

9^{ème} Forum

12 et 13
Novembre 2015

Palais des Congrès
Strasbourg



Le Canceropôle du Grand-Est (CGE, 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**.

L'objectif est de mobiliser et de 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 (ou recherche de transfert) doit permettre un flux bidirectionnel des connaissances de la recherche cognitive vers son application au patient et des observations faites chez le malade vers la recherche cognitive. Elle implique donc une étroite coopération entre chercheurs et cliniciens" (source INCa). Cette dynamique repose sur l'engagement de tous et la mobilisation des acteurs : référents régionaux, membres du comité des cliniciens, porteurs de projets émergents, de nouvelles plates-formes comme en métabolomique, pharmacocinétique, partage d'images et données et développements en amont et aval.

L'engagement de nos cinq régions soutenant notre démarche est central et reconnu au niveau national. De même, nous sommes tous engagés à promouvoir et soutenir nos équipes ouvertes à des collaborations inter-régionales, nationales et trans-frontalières.

Le Forum, rendez-vous scientifique annuel du CGE, permet aux acteurs du Grand-Est, qu'ils soient biologistes, cliniciens, épidémiologistes, représentants des SHS ou responsables de plates-formes technologiques et hospitalières, de promouvoir leurs dernières avancées et les collaