qualité de Vie EPIC spécifique du cancer de la prostate

Auteurs : Amélie Anota, Michel Velten, Philippe Maingon, Gaëlle Buron, Anne-Valérie Guizard, Hugues Bittard, Mariette Mercier

Plateforme Qualité de Vie - Laboratoire de Biologie Cellulaire, EA 3181, IFR 133 ; EA2276 ; Université de Franche-Comté ; EA3181 ; Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Jean Minjot ; BESANÇON

E-mail : amelie.anota@gmail.com

Résumé

Contexte

Il existe peu de questionnaires de Qualité de Vie en français spécifiques du cancer de la prostate. La Plateforme Qualité de Vie et Cancer avait pour objectif de réaliser l'adaptation transculturelle du questionnaire EPIC (Expanded Prostate cancer Index Composite) et la validation de la version française.

Méthode

La première étape correspondait à l'adaptation transculturelle du questionnaire, selon la technique « back translation », qui a ensuite été testée auprès d'un échantillon de 50 patients.

La deuxième étape vise à valider les propriétés psychométriques du questionnaire auprès de 300 patients: 200 en cours de traitement pour un cancer localisé de la prostate (groupe traitement) et 100 patients considérés comme guéris de leur cancer (groupe suivi).

Pour cette étape, les patients remplissaient deux fois le questionnaire EPIC ainsi que les questionnaires EORTC QLQ-C30 et PR25. Pour le groupe suivi, les deux passations étaient espacées de deux semaines. Pour le groupe traitement, la première passation avait lieu avant le début du traitement et la seconde en fin de traitement (6 à 8 semaines après l'inclusion).

Résultats

L'adaptation culturelle a montré une bonne compréhension générale du questionnaire. Sur les 100 patients inclus, 72 ont réalisé les deux passations: 41 dans le groupe suivi et 31 dans le groupe traitement. Les premières analyses montrent une bonne cohérence interne du questionnaire (alpha de Cronbach ≥ 0.70) ainsi qu'une bonne reproductibilité ($r \geq 0.88$) pour tous les domaines (urinaire, digestif, sexuel et hormonal). Les corrélations intra échelles sont cohérentes avec les résultats de la version d'origine.

Discussion

Les propriétés psychométriques semblent satisfaisantes et devront être confirmées par l'analyse statistique sur les 300 patients de l'étude. Centres investigateurs: Besançon (Pr Bosset, Pr Bittard), Strasbourg (Pr Velten), Dijon (Pr Maingon, Pr Cormier), Reims (Pr Nguyen), Nancy (Pr Eschwege), Caen (Pr Joly), Lille (Pr Villers).

Evolution of quality of life of elderly patients with colorectal cancer: a population study

Auteurs : Fournier E¹, Normand S², Woronoff AS¹, Jooste V², Mercier M³, Bouvier AM²

1 : Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besançon, EA3181, France

2 : Burgundy Digestive Cancer Registry, Inserm U866, University of Bourgogne, France

3 : Cancer Clinical Research Unit, University Hospital of Besançon, EA3181, France

E-mail : efournier@chu-besancon.fr

Résumé

Context

Longitudinal population-based studies on the evolution of quality of life (QoL) of elderly patients with colorectal cancer (CRC) during the first year after diagnosis are scarce. The objectives of this study were to prospectively measure the qQoL of elderly patients with CRC in early follow-up and assess the factors influencing its evolution.

Method

All patients aged 65 and over, diagnosed with a new colorectal cancer and registered in the digestive cancer registry of Burgundy between 2003 and 2005 were included. Four hundred and one patients were asked to complete EORTC QLQ-C30QoL questionnaires at inclusion, 3, 6 and 12 months after diagnosis. The variables of interest were age, sex, cancer localization, treatment finality, adjuvant treatment, stage at diagnosis and comorbidities. Multivariate mixed models analyses of variance for repeated measurements were used to identify factors influencing QoL and its evolution with time.

Statistical significance threshold was set at 0.01.

Results

A total of 246 patients (61%) replied to at least one questionnaire. Non-responders were slightly older and more frequently treated with palliative intent than responders.

Multivariate analysis showed an improvement of QoL compared to baseline level at 3 and 6 months for respectively colon and rectal cancer patients.

Regardless of follow-up, finality of cares and adjuvant treatment did not modify the QoL of patients within the first year after diagnosis. For colon-cancer patients, women reported lower QoL than men and comorbidities affected QoL negatively.

Discussion

These findings suggest that adjuvant treatments for colon or rectal cancer patients have no negative impact on the QoL of elderly patients and that age in itself should not determine candidacy for treatments of proven efficiency on survival. Providing evidence that those treatments have no negative impact on the QoL of elderly patients is of great importance in encouraging clinicians to treat this population.

Résumés des posters

Lauréat de l'AAC Congrès

Factors associated with the risk of second primary cancer: results of the K2-France study

Auteurs : Jérémie Jégu^{1,2,14}, Brigitte Trétarre^{4,14} ; Bénédicte Lapôtre-Ledoux^{5,14} ; Antoine Buemi^{6,14} ; Simona Bara^{7,14} ; Anne-Valérie Guizard^{8,14} ; Véronique Bouvier^{9,14} ; Xavier Troussard^{10,14} ; Patricia Delafosse^{11,14} ; Laetitia Daubisse-Marliac^{12,14} ; Anne-Sophie Woronoff^{13,14} ; Michel Velten^{1,2,3,14}

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX, France.

(2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg CEDEX, France.

(3) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, 3 rue de la Porte de l'Hôpital, 67065 Strasbourg CEDEX, France.

(4) Registre des tumeurs de l'Hérault, Centre de Recherche, 208 rue des Apothicaires, 34298 Montpellier CEDEX 5, France

(5) Registre du cancer de la Somme, Service Epidémiologie Hygiène et Santé Publique, CHU Nord, 80054 Amiens Cedex 1, France.

(6) Registre des cancers du Haut-Rhin, 87 avenue d'Altkirch, BP 1070, 68051 Mulhouse Cedex, France.

(7) Registre des cancers de la Manche, Centre Hospitalier Public du Cotentin, 46 rue Val de Saire, 50102 Cherbourg-Octeville, France.

(8) Registre général des tumeurs du Calvados, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris BP 5026, 14076 Caen CEDEX 05, France.

(9) Registre des tumeurs digestives du Calvados, Centre Hospitalier Universitaire, Avenue Côte de Nacre, 14033 Caen CEDEX, France.

(10) Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Unité Fonctionnelle Hospitalo-universitaire n°0350, Centre Hospitalier Universitaire, Avenue Côte de Nacre, 14033 Caen CEDEX, France

(11) Registre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble, Pavillon E BP 217, 38043 Grenoble CEDEX 9, France.

(12) Registre des cancers du Tarn, BP 37 Albi 81001 CEDEX, France.

(13) Registre des cancers du Doubs, CHU Saint Jacques, 25030 Besançon CEDEX, France.

(14) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, F-31073, France.

E-mail : jeremie.jegu@unistra.fr

Résumé

Context

It is well established that cancer survivors are at greater risk for developing secondary primary cancer (SPC). However, associations between patient's characteristics and the risk of SPC have never been assessed simultaneously using a multivariate approach, which will be the purpose of this study using data from the nationwide K2-France collaborative project.

Methods

Data of 11 French population-based cancer registries were utilized to establish a cohort of all patients diagnosed with a first cancer between 1989 and 2004 and followed-up until December 31, 2007. The person-year approach was used to estimate standardized

incidence ratios (SIRs) and excess absolute risks (EARs) of metachronous SPC. Multivariate Poisson regression models were then used to model SIRs and EARs separately by gender, adjusting for age, year of diagnosis, follow-up and first cancer site.

Results

Among the 331,486 followed-up patients with a first primary cancer, 24,855 developed a SPC. The SIR was of 1.40 (95% CI, 1.39-1.42) and the EAR was of 43.4 excess cancers per 10,000 person-years (95% CI, 41.5-45.3). Among male and female patients, multivariate analyses showed that age at diagnosis, follow-up and first cancer site were simultaneously associated with SIRs and EARs. Moreover, the EARs of SPC gradually increased with follow-up ($P < .001$).

Discussion

French cancer survivors face a high risk of new malignancies and the excess risk of SPC increases with follow-up. As the SPC risk is closely tied to patient's characteristics, a personalized surveillance is required to allow optimal SPC prevention and early detection strategies.

Morbidité et mortalité dues au cancer bronchique primitif chez les patients transplantés pulmonaires

Auteurs : Anne Olland, Pierre-Emmanuel Falcoz, Nicola Santelmo, Romain Kessler, Gilbert Massard
Groupe de transplantation pulmonaire; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

E-mail : anne.olland@chru-strasbourg.fr

Résumé

Objectifs : Avec la greffe bi-pulmonaire, la greffe uni-pulmonaire est l'une des indications thérapeutiques dans l'insuffisance respiratoire terminale. Mais cette technique suppose de laisser en place le poumon natif pathologique et préalablement exposé à des facteurs de risques de carcinogénèse. Les complications néoplasiques sont une cause de mortalité bien connue chez les patients sous traitement immunosuppresseur. A travers quatre cas de cancer bronchogénique, nous voulons nous interroger sur la morbidité et la mortalité liées aux cas cancers après greffe pulmonaire.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective de 1996 à 2010 sur notre expérience de greffe relevant ainsi 4 cas de cancers bronchogéniques du poumon natif parmi 40 greffes uni-pulmonaires. Les deux principales indications de greffe étaient l'emphysème et la fibrose pulmonaire. Nous avons également effectué une revue de la littérature sur les cas de cancers bronchiques primitifs après transplantation pulmonaire.

Résultats : La mortalité globale a été de 100% au cours de la première année suivant le diagnostic. Nous avons relevés trois cancers épidermoïdes et un adénocarcinome. Le mode de découverte était d'emblée métastatique pour deux patients menant rapidement au décès. Pour deux autres, le processus néoplasique s'est révélé au cours de la surveillance habituelle autorisant alors une prise en charge chirurgicale. La littérature a montré l'existence de trois cas particuliers de cancer pulmonaire après greffe : les cancers découverts sur le poumon explanté, les cancers qui apparaissent dans le poumon natif, et les cancers qui apparaissent dans un greffon pulmonaire. La prévalence peut atteindre 6.9% des patients.

Résumés des posters

Conclusion : La mortalité par cancer pulmonaire du poumon natif est lourde après greffe uni-pulmonaire. Ceci se vérifie à l'échelle de la littérature internationale. Le chimérisme entre l'épithélium bronchique du receveur et celui du greffon explique une partie des cas de cancers pulmonaires qui apparaissent dans le greffon. Le pronostic du cancer après greffe est médiocre, la survie à un an des patients avec cancer, tous stades confondus, atteint 50% alors que la survie globale après greffe pulmonaire atteint 73% à 1 an dans les registres internationaux.

Gastric distension is a contributing factor to pneumonia after pulmonary resection.

Auteurs : Renaud Stéphane, Falcoz Pierre-Emmanuel, Santelmo Nicola, Puyraveau Marc, Hirschi Sandrine, Hentz Jean-Gustave, Quoix Elisabeth, Massard Gilbert.

Groupe de transplantation pulmonaire ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

E-mail : sterenaud0@gmail.com

Résumé

OBJECTIVES: The literature concerning relations between thoracic surgery and digestive motility is poor. The aim of our study was two-fold: (i) to show a link between thoracic surgery and gastric distension and (ii) between post-operative pneumoniae and gastric distension.

METHODS: A retrospective analysis was conducted in 262 patients who had undergone a thoracotomy for lung resection between January and December 2007. Transverse diameter of the stomach was measured on chest X-rays performed on D0 and D1. Gastric distension was defined as a ratio (R) D1/D0 higher than 1.3 (min: 0.5, max: 4.1). Three groups were defined: Group 1 (absence of distension) $R < 1.3$, Group 2 (moderate distension) $1.3 \leq R < 2.3$, Group 3 (major distension) $R \geq 2.3$. International criteria of the Center of Disease Control were used to define pneumonia. Appropriate statistical tests were carried out.

RESULTS: There were 73 women (27.9%) and 189 men (72.1%). As for gastric distension, 194 patients (74.04%) constituted Group 1, 53 (20.23%) Group 2 and 15 (5.73%) Group 3. Pneumonectomy significantly increased the incidence of gastric distension on Day 1 ($P = 0.04$). Univariate analysis showed that patients with gastric distension on D1 had significantly more infectious pneumonia on Day 5 ($P < 0.0001$): 16 (8.25%) patients in Group 1, vs 14 (26.41%) in Group 2 and 7 (46.67%) in Group 3. Furthermore, on Day 5, 33.33% ($n = 8$) of pneumectomies had pneumonia, against 12.18% ($n = 29$) of patients who had undergone another type of surgery ($P = 0.01$). On multivariate analysis, gastric distension was an independent predictive factor of infectious pneumonia on Day 5 (Group 3: OR = 16.127 [4.267, 60 959], $P < 0.0001$).

CONCLUSIONS: We established, in our cohort of patients, a link between pneumonectomy and gastric distension on D1 and infectious pneumonia on D5. A prospective multicentre study would be desirable to verify these data.

Shall we perform total mediastinal lymphadenectomy during lung metastasectomy of colo-rectal and renal cell carcinoma?

Auteurs : Renaud Stéphane, Falcoz Pierre Emmanuel, Olland Anne, Santelmo Nicola, Massard Gilbert

Groupe de transplantation pulmonaire ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

E-mail : sterenaud0@gmail.com

Résumé

Background: Surgery remains the best treatment for potentially curative patients with lung metastases of both colo-rectal (CRC) and renal cell carcinoma (RCC). To this date, total mediastinal lymphadenectomy (TML) is not performed by all the teams, exposing to the potential risk of leaving in place neoplastic cells. Our objective was to evaluate the place of TML by an evidence-based medicine approach.

Methods: Using OVID Pubmed, Pascal and Cochrane database with results limited to English language articles, 13 articles concerning RCC and 15 papers concerning CRC were found.

Results: The 7 retrieved studies on RCC showed a prevalence of lymph node involvement (LNI) of 30%, with a mediastinal location in half of the cases, all concluding to LNI as an independent prognostic factor of survival. Two studies found no survival at 5-y, while the others concluded to an overall survival divided by 2 in case of LNI. Only one paper focused on difference between hilar vs mediastinal location, not reporting any difference on survival. Concerning CRC, 8 papers were finally selected. The prevalence of LNI reported ranged from 14% to 50%. The very large majority of the papers conclude to LNI as an independent prognostic factor of survival. Indeed, the 5-y overall survival varied between 42% and 51% in absence of LNI, while it ranged from 6.2% to 38.5% in case of LNI. Two papers were interested in the difference between hilar and mediastinal location, with opposite results on survival.

Conclusion: On the whole, the 15 retrieved studies clearly support the performance of a TML during lung metastasectomy of both CRC and RCC. With prevalence of LNI about 30% for RCC, and ranging from 14% to 50% for CRC, not performing a TML expose to the risk of not performing a complete carcinologic resection, with a risk of loco-regional or distant recurrence.

Résumés des posters

Recherche Translationnelle

Targeting ErbB2 (neu) using transmembrane peptides is a promising novel therapeutic strategy for breast cancer

Auteurs : Arpel Alexia, Baumlin N, Cremel G, Orend G, Laquerrière P, Bagnard

INSERM U682 ; Strasbourg

E-mail : arpelale@gmail.com

Résumé

The role of transmembrane domains in membrane receptor activation and regulation is nowadays appearing as a key step of cell signaling. Consistently, our team has demonstrated that a synthetic peptide blocking the transmembrane domain of Neuropilin-1 (MTP-NRP1), one of the major receptors of VEGF, blocked NRP1-dependent signaling and related biological functions including cell proliferation, cell migration and angiogenesis. This strategy also led to decreased growth of glioblastoma *in vivo* (Roth et al., 2008, Nasarre et al., 2010). While further characterizing the clinical potential of pTM-NRP1 we decided to extend this novel strategy to other membrane receptors. Indeed, previous studies demonstrated the importance of ErbB2 (HER2/Neu) transmembrane domain in receptor dimerization and subsequent activation (Yarden and Schlessinger, 1987, Lofts et al., 1993). Thus, we focused on ErbB2 receptor whose high expression is correlated with poor prognosis in breast cancer. We found that MTP-ErbB2 inhibits breast tumor cell proliferation *in vitro*. Strikingly, MMTV-NeuNT transgenic mice developing spontaneous breast tumors exhibited a 22% increased survival and a 2-fold increased delay of secondary tumors occurrence when receiving MTP-ErbB2 chronic treatment. Moreover, we found that treated animals had a significant reduction of lung metastasis number. Hence, this long term treatment (over 3 months) showed excellent tolerance with no systemic toxicity on lung, kidney or blood. Our data strongly support the use of TM peptides to target ErbB2/Neu and fight breast tumor growth.

A biotinylated derivative of 15d-PGJ₂ display an increase anti-proliferative effect as a result of endoplasmic reticulum stress.

Auteurs : CHRISTELLE COLIN, STÉPHANE FLAMENT, ISABELLE GRILLIER-VUISOZ, SANDRA KUNTZ.

EA 4421 Signalisation, Génomique et Recherche Translationnelle en Oncologie, Faculté des Sciences, Nancy-Université, Université Henri Poincaré, Vandoeuvre-les-Nancy

E-mail : christelle.colin@univ-lorraine.fr

Résumé

Breast cancer is the most frequent cancer and represents the first leading cause of cancer death in women in the world. The development of resistance to therapies and the absence of targeted therapy for the treatment of triple negatives tumors, motivate the search for new therapeutic agents. 15-deoxy-D^{12,14}-prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) is the more potent natural ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR_γ). This compound has been reported to have potent anticancer properties as result of various pharmacological process including: cell growth

inhibition, differentiation, anti-inflammatory activity, protein turn over and apoptosis. Since compounds biotinylation increase the specificity of drug delivery to cancer cells, we study the effect of biotinylated 15d-PGJ₂ (PGJ₂-b) on breast cancer cells.

In the present work, we have determined *in vitro* effects of this molecule on both hormone-dependent (MCF-7) and hormone-independent triple negative (MDA-MB-231) breast cancer cells. In both cell lines, PGJ₂-b is more efficient than 15d-PGJ₂ to decrease cell viability. At 10μM, cell viability is 3% and 50% in MDA-MB-231 and MCF-7 cells respectively, rather 81% and 90% of viable cells with natural 15d-PGJ₂.

In order to understand the mechanism implicated in inhibition of proliferation, we investigated a possible correlation with endoplasmic reticulum stress. RT-PCR analysis show ATF3 upregulation and XBP1 cleavage and nuclear staining of CHOP after 8h of treatment in MCF-7 and MDA-MB-231 cells exposed to 10μM of PGJ₂-b.

Taken together, results show drastically anti-proliferative effect of biotinylated PGJ₂ related to an early induction of endoplasmic reticulum stress.

Development of a predictive tool to evaluate the efficacy of experimental treatments of glioblastoma

Auteurs : Aurore Fernandez¹, Lionel Meyer¹ Laurent Jacob¹, Nadège Baumlin¹, Pierre Kehrl², Dominique Bagnard¹

1 INSERM U682, Development of novel tumor targeting molecules, Strasbourg.

2 Department of Neurosurgery, Hospital of Hautepierre, Strasbourg.

E-mail : aureore.fernandez@hotmail.fr

Résumé

Gliomas are the most common and most serious primary brain tumors. Here, we propose a study focused on glioblastoma (gradeIV) showing overall survival median not exceeding 15 months due to a dramatic lack of efficient therapeutic tools. The encouraging results obtained in recent years with the anti-angiogenic drugs provide only modest improvement due to resistance mechanisms mainly related to the activation of alternative/compensatory pro-angiogenic signaling pathways. This finding demonstrates the urgency to develop new predictive tools to analyze these mechanisms of tumor relapse while providing alternative therapeutic approaches. We propose to develop and validate a new tool for prediction of treatment efficacy in glioblastoma taking into account the resistance mechanisms. This new approach will combine the determination of a micro-angiogenic signature to an *in vivo* growth test of patient biopsies. The determination of the angiogenic/growth profile is expected to prioritize the signaling pathways (identification of the dominant path) to block in order to obtain the strongest therapeutic benefit. The efficacy of selected treatment (chosen from the signature) or combination of treatments is systematically searched on orthotopic brain tumors produced in nude mice from the patient biopsies. Here, preliminary results obtained with three different biopsies will be presented to illustrate the strategy and its feasibility. This project has therefore fundamental issues but will also steps towards a predictive tool that could be used for personalized medicine.

Résumés des posters

10

Classification immunohistochimique des carcinomes mammaires triple négatifs : émergence de 4 entités cliniquement distinctes ?

Auteurs : Garbar Christian, Garbar-Mascaux Corinne., Monbelli Sarah., Curé Hervé., Bensussan Armand.

Institut Jean Godinot, Reims

E-mail : christian.garbar@reims.unicancer.fr

Résumé

INTRODUCTION

Le développement des traitements dirigés contre le cancer du sein a conduit à modifier la classification histologique en fonction des biomarqueurs cibles tels que les récepteurs aux œstrogènes (RE), à progestérone (RP) ou HER2. Certains cancers du sein, cliniquement plus agressifs et difficiles à traiter, n'expriment pas ces biomarqueurs, on les appelle carcinome triple négatif. L'étude de ces cancers triple négatifs pourrait diriger les cliniciens vers un traitement plus efficace.

MATERIEL ET METHODE

Un tissu microarray (TMA) est construit à partir d'une sélection de 104 patientes : 4 prélèvements étaient non représentatifs de la tumeur, 39 exprimant RE et/ou RP (servant de groupe contrôle), 13 HER2 constitué de cancer luminal B et de Her2 surexprimé - qui seront écartés car la série est trop petite et trop hétérogène - et 48 cancers triple négatifs.

Les examens immunohistochimiques suivant on été réalisés : RE, RP, HER2 (tous contrôlés par FISH), récepteurs aux androgènes (RA), cytokératine AE1-AE3, cytokératine 5/6, cytokératine 14, EGFR, claudine 7, claudine 4, et facteurs de prolifération Ki67 et TOP2a.

Le temps de suivi clinique était de 100.4 +/- 61.1 semaines. Le facteur pronostique discriminant était le temps de survie sans récurrence (TSSR) calculé à partir de courbes de Kaplan-Meier.

RESULTATS

Le groupe contrôle Luminal (RE+ RP+/- HER2-) montrait un TSSR à 2 ans de 95%, les cancers triple négatifs basal-like (RE- RP- HER2- ck5/6+ et/ou EGFR+) de 75%, les triple négatifs non basal-like exprimant les RA ou de type apocrin (RE- RP- HER2- ck5/6- et/ou EGFR-, ck14 - RA+) de 65%, les triple négatifs non basal-like exprimant aucun récepteur ou quadri-négatifs (RE- RP- HER2- ck5/6- et/ou EGFR-, ck14- RA-) de 35% et les quadri-négatifs exprimant les ck14 (RE- RP- HER2- ck5/6- et/ou EGFR-, ck14+ RA-) de 100%. (p = 0.04).

L'examen des claudines 7 et 4 n'ont démontré aucune tumeur de type claudine low. Par contre la claudine 4 semblait être un facteur pronostique favorable quand elle est exprimée (p = 0.006).

CONCLUSION

La classification des cancers du sein triple négatif repose principalement sur la distinction des cancers exprimant les cytokératines de bas poids moléculaire CK5/6 et/ou de l'EGFR, appelés basal-like. Deux entités nouvelles non basal-like semblent cependant émerger: la première quadri-négative (RA-) exprimant la cytokératine 14 de pronostic semblable à celui des lumbinaux, et la seconde non basal-like exprimant les RA de pronostic quasi identique aux cancers basal-like.

11

Expression de MUC1-core, de MUC1-EGF-like et de l'enzyme de sialylnisation de MUC1 ou béta-galactosamide alpha 2-6 sialyltransférase 1, dans les carcinomes mammaires classés selon Pérou : biomarqueurs péjoratifs ?

Auteurs : Garbar Christian, Garbar-Mascaux Corinne, Wreschner Daniel, Curé Hervé., Bensussan Armand.

Institut Jean Godinot, Reims

E-mail : christian.garbar@reims.unicancer.fr

Résumé

INTRODUCTION

Les mucines sont des protéines O-glycosylées formées d'un tronc (en anglais « core ») composé d'une séquence peptidique répétitive riche en sérine et thréonine. Cette partie extracellulaire est fortement carbohydratee et altérée dans le cancer, particulièrement par sialylnisation. D'autre part, MUC1 présente un domaine extra-membranaire pouvant se lier à l'EGFR ou même HER2 (SEA domaine ou EGF-like). Dans ce travail nous avons étudié l'expression de la protéine core de MUC1, de la partie EGF-like de MUC1, et de l'enzyme de sialylnisation de MUC1 dans les cancers du sein.

MATERIEL ET METHODE

Un tissu microarray était construit à partir des prélèvements provenant de 100 patientes groupées selon la classification de Pérou en luminal A (LA, n=33, âge de 61.8 +/- 12.8 ans), luminal B (LB, n=13, âge de 53.9 +/- 9.0 ans), HER2 surexprimé (HS, n=6, âge de 62.0 +/- 15.6 ans), triple négatif basal-like (TB, n=35, âge de 62.4 +/- 15.6 ans) et triple négatif non basal-like (TnB, n=13, âge de 57.8 +/- 13.0 ans).

On a étudié les examens immunohistochimiques utilisant les anticorps anti-core MUC1 (MUC1, Novocastra®), anti-EGF-like MUC1 (DMB5F3) et anti-béta-galactosamide alpha 2-6 sialyltransférase 1 (ST6Gal1, Bioscience®). Les examens immunohistochimiques ont été quantifiés à partir de photographies digitales et du programme Image-J calculant un Indice de Positivité (IP) produit de l'intensité du marquage multiplié par la proportion de cellules marquées.

RESULTATS

Le MUC1-core montrait une diminution progressive de l'IP mais non significative (p=0.37) entre LA (40.8 +/- 71.8), LB (37.3 +/- 45.6), HS (18.8 +/- 20.3), TB (21.2 +/- 59.1), TnB (7.5 +/- 12.7).

Le MUC1-EGF-like montrait une diminution progressive et significative (p=0.0045) entre LA (27.5 +/- 34.8), LB (63.2 +/- 84.4), HS (17.8 +/- 17.7), TB (15.3 +/- 6.8), TnB (8.2 +/- 11.2). L'enzyme de sialylnisation ST6Gal1 montrait une diminution progressive et significative (p<0.0034) entre LA (12.3 +/- 17.7), LB (9.2 +/- 27.8), HS (19.7 +/- 26.6), TB (0.4 +/- 2.2), TnB (0.1 +/- 0.3). La comparaison avec le facteur de prolifération Topoisomérase A présentait une relation inverse entre MUC1-core (p=0.03) et ST6Gal1 (p<0.001). Les courbes de Kaplan-Meier soulignait un taux de survie sans récurrence meilleur pour les tumeurs exprimant MUC1-core (p= 0.04) et ST6Gal1 (p=0.03).

CONCLUSION

MUC1-core, MUC1-EGF-like et ST6Gal1 sont impliqués dans les tumeurs du sein. La perte d'expression de ces marqueurs par les tumeurs du sein, et en particulier dans les triple négatifs, est un facteur péjoratif.

Résumés des posters

12

Lauréat de l'AAC Congrès

Vascular and cellular damage photoinduced in free and tumour-xenografted Chorioallantoic Membrane model by Foslip® and Fospeg® : influence of mTHPC release from liposomes

Auteurs : Julie Garrier, Vadzim Reshetov, Aurélie François, Susanna Gräfe, Vasco Filipe, Wim Jiskoot, François Guillemain, Vladimir Zorin, Lina Bezdetsnaya.

CNRS UMR7039 ; EP "Photobiologie en cancérologie" Centre Alexis Vautrin, Nancy

E-mail : j.garrier@nancy.unicancer.fr

Résumé

Contexte: Tumoricidal photodynamic therapy (PDT) efficacy implicates the combination of direct cellular and indirect vascular damage. It was demonstrated that the success of PDT with meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (mTHPC) depends particularly on tumoral vascular damage (Garrier et al., 2010). Recently developed liposomal mTHPC formulations (Foslip®, Fospeg®) aim to improve pharmacokinetic properties of the photosensitizer. However, mTHPC release from liposomal formulations may have a direct impact on drug delivery and efficacy.

Methods: Foslip® and Fospeg® were intravenously administered into tumor-free and tumor-xenografted chick ChorioAllantoic Membrane (CAM). mTHPC release was estimated by photoinduced fluorescence quenching. PDT treatment was realized at different times after injection corresponding to partial or complete mTHPC release. Photothrombotic activity was evaluated by macroscopy. CAM and tumor damage were studied by histology and pharmacokinetic profiles were established by HPLC.

Results: The release of mTHPC from Foslip® and the destruction of carriers were significantly faster than from Fospeg®. The photothrombotic activity in tumor-free CAM was more important for Foslip® and resulted in up to complete occlusion of the treated area. Histological analysis confirmed higher tissue damage by Foslip®. In contrast, Fospeg® demonstrated a better accumulation in tumor xenografted on CAM resulting in a significant photoinduced necrosis rate compared to Foslip®.

Conclusion: Conventional formulation (Foslip®) presented a better efficacy to trigger vascular damage linked to a rapid mTHPC release from liposomes contrary to the stabilized formulation (Fospeg®), where more time is required for uptake by endothelial cells. On the opposite, longer circulation and slower drug release of Fospeg® allowed an increased tumoral accumulation related to the Enhanced Permeability and Retention effect. As a consequence, Fospeg® showed better efficacy to trigger neoplastic cells photodamage.

13

Repression signaling pathways of MDR-1 gene : A link between vitamin B12 and chemotherapy?

Auteurs : Effrosyni Gkikopoulou, Véronique Marguerite, Jean-Louis Guéant and Marc Merten Laboratory of Nutrition, Genetics and Exposure to Environmental Risks, INSERM U954, Faculty of Medicine, Nancy

E-mail : gkikopoulou.effrosyni@gmail.com

Résumé

Background : A key factor of chemioresistance is an increased expression of *MDR-1* gene, partly controlled by cellular methylation reactions. Until now, the physiology of these reactions is not clearly known. The main intracellular metabolic pathway, generating methyl donors, is the methionine cycle, the activity of which is strongly depending on B-group vitamins (B12, B9). Thus, *MDR-1* gene expression may be controlled by the activity of the methionine cycle and consequently presence of these vitamins.

Aim : The aim of this study is to determine if, and to elucidate how, the methionine cycle influences the *MDR-1* gene expression.

Methods : Chromatography, pharmacotoxicology, gene and protein expression studies have been used on the human hepatocarcinoma cell line HepG2.

Results : We showed that cobalamin induces a dose-dependent repression of *MDR-1* gene expression. However, this is not linked to changes in the methylation profile of its promoter but in methylation of membrane phospholipids. Furthermore, we showed that *MDR-1* cobalamin-induced repression was associated with phospholipase D activation, Akt phosphorylation, and Cox-2 co-repression.

Discussion/Conclusion : We show for the first time a link between a cobalamin-sensitive activity of the methionine cycle and repression of *MDR-1* gene. This includes a pathway involving phospholipase D and Akt activation as well as Cox-2 repression. This also suggests that patients' vitamin status should be taken into account as it might influence their sensitivity to chemotherapy. Furthermore, the involved intracellular pathways might be potential targets in order to potentialize current, or develop new, anticancerous therapies.

Key words: Multidrug resistance, Vitamin B12

14

Introduction de l'intelligence artificielle en radiothérapie externe et dans les domaines associés

Auteurs : Régine GSCHWIND, R. LAURENT, P.E. LENI, J. HENRIET, E. MARTIN, L. MAKOVICKA.

IRMA (Informatique & Radiophysique pour les Applications Médicales) / UMR 6249 CNRS Université de Franche-Comté

E-mail : regine.gschwind@pu-pm.univ-fcomte.fr

Résumé

De nos jours, environ 40% de la dose perçue par habitant est d'origine médicale par utilisation des rayonnements ionisants à des fins diagnostiques et thérapeutiques (plus de 50% de cancers traités par rayonnements). Cette contribution croissante d'année en année du fait de la multiplication et la répétition des examens peut être mieux gérée par l'amélioration des techniques d'acquisition notamment par l'association de moyens physiques et informatiques. Dans cette optique, nous avons développé des outils issus de l'intelligence artificielle au service de la radiothérapie et de la radioprotection. Trois grands axes caractérisent notre volonté de minimisation et d'optimisation des doses reçues par les patients (ou victimes) :

L'utilisation d'un Réseau de Neurones Artificiels (RNA) pour la simulation et la prédiction des mouvements pulmonaires.

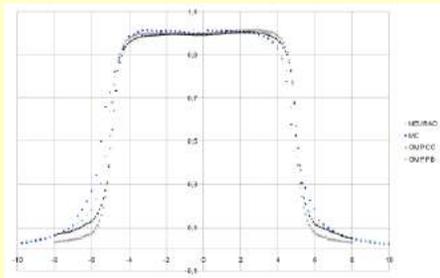
Résumés des posters

La plate-forme développée ouvre la voie sur de multiples applications tant au niveau des thérapies qu'au niveau diagnostic. En effet, elle pourra déduire le mouvement pulmonaire sans imagerie très irradiante.

L'association des RNA et des Raisonnements à Partir de Cas (RàPC) dans la reconstruction de fantômes pour les reconstitutions d'accidents radiologiques externes. Dans le cas d'une surexposition d'une victime, il est primordial non seulement d'éviter toute nouvelle exposition mais surtout d'établir le bilan dosimétrique : des fantômes numériques représentatifs des victimes sont alors utilisés. L'objectif est de reproduire le plus fidèlement possible une victime pour ensuite effectuer l'anthroporadiométrie pour pouvoir anticiper ses soins.

Réduction des temps de calculs pour l'établissement des cartographies 3D de dose plus précises (comparé aux TPS de routine) grâce à l'association des méthodes de Monte-Carlo et des RNA.

Exemple : Profils de dose à l'isocentre – Monte Carlo, 2 TPS utilisées en routine clinique, « Neurad » (RNA) :



13

FCM parameter estimation methods: application to infrared spectral histology of human skin cancers

Auteurs : Teddy Hapillon, David Sebiskveradze, Valeriu Vrabie, Olivier Piot, Pierre Jeannesson, Michel Manfait, Cyril Gobinet.

Université de Reims Champagne Ardenne ; Laboratoire MÉDIAN, CNRS UMR MEDyC 6237, Faculté de Pharmacie, REIMS

E-mail : teddy.hapillon@univ-reims.fr

Résumé

A challenge in oncology is the early diagnostic of tumors to increase the effects of medical treatments and improve the life expectancy of patients. In conventional histology, the diagnosis is realized by analysing biopsy slices stained with Hematoxylin and Eosin (HE). Since few years, novel and non-destructive biophotonic approaches, as infrared spectroscopy (IR), are developed to achieve spectral histology as a complement to the conventional one. But the huge amount of data produced with IR technology requires the use of clustering methods such as the Fuzzy C-Means (FCM) algorithm. With FCM, each spectrum can be attributed to all clusters thanks to membership values ranging from 0 to 1. This property is biologically relevant since transitional structures or heterogeneities can be highlighted, while it is not always the case on the HE images. FCM is controlled by two parameters, the number of clusters C and the fuzziness parameter m, empirically chosen and critical

to the quality of the results. When applied to IR spectroscopy, the choice of C is based on biological knowledge on samples, while m is classically fixed to 2. Some solutions have been developed to answer to this parameterization problem as the validity indices and the m-rules which respectively estimate the optimal C and m. However, these two kinds of techniques have been developed independently from each other. Validity indices assume that $m=2$, while some applications on real world dataset show that $m=2$ can lead to misclustering. Moreover, some m-rules suppose that C must be a priori known.

Recently, a new method, based on the removal of redundant clusters and named FCM-Redundant Based Algorithm (FCM-RBA) has been proposed. The first aim of this paper is to propose a faster version of this heuristic method. The second aim is to compare the efficiency of all these techniques on IR images of human skin tumors. As a result, our method is shown to highly improve both clustering quality and computational time.

16

Lauréat de l'AAC Congrès

Integrin $\alpha 5 \beta 1$ plays a critical role in resistance to chemotherapy by interfering with the p53 pathway in high grade glioma

Auteurs : Hana JANOUSKOVA¹, Anne MAGLOTT¹, Dominique GUENOT², Sophie PINEL³, Pascal CHASTAGNER³, François PLENAT³, Natacha ENTZWERLE⁴, Julien GODET¹, Sophie MARTIN¹ and Monique DONTENWILL¹.

¹CNRS UMR 7213, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch, France, ²EA4438, Physiopathologie et recherche translationnelle, Université de Strasbourg, France, ³EA 4421, Faculté de Médecine, Vandœuvre Les Nancy, France, ⁴Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital de Hautepierre, CHRU Strasbourg, France.

E-mail : hanajanousk@hotmail.com

Résumé

INTRODUCTION

Glioblastoma is the most aggressive and malignant form of brain tumour. Despite advances in standard therapy, including surgical resection followed by radiation and chemotherapy with temozolomide (TMZ), the prognosis for patients with glioblastoma remains unfavourable, with a median survival of 12-18 months. In the recent years, integrins have emerged as a potentially promising anti-cancer target. The aim of this study has been to investigate the role of $\alpha 5 \beta 1$ integrin in glioma resistance to TMZ.

MATERIAL AND METHOD

$\alpha 5$ subunit gene expression was examined by qPCR (95 human brain samples of different pathological grade compared to 20 non tumoural brain samples). To determine the patients' survival, we analysed the clinical data of grade III and grade IV glioma patients. U87MG (p53wt) cells were modulated to over and downexpress $\alpha 5$ subunit, and were then treated with TMZ and nutlin-3a. p53 activation was determined by western blot analysis with a specific phospho-p53 (ser15) antibody and by qPCR of p53 target genes. The mice survival was studied in subcutaneous model of human brain tumour xenografts treated daily with TMZ (oral gavage, 50mg/kg/day) for 5 days.

Résumés des posters

RESULTS AND DISCUSSION

In vivo study showed that $\alpha 5\beta 1$ integrin was specifically associated with a more aggressive phenotype in brain tumours, and that a high level of $\alpha 5$ integrin gene expression was associated with a decreased patients' survival with high-grade glioma. TMZ treatment of p53wt cells in vitro caused an increase of p53 activity, but with a lesser extent in $\alpha 5$ -overexpressing cells. Those cells were also more resistant to TMZ compared to $\alpha 5$ -depleted cells. Integrin $\alpha 5\beta 1$ negatively modulated the p53 pathway. Moreover, the analysis in vivo of mice survival showed that the high $\alpha 5$ expressing tumours were more resistant to chemotherapy. We suggest that the inhibition of p53 pathway by $\alpha 5\beta 1$ integrin plays a critical role in the resistance of glioblastomas to chemotherapy. The increase of p53 activity by nltin-3a sensitized those aggressive tumours in vitro, at least partially, by decreasing $\alpha 5$ integrin expression.

CONCLUSION

Integrin $\alpha 5\beta 1$ is a molecular marker of glioma aggressiveness and a possible therapeutic target for high-grade glioma patients. We showed the existence of an $\alpha 5\beta 1$ integrin-p53 crosstalk with a suggested role in glioma resistance to TMZ. We propose that nltin-3a alone or in combination with other targeted therapies may be a new therapeutic option in the subset of high-grade glioma expressing a functional p53 protein and a high level of $\alpha 5\beta 1$ integrin.

17

Potential role for oxidative stress in adiponutrin variant (rs738409 C>G) associated increased risk in hepatocellular carcinoma.

Auteurs : Limagne E¹, Athias A², Delmas D³, Latruffe N¹ and Hillon P^{4, 5}

¹Laboratoire BioPeroXIL, EA 7270; Faculté des Sciences Gabriel, Université de Bourgogne, 6 Bd Gabriel, 21000 Dijon

²INSERM IFR100 Santé, STIC ; Plateau Technique de Lipidomique, CHU hôpital du Bocage; Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon.

³INSERM U866 - Lipides, Nutrition, Cancers; Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne; Equipe "Chimiothérapie, métabolisme lipidiques et réponse immunitaire anti-tumorale"; 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon.

⁴ Département d'Hépatogastro-entérologie du CHU du Bocage, 1 Bd Jeanne d'Arc, BP 77 908, 21079 Dijon Cedex.

⁵ INSERM U866 - Lipides, Nutrition, Cancers; Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne; Equipe « Épidémiologie des Cancers Digestifs » ; 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon.

E-mail : limagne.emeric@yahoo.fr

Résumé

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary malignancy of liver whose main risk factor is liver cirrhosis. This cirrhosis may be secondary to the evolution of an alcoholic pathology or to the evolution of an infection by hepatitis C virus in at least 60% of cases. For patients with cirrhosis many environmental factors (viral hepatitis, alcohol consumption, inflammation and oxidative stress) and genetic factors have been described to increase hepatocellular carcinoma. Indeed, a variant (rs738409 C>G) in the PNPLA3 gene has been consistently associated with

liver fat and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease (ALD), and chronic hepatitis C (CHC). Besides, in a recent study (Trepo E et al, *Hepatology*, 2012), the adiponutrin variant was associated with the increase risk in HCC in alcoholic cirrhotic patients. In this context, we tested the hypothesis that oxidative stress could be involved in the increase in cancer risk in cirrhotic patients bearing rs738409 variant. We thus analyzed enzymatic activity of Superoxyde Dismutase (SOD) and different plasmatic oxidative stress markers, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), 13- and 9-HODES, and oxysterol. Our results confirm that oxidative stress is involved in the cirrhosis-HCC transition as it was described in literature (Chuma et al, *J Gastroenterol Hepatol*, 2008). Indeed, we found that the plasmatic level of 8-OHdG and SOD activity were respectively significantly increased (+32.4 %, $p < 0.0001$) and decreased (-33.5 %, $p < 0.05$) in HCC patients. Interestingly, among cirrhotic population, the level of 8-OHdG was also significantly increased (+9.8 %, $p < 0.5$) in patients bearing the rs738409 variant. On the other hand, SOD activity was 40, 1 % lower in mutated patient, but this differences was not statistically significant. For the first time, our results suggest that oxidative stress may be a cause of the increased risk of HCC in cirrhotic adiponutrin mutated patients.

18

Evaluation of the impact of therapeutic transmembrane peptides on glioblastoma stem cells

Auteurs : Lionel Meyer Aurore Fernandez, Laurent Jacob, Nadège Baumlin, Christel Herold-Mende, Pierre Kehrlé, Dominique Bagnard

INSERM U682 ; Strasbourg

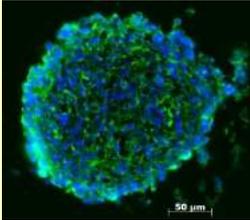
E-mail : uds.lionel@yahoo.com

Résumé

Cancer stem cells exhibit strong capacities of self-renewal and multipotency contributing to the progression of cancer. Glioblastoma stem cells (GSC) show moreover differentiation and/or trans-differentiation capacity providing them a natural camouflage rendering difficult to track and eradicate them in vivo. Hence, there is a crucial need to develop novel therapeutic compounds targeting GCS to better fight glioblastoma. Indeed, our lab has developed a unique strategy based on the use of transmembrane peptides disrupting receptor signaling platforms of key regulators of tumor cell growth and dissemination (see Arpel et al., and Jacob et al in this meeting). We decided to evaluate how such peptides may actually impact on GSC proliferation and differentiation. To this end, we are establishing a collection of GSC cell lines grown in the form of non-adherent gliomaspheres. These cell lines are produced from commercially available adherent glioblastoma cell lines (U87, U118, U373) and from patient biopsies obtained in the framework of a global translational project (see Fernandez et al.). Additionally, we are using validated GSC cell lines (NCH644 and NCH421k) obtained from collaboration with Dr C. Herold-Mende (University of Heidelberg). We succeeded in the production three gliomaspheres including two out of the three commercial cell lines and one out of the three patient biopsies collected so far. Immunohistochemical and RT-QPCR characterization of gliomaspheres revealed their

Résumés des posters

capacity to secrete their own extracellular matrix and showed the early expression of targeted receptors. We also established a differentiation assay demonstrating that GSCs mainly differentiate towards the oligodendrocytic phenotype compared to neuronal and astrocytic pathways (46% O4 positive cells in NCH644).



13

Infrared spectral imaging as a novel approach for automated histopathological recognition in colon cancer diagnosis

Auteurs : Jayakrupakar Nallala¹, Diebold Marie-Danielle^{1,2}, Gobinet Cyril³, Bouché Olivier^{1,3}, Sockalingum Ganesh-Dhruvananda¹, Manfait Michel¹, Piot Olivier¹

¹Equipe MéDIAN-Biophotoniques et Technologies pour la Santé, MEDyC CNRS FRE 3481, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR de Pharmacie, 51 rue Cognacq-Jay, 51096 Reims cedex, France

²Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, ³Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, CHU Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex, France

Email : nallalakupakar@gmail.com

Résumé

Contexte : Novel methods are the need of the hour that could complement the 'gold standard' histopathology for cancer diagnosis. In this perspective, biophotonic approach of infrared (IR) spectral micro-imaging is one of the candidates, as it provides spectral fingerprint of cell and tissue biochemistry in a non-destructive and label-free manner. Hence, we propose a novel concept of IR spectral histopathology of colon tissues with the aim (a) to identify spectral signatures for colon histology, and (b) to exploit these signatures to develop a prediction model comprising potential diagnostic markers for rapid and automated colorectal cancer diagnosis.

Methodology : Sixty-eight colonic samples (39 moderately differentiated adenocarcinoma and 29 non-tumoral) from 32 patients in the form of paraffinized tissue arrays were analyzed by IR imaging, without any chemical deparaffinization. Instead, a mathematical deparaffinization based on extended multiplicative signal correction (EMSC) was implemented to neutralize the spectral interferences from paraffin.

Results : An LDA based robust prediction model (comprising 86802 spectra, constructed from 9 samples, and tested on 59 unknown samples involving a huge bank of 3620287 spectra) showed 100 % sensitivity for malignancy, while 10 out of 29 non-tumoral samples were identified as having tumor pixels. Further tests are under way to analyze these false positive samples as they were either present in the peri-tumoral regions, or appear having an inflammatory signature. Important features difficult to

discern by conventional histopathology like tumor budding, tumor-stroma association, and inflammation, were easily identified by this methodology.

Conclusion : This study constituting a label-free and non-destructive approach demonstrates the potential of IR spectral micro-imaging, combined with multivariate statistical image analysis, as a complementary tool to conventional histopathology for an automated and objective cancer diagnosis.

Infections Virales et Cancer

20

Génération de Lymphocytes T cytotoxiques bispécifiques anti-virus d'Epstein-Barr et Adénovirus : Résultats préliminaires

Auteurs : Loïc FIEVET^{1,2}, Yingying WANG^{1,2}, Véronique DECOT^{1,2}, Jean-François STOLTZ^{1,2}, Danièle BENSOUSSAN^{1,2}.

¹ CHU de Nancy, Unité de Thérapie cellulaire et Tissus, Vandoeuvre-Lès-Nancy.

² Université de Lorraine, UMR 7561 et FR 3209 CNRS-INSERM, Nancy.

Email : loic.fievet7@etu.univ-lorraine.fr

Résumé

Contexte : Chez les patients ayant un déficit immunitaire profond après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les infections à adénovirus (ADV) et à virus d'Epstein Barr (EBV) sont associées à une morbidité et une mortalité élevées, malgré les traitements médicamenteux antiviraux existants. Ces traitements n'ont pas une efficacité surtout en l'absence de reconstitution immunitaire associée et ont, de plus, l'inconvénient de présenter des effets indésirables importants. L'utilisation alternative d'une immunothérapie adoptive à l'aide lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques semble être une alternative prometteuse. Nous avons développé une technique rapide, de grade clinique de sélection de CTL anti-ADV (Aïssi-Rothé et al, 2010) et avons initié un protocole clinique. Parallèlement, nous développons sur le même modèle des CTL anti-EBV. Cependant, chez les patients infectés par ces 2 germes, il serait intéressant de proposer des CTL présentant la double spécificité anti-ADV et anti-EBV, ce qui permettrait de ne pas accroître l'alloréactivité et le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).

Matériels et méthodes : 200x106 cellules mononucléées, provenant de deux donneurs sains présentant une réponse cellulaire spécifique vis à vis de l'ADV et de l'EBV, ont été stimulés par un pool de peptides issus de la protéine Hexon de l'ADV5 et un pool de peptides issus de plusieurs protéines latentes et lytiques de l'EBV pendant, respectivement, 6 et 9 heures. La sélection des lymphocytes T cytotoxiques bispécifiques ADV/EBV a été effectuée sur la base de la sécrétion d'interféron- γ (IFN- γ). La fraction sélectionnée a été analysée par cytométrie en flux. Les tests fonctionnels ont été réalisés après une expansion in vitro. Nous avons comparé les résultats avec ceux des CTL mono-spécifiques anti-ADV ou anti-EBV obtenus à partir des mêmes donneurs.

Résultats : Après sélection, 0,3 x106 cellules ont été obtenues avec une pureté en CD4+IFN γ + de 77.71% parmi les CD4+ et une pureté en CD8+IFN γ + de 75.35% parmi les CD8+ (donneur 1), et 0.24 x106 cellules ont été obtenues avec une pureté en

Résumés des posters

CD4+IFN γ + de 65.90% parmi les CD4+ et une pureté en CD8+IFN γ + de 37.23% parmi les CD8+ (donneur 2). Après une étape d'expansion in vitro, la cytotoxicité contre des cellules cibles chargées avec les antigènes de stimulation a été mise en évidence : une lyse de plus de 50% (EBV) et de 10% (ADV) ont été observées au rapport 40 :1. Une très faible alloréactivité résiduelle a été détectée.

Conclusion : Ces résultats préliminaires encourageants montrent qu'il est possible de réaliser la sélection de lymphocytes T spécifiques d'ADV et de l'EBV de façon simultanée avec une technique simple et rapide. Cependant, même si ces CTLs bispécifiques ADV/EBV sont efficaces et dépourvus de toxicité, la comparaison avec les CTL mono-spécifiques semble montrer une diminution de la fréquence des CTL anti-ADV dans la population sélectionnée.

13

Caractérisation moléculaire de l'hypoxie intratumorale des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx.

Auteurs : Elodie HANNS, Christine MACABRE, Sonia LEDRAPPIER, Georges NOEL, Bohdan WASYLYK, Joseph ABECESSIS, Alain C. JUNG.

Centre Paul Strauss ; Laboratoire de Biologie Tumorale, Strasbourg.

Email : EHanns@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Contexte : Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont connues pour être fréquemment hypoxiques et de mauvais pronostic. Le facteur de transcription HIF1 α est impliqué dans la régulation de la réponse à l'hypoxie et dans la progression tumorale. Les prolyl hydroxylases PHD1, 2 et 3 contrôlent la stabilité de HIF1 α en induisant sa dégradation en normoxie. La réponse à l'hypoxie implique également le facteur de transcription Net qui est un puissant répresseur de la transcription en normoxie et un activateur transcriptionnel en hypoxie. Net et HIF1 α co-régulent l'expression de nombreux gènes induits par l'hypoxie grâce à la formation du complexe Net/HIF1 α /PHDs.

Méthode : Nous avons analysé par qRT-PCR l'expression des gènes membres du complexe Net/HIF1 α /PHDs et de certains de leurs gènes cibles dans 31 tumeurs oropharyngées HPV+ et 50 tumeurs oropharyngées HPV-. Les lignées SQ20B et UD1 d'une part, et SCC90 et 147T d'autre part ont été utilisées respectivement comme modèles cellulaires des cancers des VADS HPV- et HPV+.

Résultats : Nous observons que les tumeurs HPV- expriment de manière significative un niveau plus élevé de HIF1 α , PHD3, GLUT1, PAI-1, Fra-1, Fra-2, Elk1, Sap1 par rapport aux tumeurs HPV+. Cependant, les gènes Net et VEGF-A, VEGF-C et LYVE-1 ne semblent pas être régulés au niveau transcriptionnel. Le profil d'expression des marqueurs de l'hypoxie dans les lignées cellulaires reflète cette capacité des tumeurs HPV- à s'adapter à des conditions hypoxiques.

Discussion : L'analyse de nos résultats de qRT-PCR suggère que les tumeurs oropharyngées HPV+ sont moins hypoxiques que les tumeurs oropharyngées HPV-. Ces résultats sont en corrélation avec les observations actuelles qui montrent une survie sans récidive et une survie globale accrues des patients HPV+. La confirmation de ces observations par l'analyse des niveaux d'expression des protéines, par Western blot et immunohistochimie, est en cours à l'heure actuelle.

14

Permissivité-chronicité des infections virales et cancer

Auteurs : Jacquin Elise, Hermetet François, Lupberger Johachim, Dalstein Véronique, Jung Alain, Jeulin Hélène, Mouglin Christiane, Clavel Christine, Prétet Jean-Luc pour l'Axe C du CGE

Université de Franche-Comté ; Laboratoire de Biologie Cellulaire / EA 3181 / IFR 133, CHU Jean Minjot BESANCON

Email : francois.hermetet@univ-fcomte.fr

Résumé

Contexte : Les acteurs de l'axe C « Virus et Cancer » du CGE se sont réunis au printemps 2012 pour faire le point sur les thèmes développés par chacun d'entre eux. Un thème relatif à chronicité-permissivité des infections virales (HPV, HBV, HCV) et cancer a émergé des discussions. Afin d'aller plus loin dans la démarche et d'identifier des points de convergence pouvant aboutir à des projets collaboratifs, un brain storming a été organisé le 12 septembre 2012.

Matériel et méthodes : Avant le brain storming, des articles clés sur la notion de chronicité-permissivité dans les différents modèles d'étude ont été sélectionnés et envoyé à tous les participants. Le jour de la réunion, des présentations scientifiques ont été réalisées pour que chaque équipe explique en quoi chronicité-permissivité des infections virales s'inscrivaient dans leur champ de recherche. Dans un second temps, une discussion collective a permis de dégager des points de convergence.

Résultats : Il apparaît que la chronicité des infections est un facteur clé du développement des cancers associés aux virus. Cette chronicité ou persistance sont déterminées par différents mécanismes, plutôt bien élucidés dans le cas des infections par HCV et moins connus pour les infections par HBV ou HPV. Ces mécanismes sous-tendent, entre autres, des aspects immunitaires (impact du polymorphisme du HLA-G, rôle des réponses cellulaires T locales, réponses humorales), des aspects moléculaires (maintien des épisomes/intégration du génome d'HPV, maintien des cccDNA d'HBV...). Par ailleurs est apparue la nécessité de pouvoir travailler à partir de matériel biologique de qualité, idéalement des tissus congelés. L'accès à une bio banque de tumeurs viro-induites apparaît essentielle.

Discussion : Malgré la diversité des modèles et des approches présentés, des points de convergence sont apparus. Une analyse de la bibliographie sur les thèmes les plus prometteurs sera menée et des projets transversaux pourront être élaborés.

15

Lauréat de l'AAC Congrès

HPV16 early transcript expression is not necessarily regulated by integration in cervical smears. The role of DNA methylation?

Auteurs : Jacquin Elise¹, Morel A¹, Monnier F², Saunier M³, Ramanah R², Riethmuller D^{1,2}, Mouglin C^{1,2}, Prétet JL^{1,2}

¹EA3181, Univ Franche Comte, Besançon, France, ²CHU J Minjot, Besançon, France, ³UNIC, ICO, Barcelona, Spain

Email : elise.jacquin@univ-fcomte.fr

Résumés des posters

Résumé

Objectives. HPV16 is the most carcinogenic HR-HPV genotype. Persistent infection is necessary for the development and progression of HPV-induced lesions to invasive cervical cancer. We previously described that HPV16 load and viral DNA integration allow the identification of women with HSIL. Along neoplastic progression, viral DNA integrates into the host genome. This often results in the disruption and loss of E2 and E5 gene expression and increased levels of E6/E7 RNA. Methylation of the viral promoter can also regulate E6/E7 expression. The aim of our study is to correlate HPV16 early transcript expression with viral markers and viral DNA methylation in cervical smears with different cytological diagnosis.

Methods. (1) Quantitative PCRs (qPCR) targeting HPV16 E6, E2 and albumin gene were carried out to quantify the viral load and to determine the physical status of the viral genome (E2/E6 ratio). (2) Reverse Transcription qPCRs have also been developed to quantify E6, E2, E5 and beta 2 microglobulin mRNA in HPV16+ cell lines and cervical samples infected by HPV16. (3) High resolution melting (HRM) PCR has been set up to evaluate the methylation of HPV16 DNA after bisulfite conversion.

Results - discussion. Until now, 117 samples have been analyzed (38 WNL, 30 LSIL, 36 HSIL and 13 carcinomas). (1) As expected HPV16 DNA load is higher in cancer samples (median of 15,151 copies/103 cells) than in normal samples (median of 1,120 copies/103 cells). (2) The proportion of samples harboring fully integrated HPV16 DNA increases with the lesion grade. (3) The levels of HPV16 RNA are linked to the viral load. (4) The levels of HPV16 E6 and E2 RNA increase with the lesion grade and are not inversely correlated in the majority of cases. Taken together, our data suggest that other mechanisms than integration can be involved in the regulation of E6 expression. The methylation of HPV16 DNA is under investigation and will be correlated to integration and transcript expression.

21

Lauréat de l' AAC Congrès

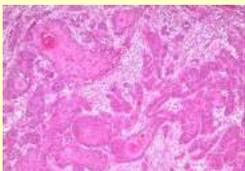
Valeur pronostique de l'expression de p16 et d'une combinaison de biomarqueurs dans les cancers invasifs du canal anal.

Auteurs : S Valmary-Degano, F Monnier, AS Woronoff, R Hamlaoui, E Jacquin, M Chargeboeuf, L Dusserre, Y Jeffredo, C Lassabe, A Petitjean, F Ringenbach, JF Bosset, JL Prêtet, M Mercier, B Kantelip, C Mouglin.

CHRU Besançon.

Email : svalmary@uiv-fcomte.fr

Résumé



Objectif : La valeur pronostique des papillomavirus humains (HPV) a été peu étudiée dans les lésions anales. L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique en termes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) des marqueurs viraux et cellulaires dans les carcinomes du canal anal.

Matériel et méthode : Les données anatomocliniques de 85 patients ayant suivi un traitement à visée curative pour un carcinome du canal anal diagnostiqué entre 1997 et 2008 ont été comparées avec les marqueurs viraux (type d'HPV, charge virale et intégration d'HPV16) et cellulaires (p16, p53, p21, Ki67) analysés sur les biopsies diagnostiques. En analyse univariée (méthode de Kaplan-Meier et test du Log-Rank), l'OS et la PFS ont été évaluées en fonction des paramètres suivants : âge, sexe, histologie, grade, stade cT et cN, traitement, HPV16, charge virale et intégration du génome d'HPV16, expression de p16, p53 et p21. La date de point était le 31 décembre 2011. Une analyse multivariée (modèle de Cox) a examiné l'effet indépendant des variables sélectionnées en univarié (p80%) dans 52% des cas. L'analyse univariée a montré une meilleure OS ($p < 0,05$) pour l'âge 65 ans, le stade cT1-2 et l'absence de surexpression de p53, ainsi qu'une meilleure PFS ($p < 0,05$) pour le type épidermoïde, le stade cT1-2, l'expression de p16 et l'absence de surexpression de p53. La présence d'HPV16 n'avait pas de valeur pronostique ($p = 0,62$). L'analyse multivariée montrait que l'expression de p16 est un facteur indépendant de bon pronostic en terme d'OS (Hazard ratio = 0,17, IC 95% 0,03-0,8, $p = 0,03$) et de PFS (Hazard ratio = 0,17, IC 95% 0,03-0,82, $p = 0,03$).

Conclusion : l'expression de p16 est un facteur indépendant de bon pronostic, en termes de survie globale et de survie sans progression, dans les cancers invasifs du canal anal. Son évaluation immunohistochimique systématique sur les biopsies diagnostiques pourrait influencer les schémas thérapeutiques actuels.

25

Adoptive immunotherapy with Epstein-Barr virus cytotoxic T lymphocyte

Auteurs : Yingying WANG^{1,2}, Danièle BENSOUSSAN^{1,2}, Lamia AÏSSI-ROTHÉ^{1,2}, Véronique DECOT^{1,2}, Jean-François STOLTZ^{1,2}

¹ CHU de Nancy, Unité de Thérapie cellulaire et Tissus, Vandoeuvre-Lès-Nancy.

² Université de Lorraine, UMR 7561 and FR 3209 CNRS-INSERM, Nancy.

Email : d.bensoussan@chu-nancy.fr

Résumé

Background and Aims. Epstein-Barr virus (EBV) infections represent one of the major causes of morbidity and mortality following haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which is responsible for post transplantation lymphoproliferation disorders with high mortality rate (Styczynski et al., 2009). The usual treatment of EBV infection after HSCT is Rituximab. However, failure is observed in 30% of patients. The alternative treatment of this infection is adoptive cellular immune therapy with EBV specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) which seems successful as reported by several teams (Heslop et al., 2010, Kolb et al., 2010). Drawing on our experience of Adenovirus specific-CTL production with the ClinIMACS device (Aïssi-Rothé et al., 2010), we aimed to produce EBV specific-CTL.

Résumés des posters

Methods. A combination of two peptide pools from 2 EBV proteins: PepTivator-EBNA1 and -BZLF1 (Miltenyi Biotec) and a PepMix pool of 12 peptides for EBNA3A, 3B, 3C (JPT) was used as stimulation antigen (PepT-EBNA1/-BZLF1 + PepMix). Then PBMC from five EBV positive donors were stimulated by this antigen. EBV CTL selection was performed as previously described with ADV (Aïssi-Rothé et al., 2010).

Results. We have stimulated 100 to 200×10⁶ PBMC with the stimulation antigen for 9 hours stimulation, and we obtained 0.08% of CD4+IFN γ + and 0.17% CD8+IFN γ + referring to CD4+ and CD8+ cells respectively. After immunoselection, we obtained 0.58×10⁶ cells. Among these isolated cells, a mean of 28.45% CD4+ secreting IFN γ , and a mean of 61.16% of CD8+ secreting IFN γ . Functional assays were carried out after expansion of isolated cells. Ability of the expanded CTL to secrete IFN γ and to proliferate after restimulation with EBV antigen was controlled. High specific lyses of 60% was observed against autologous target cells pulsed with EBV peptide pools but weak lyses against unpulsed target cells or pulsed with irrelevant antigens. We observed a decrease of 1.39log of allogeneic reaction against non HLA identical healthy donor PBMC with CTL compared with the PBMC before selection.

Conclusion. We were able to produce clinical grade EBV specific CTL with high cytotoxicity against EBV-antigen presenting cells and low residual alloreactivity with a simple and rapid immunomagnetic technology.

« Omiques » Fonctionnelles des Cancers

35

Role of resveratrol, a polyphenol of wine, in molecular invasiveness process.

Auteurs : Aires_Virginie¹, Scagliarini Alessandra¹, Brassart Bertrand², Mandard Stephane³, Martiny Laurent², Ghiringhelli François¹, Tarpin Michel² and Delmas Dominique¹.

¹INSERM U866 - Lipides, Nutrition, Cancers; Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne; Equipe "Chimiothérapie, métabolisme lipidiques et réponse immunitaire anti-tumorale"; Dijon.

²Université de Reims Champagne Ardenne, Faculté des Sciences Exactes et Naturelles, UMR CNRS 6237 MEDyC, IFR 53, Reims.

³INSERM U866 - Lipides, Nutrition, Cancers; Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne; Equipe "Protéines de transfert des lipides et métabolisme des lipoprotéines"; Dijon.

Email : virginieaires@yahoo.fr

Résumé

Numerous epidemiological studies have reported that some nutrients may protect against vascular diseases, cancers and associated inflammatory processes. Consequently, the use of phytochemicals, namely those from the human diet, as therapeutic drugs is relevant especially against carcinogenesis. Various polyphenols can act on this process by affecting the three phases: tumor initiation, promotion and progression phases and suppresses the final steps of carcinogenesis, i.e. angiogenesis and metastasis. In this final step, matrix metalloproteinase (MMP), urokinase-type plasminogen (uPA) activator and adhesion molecules play a key role in the tumoral invasion. Among polyphenols that may potentially counteract invasion processes, resveratrol, a polyphenol of grapewine, may reduce the expression of matrix metalloproteinases (MMPs). Among these MMPs, MMP-2 and -9 are the main proteases involved in the remodelling of the extracellular matrix contributing to invasion, metastasis and tumor angiogenesis.

In the present study, we addressed the effects of resveratrol on MMPs and uPA in colon carcinoma cells. Especially, we show by zymography that resveratrol inhibits in a dose-dependent manner the activities of gelatinase-A (MMP-2) and gelatinase-B (MMP-9) in colon cancer cells SW480. This inhibition is correlated to mRNAs and proteins levels. Furthermore, recent studies have shown in a neuronal model that peroxisome proliferators activated receptors (PPARs) antagonists, could be involved in resveratrol effects. In our colon cancer model, we show that PPARs agonists strongly decrease tumoral cell proliferation and contribute to resveratrol-induced cell cycle arrest. In addition, we found that PPAR γ agonist rosiglitazone enhanced resveratrol-induced cell death. Inhibiting PPAR γ with its specific antagonist GW9662 blocked resveratrol cell growth inhibition, thus indicating that the polyphenol effects are in part mediated through PPAR γ activation. Altogether, these results on cell proliferation and MMPs activities seem to highlight a new role of PPAR in resveratrol action in invasiveness processes.

Acknowledgements: This work was supported by the "Ligue Inter-Régionale Grand-Est contre le Cancer".

Résumés des posters

27

Estrogens and alkylphenols promote proliferation of the seminoma-like TCam-2 cell line through ER α 36-dependent pathways.

Auteurs : Ajj H., Chesnel A., Pinel S. Flament S, Dumond H.

Université Henri Poincaré ; EA 4421 SIGRETO, Vandoeuvre-lès-Nancy

Email : hussien_ajj84@hotmail.com

Résumé

Background

Seminoma, originated from carcinoma in situ cells (CIS), is one of the main causes of cancer in young men. Postpubertal development of these testicular germ cell tumors suggests a hormone-sensitive way of CIS cell proliferation induction probably stimulated by lifelong exposure to endocrine disruptors. In a first step to understand the mechanisms underlying the deleterious effects of endocrine disrupting compounds on germ cells, we aimed to decipher the estrogen-dependent transduction pathways in TCam2 cells. Then, we began to assess the effects of a [4tert-octyl + 4-nonylphenol] mix on testicular germ cell tumors in vitro and in vivo.

Material and methods

In this study, we used the unique seminoma TCam-2 cell line which do not express the canonical ER α 66 estrogen receptor but ER α 36, a truncated isoform retaining the DNA-binding, partial dimerisation and ligand-binding domains and a specific C-term 27 aa sequence. Cells were exposed to either estradiol at concentrations in the range of those detected in an adult human testis or to a [4tert-octyl + 4-nonylphenol] mix used at low doses - i.e. those found in food and drinking water. In vitro, we performed cell proliferation assays, siRNA- or shRNA-directed knockdown, microarray-directed gene targeting and signaling pathways identification after short term (1h) or mid-term (24h or 48h) treatment. We also addressed the question of TCam-2 derived tumor growth in xenografted Nude mice treated with the [4tert-octyl + 4-nonylphenol] mix.

Results

We demonstrate in vitro that estradiol and the alkylphenol mix trigger TCam-2 cell proliferation through ER α 36-dependent pathways. We establish that estradiol can activate GPER-cAMP/PKA signaling pathway. Stable ER α 36 knockdown indicates that ER α 36 is (i) necessary for cell proliferation (ii) a downstream target of estradiol-activated GPER/PKA/CREB pathway, (iii) required for estradiol-dependent EGFR expression. The [4tert-octyl + 4-nonylphenol] mix signaling pathway is clearly ER α 36 dependent but seems to be partially non-estrogenic. Finally, we show that the [4tert-octyl + 4-nonylphenol] mix stimulates tumor growth in TCam-2 xenografted Nude mice.

Conclusions

Our results highlight the functional role of ER α 36 in context of seminoma cell proliferation and the importance of testing ER α 36 in vivo as a possible marker for endocrine disruptor susceptibility.

28

Lumican inhibits mesenchymal stem cell migration by regulating MMP-14 activity

Auteurs : M. Malinowski (a,b), K. Pietraszek (a), C. Perreau (a), M. Boguslawski (a), V. Decot (c), J-F Stoltz (c), L. Vallar (d), J. Niewiarowska (e), CS. Cierniewski (b), F-X. Maquart (a,f), Y. Wegrowski (a), and S. Brézillon (a).

(a)Laboratoire de Biochimie Médicale et de Biologie Moléculaire, CNRS FRE 3481, Université de Reims-Champagne-Ardenne, 51095 Reims, France. (b) Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, Lodz, Poland. (c) Unité de Thérapie Cellulaire et banque de Tissus (UTCT), CHU Brabois, and UMR CNRS 7561, Faculté de Médecine, 54500 Vandoeuvre Lès Nancy, France. (d) Microarray Center, CRP-Santé, 1526 Luxembourg. (e) Department of Molecular and Medical Biophysics, Medical University of Lodz, Poland. (f) CHU de Reims, 51095 Reims, France.

Email : stephane.brezillon@univ-reims.fr

Résumé

Molecular mechanisms regulating human bone marrow Mesenchymal Stem Cell (MSC) proliferation, migration and differentiation are not fully defined yet. In recent years, there has been an increasing number of evidence showing that soluble factors and extracellular matrix (ECM) components provide an optimal microenvironment controlling MSC functions. Successful in vivo administration of stem cells lies in their ability to migrate through ECM barriers and to differentiate along tissue-specific lineages, including endothelium. Lumican, a protein of the small leucine-rich proteoglycan (SLRP) family, was shown to impede cell migration and tumor angiogenesis. Cell migration, including nascent vessel sprouting, is a complex process in which matrix metalloproteinases (MMPs) play an essential role. The aim of the present study was to analyze the role of lumican in cell migration and MSC to Endothelial Progenitor Cell (EPC) functional transition. Lumican inhibited tube-like structures formation on Matrigel® by MSC, but not EPC. Since MMP-14 plays an important role in remodelling of ECM and enhancing cell migration, its expression and activity were investigated in the cells grown on different ECM substrata. Lumican down-regulated the MMP-14 expression and activity in MSC, but not in EPC. Lumican inhibited MSC, but not EPC migration and invasion. The inhibition of MSC migration and invasion by lumican was reversed by MMP-14 overexpression. Altogether, our results suggest that lumican inhibits MSC tube-like structure formation and migration via mechanisms that involve a decrease of MMP-14 expression and activity.

29

Analyse des voies de signalisation dans un modèle de progression tumorale associé à une inflammation dans l'intestin chez la souris

Auteurs : Hussein Hamade, Adèle De Arcangelis, Stéphanie Siebert, Sylvie Robine, Fabien Alpy, Olivier Lefebvre, Agnès Méchine-Neuville, Michèle Kedingier, Patricia Simon-Assmann, Elisabeth Georges-Labouesse.

IGBMC - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire ; Biologie du développement et cellules souches, 1 rue Laurent Fries, BP 10142, 67404 Illkirch

Email : hamade@igbmc.fr

Résumés des posters

Résumé

Les récepteurs de la famille des intégrines sont les principaux médiateurs de l'interaction entre les cellules et leur microenvironnement, en particulier la matrice extracellulaire. Dans le but de déterminer le rôle de l'un de ces récepteurs l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$, dans le maintien et l'homéostasie de l'épithélium intestinal, notre équipe a produit un modèle de souris Knockout conditionnel spécifiquement dans l'épithélium intestinal. De manière intéressante, nous observons chez nos souris mutantes un détachement des cellules épithéliales de la membrane basale, suivi d'une inflammation chronique de la muqueuse intestinale et finalement l'apparition d'adénocarcinomes au niveau du colon distal et du rectum.

Ce modèle représente un modèle unique de carcinogenèse colorectale spontanée développée sur inflammation, très proche de la progression tumorale observée chez certains patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Notre projet consiste à caractériser au niveau cellulaire et moléculaire les différentes étapes conduisant de l'inflammation chronique au développement d'adénocarcinomes. Plusieurs approches sont utilisées telles que des analyses de transcriptome et du génome aux différents stades, ainsi que des analyses biochimiques et histologiques.

Nous focalisons nos recherches sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la transformation cellulaire et les liens possibles avec des voies connues pour leur implication dans le cancer colorectal telles que la voie de synthèse de la prostaglandine E2 et les voies Wnt.

30

Laminin alpha 1 promotes angiogenesis in colon cancer involving VEGFA and Notch signaling

Auteurs : Elmina Mammadova-Bach, Ivo Jivkov, Malia Edwards, Annick Klein, Agnès Méchine-Neuville, Laura Pisarsky, Michele Kedingler, Olivier De Wever, Noona Ambartsumian, Sylvie Robine, Patricia Simon-Assmann, Gertraud Orend , Olivier Lefebvre

INSERM U682, Strasbourg

Email : elmina.mammadova@inserm.u-strasbg.fr

Résumé

Introduction

Matrix remodelling is one of the features of malignant tumours and plays a crucial role in cancer progression. Several key molecules found in this restructured matrix have been identified and demonstrated to be implicated in different steps of tumor growth and angiogenesis. We have now identified Laminin $\alpha 1$ chain (LM $\alpha 1$) as a new member of this family of molecules.

Methods

We used several murine gain and loss of function models combined with cancer models (mutated APC, AOM treatment, cancer cell grafting) exhibiting different LM $\alpha 1$ levels.

Results

We demonstrated that overexpression of LM $\alpha 1$ enhances tumor incidence, growth and angiogenesis. Tumour blood vessels appeared mature as demonstrated by an increased LM $\alpha 4$ expression in the endothelial basement membrane and by increased blood vessel coverage (higher pericyte recruitment). LM $\alpha 1$ triggered expression of VEGFA and the Notch pathway through Dll4 and downstream Hey1 and Hey2

targets genes which were increased. We also provide a link of LM $\alpha 1$ to Notch signalling in developmental angiogenesis by showing that aberrant retinal angiogenesis in two LM $\alpha 1$ mutated mouse models, is accompanied by reduced Dll4, Hey1 and Hey2 expression. Finally, in contrast to all examined LM molecules, LM $\alpha 1$ is the only one that exhibits consistent overexpression in human colon cancer compared to normal tissue, which also correlated with elevated Dll4 expression.

Discussion

A profound knowledge about how LM $\alpha 1$ impacts on organization of the endothelial basement membrane and recruitment of pericytes may provide novel therapeutic tools for normalization of the tumour vasculature. Based on our results it is questionable whether colon tumours with high LM $\alpha 1$ expression and a well-organized endothelial basement membrane are suited for an anti-VEGFA drug treatment. A combined targeting of Dll4 and VEGFA may be a useful strategy for counteracting LM $\alpha 1$ in colon cancer.

31

Etude du facteur de transcription précoce Nur77/NR4A1 dans les cellules cancéreuses mammaires : intérêt pour la compréhension du mode d'action des thiazolidinediones.

Auteurs : A. Karoune, X. Yao, M. Boisbrun, Y. Chapleur, S. Kuntz, I. Grillier-Vuissoz, S. Flament, S.Mazerbourg

UHP ; UPRES EA 3442 Aspects Cellulaires et Moléculaires de la Reproduction et du Développement, Faculté des Sciences, Vandœuvre les Nancy

Email : sabine.mazerbourg@univ-lorraine.fr

Résumé

Background: Thiazolidinediones, synthetic PPAR γ ligands, display antiproliferative effects in vitro and in vivo and several studies suggest that it could be the result of PPAR γ -independent mechanisms. A microarray analysis was performed on the hormone-dependent breast cancer cells MCF7 exposed to $\Delta 2$ -troglitazone ($\Delta 2T$), a compound devoid of PPAR γ agonist activity, in order to understand these PPAR γ -independent events. This study revealed the overexpression of the immediate early gene Nur77/NR4A1 which belongs to the orphan nuclear receptors group NR4A and is a potential mediator of apoptosis.

Methods: MCF7 cells were exposed to 25 μM $\Delta 2T$ and troglitazone (TGZ). Gene and protein expressions were analysed by RT-PCR and immunolocalisation, respectively.

Results: Our study confirmed the transient increase in the amount of Nur77 mRNA in MCF-7 cells exposed to $\Delta 2T$, with a maximum occurring after 3 hours of treatment. TGZ induced the same effect which is the result of a PPAR γ -independent mechanism since it is still observed in the presence of the PPAR γ antagonist GW9662 or in case of RNA interference targeting PPAR γ . This effect is completely inhibited in presence of the calcium chelator (BAPTA-AM) whereas the inhibition is only partial in the presence of the ERK1/2 inhibitor U0126. The increase in the amount of Nur77 mRNA is not accompanied by the clear increase in the protein level. However, Nur77 protein is translocated from the nucleus to the cytoplasm after 6 hours of exposure to $\Delta 2T$.

Résumés des posters

Conclusion: We can not explain the absence of Nur77 protein increase following the significant augmentation of Nur77 mRNA. However, the change in the protein localisation could be related to the described translocation of Nur77 from the nucleus to the mitochondria. In this case, Nur77 interacts with Bcl2 leading to apoptosis. The mitochondrial localisation of Nur77 has to be confirmed by immunocytochemistry. The role of Nur77 in the Δ 2T-induced cell death is still unclear.

32

La technologie Orbitrap au service de la recherche contre le cancer

Auteurs : Adeline PAGE, Mathilde JOINT, Virginie CHAVANT, Frank RUFFENACH.

IGBMC - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire ; Biologie du développement et cellules souches, Illkirch

Email : adeline.page@igbmc.fr

Résumé

La plateforme de protéomique de l'IGBMC, qui s'est développée ses dernières années, propose à l'ensemble de la communauté scientifique différentes prestations en analyse de spectrométrie de masse dans le domaine de la protéomique. En 2012 elle a fait l'acquisition d'un spectromètre de masse de type orbitrap (Orbitrap Elite, Thermo Scientific) grâce au soutien financier de l'ARC. Cet appareil offre de nouvelles perspectives d'application dans le domaine de la protéomique appliquée au cancer. Les échantillons protéiques liquides ou issus d'un gel polyacrylamide subissent une digestion enzymatique, le mélange peptidique obtenu est ensuite analysé par couplage nanoLC-nanoESI-MS/MS. La haute résolution et la précision de masse (de l'ordre du ppm) de cet instrument permettent alors d'identifier sans ambiguïté et avec une très bonne couverture de séquence, les protéines partenaires d'intérêt présentes dans un échantillon complexe à faible concentration. L'étude des modifications post-traductionnelles comme les phosphorylations, les acétylations ou les méthylation est également une des applications majeures. Ces données sont essentielles pour l'avancement de projets de recherche qui abordent diverses questions en rapport avec le cancer et couvrant des domaines tels que la réparation de l'ADN, la reprogrammation cellulaire ou le contrôle de l'expression des gènes et de la signalisation cellulaire.

33

Caractérisation d'un nouveau modèle murin de cancer de la prostate

Auteurs : Maxime Parisotto, Doriane Eckert, Rocco Malivindi, Jean Marc Bornert, Laetitia Gargowitsch-Poncet, Marius Teletin, Pierre Chambon, Daniel Metzger.

IGBMC - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire ; Biologie du développement et cellules souches, Illkirch

Email : parisott@igbmc.fr

Résumé

Le cancer de la prostate est la seconde cause de décès par cancer en France chez les hommes. Bien que les traitements existants induisent la régression des formes in situ peu agressives, il n'existe pas de traitement ciblant efficacement les tumeurs à un stade avancé et métastatique. Une meilleure description des

mécanismes moléculaires à l'origine des rechutes et des formes agressives est requise afin d'améliorer les outils diagnostiques et thérapeutiques. L'utilisation de modèles animaux est une méthode de choix pour l'étude de ce cancer, mais ceux existants miment imparfaitement la maladie. Comme les suppresseurs de tumeur PTEN et p53 sont très souvent mutés/délétés dans les carcinomes prostatiques métastatiques humains, nous avons généré de nouveaux modèles murins de cancer de la prostate PTEN(i)pe^{-/-} et PTEN/p53(i)pe^{-/-} par inactivation inducible de PTEN, ou de PTEN et de p53 simultanément, sélectivement dans l'épithélium prostatique à l'âge adulte.

La caractérisation de ces modèles a montré qu'ils miment remarquablement bien et de façon très reproductible les différentes phases de la pathologie humaine. Les souris PTEN(i)pe^{-/-} développent toutes des adénocarcinomes prostatiques invasifs 4 mois après l'inactivation de PTEN mais ils restent toutefois peu agressifs et ne conduisent pas à l'apparition de métastases. La suppression additionnelle de p53 accélère fortement la progression de ces tumeurs et induit la formation de métastases.

La caractérisation, notamment par analyse transcriptomique, des tumeurs des souris chez lesquelles PTEN et p53 et/ou PTEN sont invalidés dans l'épithélium prostatique à l'âge adulte permettra de préciser les mécanismes à l'origine des formes agressives et métastatiques de cancer de la prostate et facilitera l'identification de marqueurs diagnostiques et de cibles thérapeutiques.

34

Alteration of monounsaturated fatty acid metabolism induces cell death through ER stress in colon cancer cells

Auteurs : Anne-Sophie PIERRE, Méline MINVILLE-WALZ, Joseph GRETTI, Sandrine BELLENGER, Jérôme BELLENGER, Michel NARCE and Mickaël RIALLAND

Université de Bourgogne ; Inserm UMR 866 ; DIJON

Email : anne_sophie_pierre@hotmail.com

Résumé

Cancer cells present a sustained de novo fatty acid synthesis with an increase of saturated (SFA) and monounsaturated fatty acid (MUFA) production. This change in fatty acid metabolism is associated with overexpression of Stearoyl-CoA desaturase 1 (Scd1), which catalyses the transformation of SFA into MUFA (e.g. oleic acid). Several reports demonstrated that inhibition of Scd1 led to the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in cancer cells. Nevertheless, mechanisms underlying cell death induced by abolition of MUFA synthesis remain to be better understood. For that, we abrogated de novo MUFA synthesis in colon cancer cells by three different approaches, Scd1 extinction by siRNA, inhibition of Scd1 activity by a pharmacological inhibitor (CVT-11127)1 and by treatment with trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid (t10,c12 CLA). Cellular Scd1 activity was determined as [14C]stearic acid conversion into [14C]oleic acid by HPLC analysis. We evaluated global cell death and apoptosis by PI and annexin V staining, caspase 3 activity or PARP Cleavage expression. Endoplasmic Reticulum (ER) stress hallmarks have been identified by RT-PCR and by western blotting. We showed that inhibition of Scd1 by siRNA, CVT-11127 or t10,c12 CLA led to an efficient repression of

Résumés des posters

de novo MUFA synthesis and to a modification of 16:0/16:1 and 18:0/18:1 ratio in colon cancer cells. Furthermore, the modification of Scd1 activity triggered colon cancer cell death by apoptosis and induction of several ER stress hallmarks (sXbp1, p-eIF2a, CHOP). Moreover, we evidenced that increase of CHOP expression participated to the induction of apoptosis in colon cancer cells in which MUFA synthesis was prevented.

Altogether these results suggest that inhibition of de novo MUFA synthesis by Scd1 extinction could be a promising anticancer target by inducing cell death through ER stress and CHOP activation. 1 A generous gift from Dr. Jeff Chisholm, Gilead Sciences Inc., Palo Alto, California, USA

35

Mechanisms of action lumcorin, a lumican derived peptide, in melanoma cell migration

Auteurs : PIETRASZEK K, S. BRÉZILLON, C. PERREAU, F-X. MAQUART and Y. WEGROWSKI

CNRS UMR 6198 ; Laboratoire de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, UFR de Médecine ; Reims

Email : katarzyna.pietraszek@etudiant.univ-reims.fr

Résumé

Lumican, a small leucine-rich proteoglycan of the extracellular matrix, presents potent anti-tumour properties. Previous works from our group showed that lumican was able to inhibit melanoma cell migration in vitro and in vivo. Melanoma cells are capable to adhere to lumican, resulting in a remodeling of their actin cytoskeleton and preventing their migration. In parallel, an inhibition of the phosphorylation of focal adhesion kinase (FAK) was observed. In addition, we identified a sequence of 17 amino acids (aa) within the lumican core protein, named lumcorin, which was able to reproduce antimigratory effect of lumican in vitro (Zeltz et al., 2009). The aim of the present study was to characterize the antitumour mechanism of action of lumcorin.

Lumcorin significantly decreased the growth in soft agar of colonies of two melanoma cell lines - B16F1 cells (mice melanoma cell line) and SkMel-28 (human melanoma cell line) in comparison to control. Addition of 100µM lumcorin to serum free medium significantly inhibited B16F1 and SK-MEL28 cell migration. To characterize the mechanisms involved in the inhibition of cell migration by lumcorin, the status of the phosphorylation/dephosphorylation of proteins was examined. Lumcorin inhibited FAK, ERK1/2 and GSK-3α/β phosphorylation in B16F1 cells. Since cancer cells have been shown to migrate and to invade by mechanisms that involve matrix metalloproteinases (MMPs), the expression and activity of MMPs in B16F1 cells were analyzed. The presence of lumcorin induced an accumulation of an intermediate form of MMP-14 (~59kDa), and inhibited MMP-14 activity. Altogether, these results suggest that lumcorin inhibits melanoma cell migration by involvement of two simultaneous mechanisms: inhibition of phosphorylation of specific proteins and decrease of MMP14 activity.

36

Molecular bases for the development of new FAK inhibitors

Auteurs : Philippe Rondé, Thérèse Deramautd, Denis Dujardin, Fanny Noulet, Sophie Martin, Romain Vauchelles, Kenneth Takeda

Université Louis Pasteur ; Faculté de Pharmacie ; Illkirch

Email : philippe.ronde@unistra.fr

Résumé

Introduction: Focal adhesion kinase (FAK) plays an important role in signal transduction pathways initiated at sites of integrin-mediated cell adhesion to the extracellular matrix. FAK is involved in many aspects of the metastatic process including adhesion, migration and invasion. Thus, FAK is now regarded as a new target for the development of anti-cancer drugs. Recently, several small molecule inhibitors have been developed by pharmaceutical companies which target FAK catalytic activity. The current study was aimed at addressing whether inhibiting FAK targeting to focal adhesion represents an efficient alternative strategy to inhibit FAK downstream pathways.

Results: Although classical inhibitors of the kinase domain of FAK have been proved to be effective in animal models, inhibiting the scaffolding function of FAK, which allows FAK to interact with various binding partners, could alternatively be a powerful strategy. As many functions of FAK relate to the efficient localization of FAK at focal adhesions, site directed mutagenesis was used to disrupt the two paxillin binding sites of the Focal Adhesion Targeting (FAT) domain of FAK to address this issue. We found that mutations of Ile936 and Ile998 located into the two paxillin binding sites completely abolished both FAK-paxillin interaction and targeting of FAK to focal adhesion. This led to reduced phosphorylation of FAK at specific tyrosine sites and FAK downstream signaling molecules including paxillin and p130cas which in turn, altered focal adhesion dynamics and inhibited cell adhesion, migration and invasion processes.

Discussion: We conclude that targeting FAK-paxillin interactions is an efficient strategy to reduce FAK signaling and thus may represent a target for the development of new FAK inhibitors.

37

Role of tenascin-C in tumor angiogenesis

Auteurs : Tristan Rupp, Benoit Langlois, Falk Saupé, Thomas HusseNET, Anja Heinke, Ruslan Huschluk, Valentin Djonov, Gerhard Christofori, Michael van der Heyden and Gertraud Orend

InsERM U682 ; STRASBOURG

Email : t.rupp@unistra.fr

Résumé

The extracellular matrix (ECM) is a major component of the tissue microenvironment critical in tissue homeostasis and disease. Tenascin-C (TNC) is an ECM glycoprotein which plays a key role in cancer progression by promoting tumor growth and metastasis. Previous work from the laboratory has shown that in the Rip1-Tag2 (RT2) transgenic spontaneous insulinoma mouse model, tumor vessel density was correlated to TNC expression level. Moreover, TNC promoted the angiogenic switch and

Résumés des posters

tumor vasculature was largely aberrant upon overexpression of TNC. The aim of this work was to determine how TNC affects tumor angiogenesis by using *in vitro* & *ex vivo* tools. *In vitro*, we developed a novel pseudo 3D cell culture model by using cell derived matrices from mouse embryonic fibroblast (MEF) that do express or lack TNC. TNC-containing substratum considerably reduced human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) proliferation. In addition, purified recombinant TNC decreased the migration of HUVEC in a wound healing setting. In a matrigel tubulogenesis assay soluble TNC interfered with HUVEC tube formation which might be explained by the anti-adhesive properties of TNC. Finally in an *ex vivo* aortic ring sprouting assay with aorta from wildtype or TNCKO mice, it was observed that TNC reduced the sprouting of endothelial cells. In RT2 model, TNC overexpression promotes tumor angiogenesis resulting in an aberrant vasculature whereas the lack of TNC reduces tumor angiogenesis. Our *in vitro* and *ex vivo* assays with HUVEC and aorta in a non-tumorigenic setting suggest that TNC does not support endothelial cell proliferation, migration or sprouting angiogenesis. We propose that TNC presumably promotes tumor angiogenesis by indirect mechanisms that are not linked to direct signaling from TNC to endothelial cells. This mechanism could rely on signals provided by paracrine factors or cell-cell contact of endothelial cells with tumor and/or tumor associated stromal cells.

33

Impact du vieillissement du collagène de type I sur la prolifération et la chimiosensibilité des cellules tumorales HT-1080

Auteurs : Charles SABY, Hassan EL BTAOURI, Laurence VAN GULICK, Marie GUILBERT, Pierre JEANNESSON, Hamid MORJANI.

Université de Reims - Champagne-Ardenne
Unité MéDIAN - CNRS UMR 6142 - Reims

Email : saby.charles@gmail.com

Résumé

Des données récentes tendent à montrer que le microenvironnement tumoral est capable de moduler la réponse des cellules tumorales à la chimiothérapie. Nous nous sommes intéressés à un des éléments de ce microenvironnement, le collagène de type I, et plus particulièrement aux effets du vieillissement (glycation) de celui-ci, sur la prolifération et la réponse des cellules HT-1080 à la chimiothérapie. Nous avons dans un premier temps caractérisé les collagènes de type I extraits de tendons de queue de rats de différents âges (10 jours, 8 semaines et 96 semaines). Nous avons montré en particulier que le degré de glycation du collagène de type I était augmenté en fonction l'âge. Nous avons par la suite étudié l'effet des différents collagènes de type I sur la prolifération des cellules HT-1080. La glycation du collagène de type I augmente de manière importante la prolifération des cellules qui ont été cultivées en 3D dans une matrice de collagène de type I, via l'activation de la voie ERK1/2. Nous avons analysé par la suite les effets de la glycation du collagène de type I sur la sensibilité des cellules HT-1080 à la doxorubicine dans un modèle de culture en coating 2D. Nous avons ainsi montré que le collagène de type I était capable de protéger les cellules HT-1080 contre la cytotoxicité de la doxorubicine et que cet effet est d'autant plus important que le degré de glycation du collagène de type I est élevé. Cet effet est

accompagné d'une augmentation de l'activation de la sous unité p44 de la voie ERK(1). L'analyse des marqueurs apoptotiques montre aussi clairement que le collagène de type I est capable de protéger les cellules HT-1080 contre l'apoptose induite par la doxorubicine. Ces données suggèrent ainsi un rôle du vieillissement et en particulier de la glycation du collagène de type I dans la prolifération et la résistance à l'apoptose induite par la chimiothérapie dans les cellules tumorales.

34

Impact of phospholipids in colon cancer cell response to chemotherapeutic drugs

Auteurs : Scagliarini A^{1,2}, Limagne E^{1,2}, Aires V^{1,2}, Cotte A^{1,2}, Macalou S^{1,2}, Athias A^{1,3}, Gambert P^{1,3}, Hillon P^{1,4}, Ghiringhelli F^{1,2} and Delmas D^{1,2}.

1- University of Burgundy; 2- INSERM U866 - Lipids, Nutrition, Cancers; "Chemotherapy, Lipid Metabolism and Antitumoral Immune Response" Team, Dijon; 3- SFR Santé-STIC, Lipidomic Platform; 4- INSERM U866 - Lipids, Nutrition, Cancers; "Epidemiology and Clinical Research in Digestive Oncology" Team, Dijon

Email : alescaglia@gmail.com

Résumé

Despite recent advances in anti-cancer therapies, colorectal cancer remains one of the leading causes of cancer-related death in Western countries. Indeed, the efficacy of current treatments of colorectal cancer is limited by the establishment of a strong resistance of cancer cells against the cytotoxic drugs and by metastatic invasion. Recently, it has been proposed a role of lipid metabolism dysfunction on cell resistance. However, little is known about this phenomenon. The aim of our work was to investigate the molecular mechanisms linking the composition of tumor cell membrane on the response of the cells to the chemotherapeutic drugs.

We first determined the IC50 of the following anti-cancer drugs: 5-fluorouracil (5-FU), 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) and oxaliplatin (Oxa) for different human colon cancer cell lines (SW480, SW620, HCT116 and HT29). Using a viability assay we reported that the SW480 and HT29 are more resistant than HCT116 and SW620 for all the 3 drugs tested. Based on these results, the SW620 sensitive and the HT29 resistant cell lines were chosen as model for further studies. In the second part of the work, we demonstrated that the stimulation of the cells with the 3 drugs leads to an apoptotic cell death in the SW620 cell line and, to a less extent, in HT29 cell line. To better understand the mechanism responsible for HT29 resistance, we compared the lipid membrane composition of the 2 cell lines. We reported that the levels of phospholipids (PS, PE, PC, LPC, LPE and LPS) as well as the one of cholesterol and sphingomyelin are higher in HT29 than in SW620 cell lines. Interestingly, the incorporation of exogenous lipids (i.e. PC) in the membrane of SW620 cells increases their resistance to 5-FU.

Altogether these findings suggest a potential role of lipids in the anti-cancer drugs response of colon cancer cells to emerge a resistance to classical chemotherapies.

Résumés des posters

40

Activation of Wnt signalling through repression of Dickkopf-1 promotes tumor angiogenesis by tenascin-C

Auteurs : Anja Schwenzer, Falk Saupe, Isabelle Gasser, Olivier Lefebvre, Marija Marko, Thomas Husseinet, Martial Kammerer, Gerhard Christofori and Gertraud Orend.

Inserm U682 ; STRASBOURG

Email : heinke@unistra.fr

Résumé

The extracellular matrix molecule tenascin-C (TNC) is a major component of the cancer specific matrix and high TNC expression is linked to bad prognosis in several cancers but the underlying molecular mechanisms are poorly understood. To delineate TNC's functions in cancer, we established the first model in which high expression of TNC in cancer, was recapitulated in a stochastic model with an intact immune system through transgene expression in RipTag2 (RT2) mice and compared sporadic neuroendocrine tumor formation in abundance or absence of TNC. These studies provide a comprehensive view on the roles of TNC in tumor progression and revealed that TNC enhances survival, proliferation, carcinoma formation, angiogenesis and lung micrometastasis. Our results implicate canonical Wnt signalling as underlying mechanism since we identified an inverse correlation between TNC and, DKK1 expression and induction of Wnt signaling, in RT2 tumors and in cultured cells as demonstrated by a TOP-Flash assay and Wnt target gene expression. We demonstrate that TNC activates Wnt signalling through repression of DKK1 by promoter inhibition and, that activation of Wnt signalling by TNC promotes angiogenesis in a paracrine and autocrine manner where DKK1 levels are critical. Thus targeting TNC and/or downstream regulators such as DKK1 may represent a strategy to counteract TNC promoting tumor angiogenesis and progression.

41

Cdx2 homeoprotein inhibits non-homologous end joining in colon cancer but not in leukemia cells

Auteurs : Christine Soret, Benjamin Renouf, Claire Domon-Dell, Thoueiba Saandi, Jean-Noel Freund.

Inserm U682 ; STRASBOURG

Email : christine.soret@etu.unistra.fr

Résumé

Chez l'adulte sain, l'expression du facteur de transcription à homéodomaine Cdx2, homologue de Caudal chez la Drosophile, est restreinte à l'épithélium intestinal, où il participe au maintien de l'homéostasie intestinale. Nos travaux antérieurs ont montré que Cdx2 s'oppose à la progression tumorale et au développement de métastases. Chez les souris hétérozygotes Cdx2^{+/-}, la réduction de l'expression de Cdx2 réduit l'apoptose provoquée par l'irradiation aux rayons γ . Cdx2 exerce donc une fonction de suppresseur de tumeur dans l'épithélium du côlon. Plus récemment, une expression ectopique anormale de Cdx2 a été mise en évidence dans plus de 80% des leucémies aiguës, tous types confondus. L'expression forcée de Cdx2 dans les cellules souches de la moelle osseuse stimule la prolifération et induit l'émergence de leucémies aiguës chez les souris greffées. Cdx2 exerce donc une fonction oncogénique dans le lignage

hématopoïétique.

Pour expliquer les fonctions opposées de Cdx2 dans l'épithélium intestinal et le lignage hématopoïétique, nous avons émis l'hypothèse que l'effet de Cdx2 pourrait dépendre du contexte cellulaire, c'est-à-dire que la protéine Cdx2 pourrait interagir avec des partenaires différents selon le type cellulaire, résultant ainsi en des fonctions opposées.

Nous avons identifié par TAP-Tag (Tandem Affinity Purification) et spectrométrie de masse, les protéines Ku70/80 comme des partenaires de Cdx2, et ce, uniquement dans les lignées coliques (SW480 et HCT116) mais pas dans les lignées leucémiques (Nalm6 et K562) bien que celles-ci expriment également ces protéines. Les protéines Ku70 et Ku80 jouent un rôle essentiel dans la réparation des cassures d'ADN double brins (DSBs) par le mécanisme de NHEJ (Non Homologous End Joining).

Après avoir confirmé et cartographié l'interaction dans les cellules cancéreuses coliques par Co-IP et PLA (Proximity Ligation Assay), nous avons étudié la fonctionnalité de l'interaction entre Cdx2 et les protéines Ku. Les protéines Ku ne modifient pas l'activité transcriptionnelle de Cdx2. En revanche, Cdx2 interfère avec les mécanismes de réparation de l'ADN. En effet, la surexpression de Cdx2 dans des lignées cancéreuses coliques réduit in vitro et in vivo l'activité de réparation des DSBs et inhibe la survie cellulaire suite à un traitement à l'étoposide, un inhibiteur des topoisomérases induisant les DSBs.

Le rôle inhibiteur de Cdx2 sur la réparation de l'ADN et la survie cellulaire, spécifiquement dans les cellules intestinales, au travers de l'interaction avec les protéines Ku, est un élément de compréhension de sa fonction suppresseur de tumeur dans le côlon. L'absence d'interaction de Cdx2 avec les protéines Ku dans le lignage hématopoïétique souligne la spécificité des fonctions exercées par Cdx2 en fonction de l'origine tissulaire des lignées cellulaires.

42

Cdx2 homeoprotein inhibits non-homologous end joining in colon cancer but not in leukemia cells

Auteurs : Caroline Spenlé, Olivier Lefebvre, Joël Lacroute, Agnès Méchine-Neuville, Frédéric Barreau, Hervé M. Blottière, Bernard Duclos, Christiane Arnold, Donald Gullberg, Michele Kedinger, Lydia Sorokin, Gertraud Orend, Patricia Simon-Assmann

Inserm U682 ; STRASBOURG

Email : caroline.spenle@inserm.fr

Résumé

Background & Aims: Inflammatory bowel disease (IBD) increases the risk of colon cancer. Laminins (LM), basement membrane molecules and mediators of epithelial-stromal communication, are crucial in intestinal tissue homeostasis. However, little is known about the pathophysiological role of LM in IBD.

Methods: We analyzed surgical colon samples of IBD patients and of mice overexpressing LMa1 and LMa5 specifically in the intestine generated in our laboratory. Colitis and colitis-associated cancer in these LM transgenic mice were induced by DSS or AOM/DSS treatment. Human and mouse colon specimens were analyzed for expression of LM and LM receptors, cellular identity and markers of inflammation. A potential mechanistic link between p53 and LMa1 was studied by transfection experiments and CHIP analysis.

Résumés des posters

Results: We showed increased LMa1 and LMa5 expression, especially around atypical glands that were only present in inflamed areas of IBD colon specimens and that exhibited nuclear p53 and β -catenin expression. We determined that p53 is a transcriptional activator of LMa1. High LMa1 and LMa5 expression protected mice against DSS induced inflammation. Yet in combination with the carcinogen AOM, LMa1 overexpression promotes tumorigenesis.

Conclusion: Basement membrane LMa1 and LMa5 protect against inflammation, but in a genetically deregulated context, promote tumorigenesis.

Towards the elucidation of molecular and cellular mechanisms implicated in Tenascin-C dependent aggressiveness in a murine model of breast cancer

Auteurs : Velázquez Quesada Inés, Hussenet Thomas, Van der Hyden Michaël, Orend Gertraud

Inserm U682 ; STRASBOURG

Email : ines@unistra.fr

Résumé

The microenvironment, which comprise the extracellular matrix (ECM), plays instrumental roles during tumor formation and progression. Tenascin-C (TNC) is a major ECM component highly expressed in breast cancer, correlating with bad prognosis, tamoxifen resistance and lung metastasis formation. Our goal is to comprehensively understand the several contributions of TNC during breast cancer establishment and progression to metastatic disease using oncogene-induced murine models of breast cancer. Specifically, we could show that the loss of TNC dramatically impacts tumor initiation, progression and metastasis formation in a model driven by oncogenic ERBB2. We are currently dissecting the molecular and cellular mechanisms implicated in TNC-dependent breast cancer aggressiveness. This work will allow to identify novel targets of potential translational relevance and attempt to bring the first pre-clinical evidences thereof using novel cellular models we have recently established and that can be implanted in vivo in fully immune-competent murine models.

Immunité et Cancer

Influence de différentes IL-17 sur la présence d'IL-6 et IL-8 dans l'environnement tumoral des cancers du sein.

Auteurs : Jérôme Giustiniani, Christian Garbar, Corinne Garbar, Sarah Mombelli, Armand Bensussan, Hervé Curé

Institut Jean Godinot, Reims

Email : jerome.giustiniani@reims.unicancer.fr

Résumé

Contexte: L'IL-17A est une des cytokines de la famille IL-17 qui comprend cinq autres membres (IL-17B, C, D, E, F). L'IL-17A et F, produits par les lymphocytes TH17, ont un rôle important dans l'auto-immunité et l'inflammation. En cancérologie, les implications de l'IL-17A dans la progression tumorale et l'invasion sont l'objet de récentes études, en particulier dans les cancers du sein. Un des mécanismes d'action est l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-tumorales comme l'IL-6 ou l'IL-8 (Chen Y, et al. Mol Vis. 2011) produites par les cellules cancéreuses ou du micro environnement représenté par les fibroblastes. En effet ces interleukines favorisent la prolifération, la survie et également l'invasion tumorale (Wang L, et al. J Exp Med 2009). Des travaux récents ont également montré que l'IL-17B et l'IL-17E sont sécrétées par l'environnement tumoral (Furuta S, et al. Sci Transl Med. 2011). Ces cytokines pourraient contrôler elles aussi, seules ou en association avec l'IL-17A, la sécrétion de cytokines pro-oncogéniques.

Méthodes : Cultures de lignées de cancer de sein, développement de nouvelles lignées tumorales issues de patientes de l'Institut Jean Godinot et cultures primaires de fibroblastes associés aux tumeurs. Dosage de l'IL-17A, IL-6 et IL-8 par ELISA.

Résultats : la présence d'IL-6 et d'IL-8, a été testée par ELISA dans des surnageants de culture de lignées tumorales « académiques » ou établies dans notre laboratoire et de cultures primaires de fibroblastes extraits d'échantillon de tumeurs. Ces cellules ont été cultivées en présence des différentes cytokines seules ou associées entre elles. Les résultats obtenus confirment que l'IL-17A, qui n'est pas produite par les cellules tumorales ni les fibroblastes, augmente la sécrétion d'IL-6 et d'IL-8 dans la plupart des lignées testées. Dans une moindre mesure, l'IL-17B favorise uniquement la sécrétion d'IL-6 par les cellules tumorales alors que l'IL-17E n'a aucun effet. L'association IL17-A+B ou IL-17A+E permet d'augmenter la sécrétion d'IL-8 dans les lignées invasives. Ces premiers résultats semblent indiquer que les membres de la famille IL-17 pourraient représenter de nouvelles cibles dans le traitement des cancers du sein.

Résumés des posters

45

Dacarbazine treatment enhances TERT DNA vaccine efficacy

Auteurs : Yann GODET et Olivier ADOTEVI

CHU Besançon, Oncologie Médicale, Hôpital Jean Minjoz, Besançon; Inserm UMR 1098-Interaction Hôte-Greffon-Tumeur et Ingénierie Cellulaire et Génique

Email : yann.godet@univ-fcomte.fr

Résumé

Purpose/Objective

Given its widespread expression in cancers, telomerase reverse transcriptase (TERT) is an attractive target for cancer vaccine. Recently it has been shown that chemotherapy can kill cancer cells by causing them to elicit an immune response or alternatively, by interfering with host immunity to promote immune attack. In this study we evaluated TERT-based DNA vaccine combined to immunomodulating chemotherapy.

Materials and Methods

A mutated TERT DNA vaccine encoding a non-functional telomerase was used in HLA-A2/DR1 transgenic mice bearing B16-HLA-A2 melanoma. Vaccine was combined to Dacarbazine (DTIC), a reference chemotherapy used in advanced melanoma.

Results

TERT DNA vaccine induces T cell responses against multiple TERT-derived CD4 and CD8 epitopes in vivo. These responses are strongly enhanced by the association of DTIC to the vaccine and effectively eradicate B16-HLA-A2 tumor growth in mice. An increased level of activated immune cells (dendritic cells, NK cells?) was found in mice treated by DTIC. Furthermore, mice treated by vaccine plus DTIC exhibit high frequency of functional tumor-infiltrative lymphocytes (TILs).

Conclusions

In this study, we showed that DTIC chemotherapy combined with TERT-based vaccine significantly increases TERT-specific T cell responses and provides efficient tumor protection in mice. Altogether these results underline the interest of combining TERT-based DNA vaccine to immunostimulating chemotherapies.

46

Use of Telomerase-derived Universal Cancer Peptides for dynamic monitoring of CD4 T cell responses and cancer vaccines improvement

Auteurs : Yann GODET et Olivier ADOTEVI

CHU Besançon, Oncologie Médicale, Hôpital Jean Minjoz, Besançon; Inserm UMR 1098-Interaction Hôte-Greffon-Tumeur et Ingénierie Cellulaire et Génique

Email : yann.godet@univ-fcomte.fr

Résumé

Purpose/Objective

The stimulation of CD4+ T helper cell responses has gained considerable interest for cancer immunotherapy. We evaluate the antitumor potential of CD4 T cells specific of novel telomerase-derived peptides referred as universal cancer peptide (UCP) that bind to most commonly found HLA-DR alleles.

Materials and Methods

We prospectively studied a cohort of 84 advanced NSCLC patients for the presence of naturally occurring

UCP-specific CD4 T cells prior chemotherapy (CT). A relevant preclinical HLA-A2/DR1 transgenic mouse model was used to evaluate the potential of UCP-based cancer vaccine.

Results

Significant frequency (38%) of naturally occurring UCP-specific CD4 T-cell responses were detected before CT in advanced NSCLC but not in healthy volunteers. UCP-specific CD4 T-cell clones generated from cancer patients exhibited high avidity and are Th1 polarized. Interestingly, the presence of UCP-specific T cell response was shown to significantly increase overall survival (OS) of patients responding to CT (Median OS: 53 vs. 40 weeks, $P < 0.034$). By using a HLA-A2/DR1 transgenic mouse model, we showed that UCP-specific CD4+ T cells induced after vaccination fulfilled helper features necessary to generate potent tumor-specific CTL responses. Furthermore the use of UCPs in therapeutic vaccination breaks self tolerance against telomerase and eradicates established mouse melanoma by promoting massive CD8+ T cells recruitment at the tumor site.

Conclusions

Together with the presence of natural UCP-specific T cell responses in many other cancers, these results support that the stimulation of UCP-specific CD4+ helper T cells is a powerful method to improve cancer vaccines efficiency and provides a new tool for comprehensive monitoring of antitumor responses in cancer patients.

47

Immunosuppressive function of tumor-infiltrating dendritic cells mediated by ectonucleotidase CD39

Auteurs : Malika Trad^{1,2}, Nona Janikashvili^{1,2}, Jennifer Fraszczak^{1,2}, Sylvain Perruche², Francis Bonnefoy², Maxime Samson^{1,2}, Nicolas Larmonier^{3*} and Bernard Bonnotte^{1,2*}

*Equal contribution

¹CR INSERM 1098, Besançon, France. ²University of Burgundy, Dijon, France; ³Department of Pediatrics, Steele Children's Research Center, University of Arizona, Tucson, USA.

Email : malika.trad@gmail.com

Résumé

Solid tumors are heterogeneous tissues infiltrated by immune cells including dendritic cells (DC). However, DC in tumor environment are phenotypically and functionally impaired and significantly contribute to cancer progression. We report here on a new mechanism accounting for Tumor-infiltrating DC (TIDC) suppressive function in mouse breast and lung cancer models. Isolated TIDC, based on the expression of the marker CD11c, exhibit a mature phenotype, but produce low amount of the pro-inflammatory cytokine IL-12, and suppress the proliferation and activation of T lymphocytes in vitro triggered by TCR/CD28 signaling. The mechanism underlying T cell suppression by TIDC is independent of nitric oxide, indoleamine 2,3 dioxygenase and arginase but required the presence of the ectoenzyme CD39. By the degradation of ATP, TIDC are responsible for the generation of a potent anti-inflammatory molecule, the adenosine. This immune-regulatory mechanism may further be taken into consideration for therapeutic triggering/inactivation of suppressive TIDC in cancer.

Autres thématiques

48

Functionalization of N-Heterocyclic Carbene Complexes of Pd(II) and Pt(II) by Azide-Alkyne Cycloaddition for Biomedical Applications

Auteurs : E. Chardon ^{a,b}, G. Dahm ^a, G. L. Puleo ^a, G. Guichard ^b, S. Bellemin-Laponnaz ^a.

a Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Département des Matériaux Organiques, UMR 7504, Strasbourg, France.

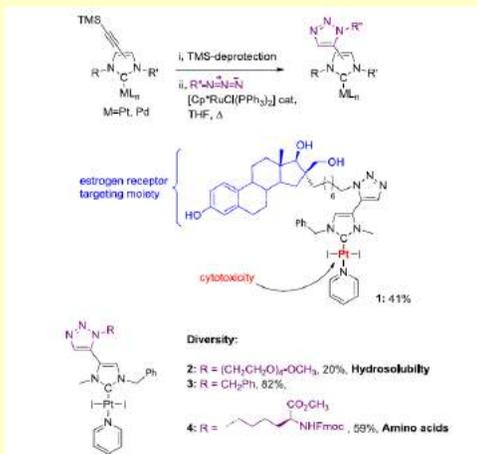
b Institut Européen de Chimie et Biologie, Laboratoire de Chimie et Biologie des Membranes et des Nanoobjets, UMR 5248, Bordeaux, France.

Email : dahm@ipcms.u-strasbg.fr

Résumé

Functionalization of N-Heterocyclic Carbene Complexes of Pd(II) and Pt(II) by Azide-Alkyne Cycloaddition for Biomedical Applications

We performed the functionalization of Pd(II) and Pt(II) NHC complexes with different biologically interesting moieties using ruthenium-catalyzed click chemistry. The cytotoxic assays carried out on two cancer cell lines showed that on the one hand, the alkyne-substituted platinum complexes are more active than palladium based ones and on the second hand, the majority exhibits higher cytotoxicities than the benchmark cisplatin. These promising results encourage us to investigate now the targeting properties of the estrogen derivative 1.



Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5864.

Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; Easy Derivatization of Group 10 N-heterocyclic Carbene Complexes and In Vitro Evaluation of an Anticancer Oestradiol-Conjugate *ChemPlusChem* **2012**, in press.

49

Development of a therapeutic peptide targeting the transmembrane domain of Plexin A1

Auteurs : Jacob L, Baumlin N, Roussel G, Crémel G, Bagnard D.

Inserm U682, "From Tissue Homeostasis to Cancer and Inflammation". Strasbourg

Email : laurent.jacob@etu.unistra.fr

Résumé

Plexin-A1 (PlexA1) is the major signaling co-receptor of Neuropilin-1 (NRP1). Considering the increasing importance of NRP1 in the process of tumor growth and dissemination, we are developing novel peptidic inhibitors blocking Plexin-A1 signal transduction in order to inhibit NRP1-associated functions. Our strategy is based on the use of a peptide mimicking the transmembrane domain of Plexin-A1 (pTM-PlexA1). As previously described with such transmembrane peptide targeting NRP1 (Roth et al., 2008, *Mol Biol Cell*), pTM-PlexA1 disturbs dimerization and signaling leading to significant inhibition of tumor growth. Our results showed that pTM-PlexA1 inhibits tumor cell proliferation (MTT Assay), VEGF-induced tumor cell migration (micro tumors grown in 3D matrix) and also significantly reduced the growth of subcutaneous tumors in vivo (human glioma cell line U373MG). Strikingly, the histological characterization of subcutaneous tumors revealed that Plexin-A1 is expressed on tumor-associated blood vessels thereby suggesting a role in angiogenesis. This expression is also found on endothelial cells (HUVEC and HMEC). Consistently, we found that adding pTM-PlexA1 strongly reduced tube-like structures formation of HUVEC in a Matrigel assay. Hence, in line with our previous NRP1 targeting peptide, blocking the transmembrane domain of Plexin-A1 using a transmembrane peptide appears as a valid strategy opening a novel avenue for the development of a new class of membrane receptor inhibitors with clear therapeutic potential.

50

Evaluation d'inhibiteurs de l'Amino-peptidase N/CD13 : de l'étude de leur efficacité à la compréhension du mécanisme d'action

Auteurs : Aurélie Marin(1), Sarah ALAVI(1), Dominique GUENOT (2), Céline TARNUS (1) et Philippe HENON(3)

(1)EA 4566, UHA-ENSCMu, Mulhouse ; (2)EA 4438, Université de Strasbourg ; (3)IRHT, Hôpital du Hasenrein, Mulhouse

Email : aurelie.marin@uha.fr

Résumé

L'Amino-peptidase-N (APN ou CD13) est une ectoenzyme homodimérique de nature glycoprotéique appartenant à la classe des métallo-amino-peptidases à un zinc [1]. Elle est surexprimée à la surface de certaines cellules endothéliales et certaines cellules tumorales. Cette expression semble corrélée avec l'agressivité des tumeurs et est un mauvais pronostic pour le malade. Il existe en effet une relation étroite entre l'élévation de l'expression du CD13, une activité enzymatique accrue et le pouvoir invasif de nombreux types de cellules tumorales.

A ce jour, l'implication du CD13 dans la progression tumorale n'a pu être clairement établie que grâce à

Résumés des posters

l'utilisation de plusieurs technologies permettant de supprimer l'activité catalytique du CD13 ou d'empêcher son expression à la surface des cellules [2]. Les travaux de Rangel et al. ont démontré que la néo-vascularisation est profondément inhibée chez des souris knock-out n'exprimant plus la protéine CD13[3]. L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact de molécules inhibitrices du CD13 conçues récemment par notre équipe tant au niveau cellulaire que moléculaire[4]. Ces inhibiteurs puissants et sélectifs du CD13 ont été évalués in vitro sur les cellules endothéliales et sur une lignée tumorale colique humaine. A des concentrations d'inhibiteurs sub-micromolaires et « non cytotoxiques », une inhibition de la morphogénèse endothéliale et de la migration induite par le VEGF est observable. In vivo, le traitement d'une tumeur colique humaine sur souris Nude avec la combinaison inhibiteur de CD13/rapamycine entraîne un arrêt de la croissance pendant la durée du traitement et sans reprise significative de la pousse deux semaines après l'arrêt du traitement. Ces données suggèrent que l'inhibition de l'activité du CD13 amplifie l'effet anti-angiogénique de la rapamycine pour bloquer la croissance tumorale.

51

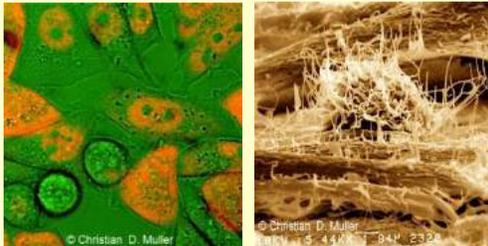
Modulation of inflammation and apoptosis by marine natural products

Auteurs : Christian D. Muller, Jean Peluso, Léa Saab, Geneviève Ubeaud-Séquier

Université de Strasbourg ; UMR 7200 ; faculté de Pharmacie ; Illkirch

Email : cdmuller@unistra.fr

Résumé



Cellules cancéreuses en fluo et macrophages en MEB

The European founded FP7-MAREX project (20011-14) is a joint effort of 19 academic, research institute, and industrial partners from 13 countries. Through close co-operation between industrial and academic partners, MAREX is collecting, isolating and classifying marine organisms, such as micro- and macroalgae, cyanobacteria, sea anemones, tunicates and fish from the Atlantic, Pacific and Indian Oceans as well as from the Mediterranean, Baltic and Arabian Seas. Extracts and purified compounds of these organisms are being studied for several therapeutically and industrially significant biological activities, specially by our group for anticancer anti-inflammatory activities by applying micro-capillary human cell based high content screening tools [1]. New promising extracts subjected to chromatographic separation and showing bioactivities were found. New tools for a predictive model of idiosyncratic hepatotoxicity in which extracts are administered to human HepG2 cell line within an

inflammatory context have been developed as hepatotoxicity commonly results from drug-induced hypersensitivity.

Finally, MAREX is expected to offer novel marine-based lead compounds for European industries and strengthen their product portfolios related to pharmaceutical, nutraceutical, cosmetic, agrochemical, food processing, material and biosensor applications. [1] Peluso J & Muller CD (2010) Advances in flow cytometry for drug screening (Review) Expert Opin. Drug Discov. 5(9) 1-7.

52

Study of inflammatory impact on the idiosyncratic hepatotoxicity of anti-cancer drugs by micro-volume flow cytometry

Auteurs : Lea Saab, Jean Peluso, Christian Muller and Geneviève Ubeaud-Séquier

Université de Strasbourg ; UMR 7200 ; faculté de Pharmacie ; Illkirch

Email : ubeaud@unistra.fr

Résumé

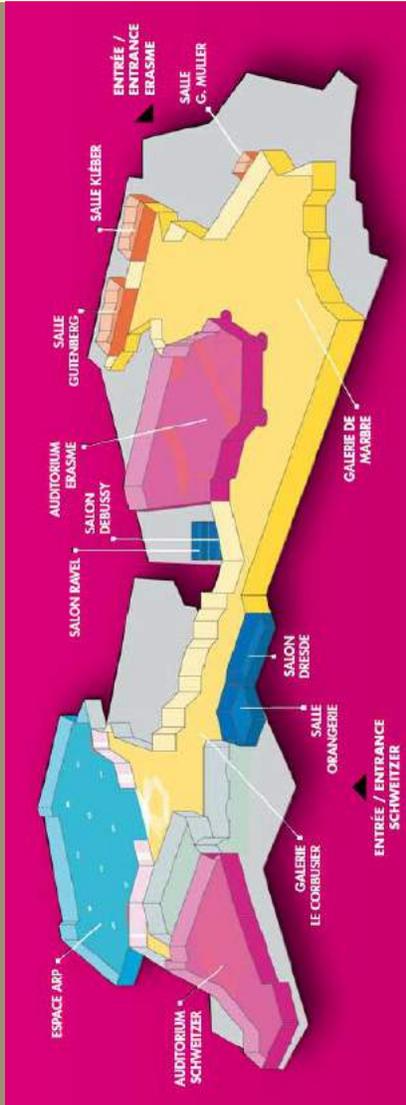
Hepatotoxicity is a probable complication of most prescribed drugs, presumably due to the central role of the liver in drug metabolism. In a few cases the adverse drug liver reactions (ADLR) are predictable and dose dependent, however for most drugs liver injury is idiosyncratic. Idiosyncratic (I) drug toxicity refers to toxic reactions that occur in a small subset of patients without being predictable during preclinical or early phases of clinical trials. One hypothesis for the pathogenesis of hepatic IDRs is that, in certain individuals, underlying inflammation results in sensitization of the liver, such that injury occurs from an agent that typically would not cause hepatotoxicity at a therapeutic dose. To test this hypothesis, we co-treated HepG2 cells with an inflammatory mix containing LPS and TNF- α along with several anti-cancer drugs. The LPS and TNF- α induced inflammatory reaction was evaluated by dosing IL-8 secretion levels using an ELISA assay. Drug-induced hepatotoxicity was analyzed by flow cytometry after investigating hepatocellular death using a fluorescent apoptosis assay distinguishing live, apoptotic, late apoptotic and necrotic cells. Our results showed on one hand that treating cells with LPS and TNF- α induced a potent increase in IL-8 secretion confirming the activation of inflammatory signaling pathways. On the other hand the presence of an inflammatory reaction during drug administration potentiated hepatocellular death for several anti-cancer drugs (ie etoposide, 5-FU, gemcitabine, erlotinib, fludarabine...) confirming that inflammation might have an exacerbating effect on drug toxicity. However the exact role of inflammatory stress in human idiosyncratic ADLR remains unknown. The mounting evidence that inflammation can be closely correlated with idiosyncratic liver injury provide strong basis for the development of more effective preclinical tests that may reduce development of drug candidates with potential idiosyncratic hepatotoxicity.

Plan du Forum

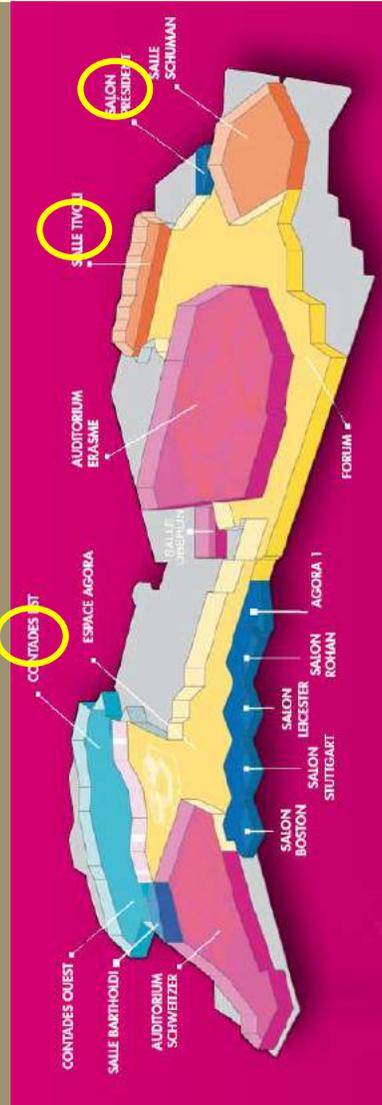
Le **6^{ème} Forum du CGE** se déroule au 1^{er} étage du Palais des Congrès.

- **Conférences** : salle TIVOLI,
- **Posters/pauses café/cocktails déjeunatoires** : hall TIVOLI/PRESIDENT,
- **Dîner de gala** : Salle CONTADES EST.

Rez-de-chaussée du Palais des Congrès



1^{er} étage du Palais des Congrès



Contacts : Rachel GROUBET – Tél.: +33 (0)6 80 26 53 56



Formation
Recherche Translationnelle en
Cancérologie
(RTC)

Inscriptions ouvertes
pour l'année 2013

Sessions
18 au 22 Mars 2013
et
10 au 14 Juin 2013

www.immunocancerologie.fr

Retrouvez Jean-François Jeannin au 6^{ème} Forum,
mardi 13 novembre

session Réseaux et Formations dans le Grand-Est





Préserver la Santé et la Vie

Notre engagement, c'est d'accompagner chaque étape de la vie en transformant les derniers progrès scientifiques et technologiques en solutions nouvelles au service de la santé.

C'est le sens de notre signature « Une Promesse pour la Vie » : toujours travailler avec passion et rigueur pour une meilleure prise en charge des patients dans le monde entier.



* Une Promesse pour la Vie.

Anesthésie
Autosurveillance du diabète
Biologie moléculaire

Cardiovasculaire
Diagnostic biologique
Immunologie

Oncologie
Pédiatrie
Système nerveux central

Vaccins
Virologie
Vision

Abbott France
10 rue d'Arcueil – BP 90233 – 94528 Rungis Cedex
Tél. : 01 45 60 25 00 – Fax : 01 45 60 04 98 – www.abbott.fr

 **Abbott**
A Promise for Life®

Nos partenaires

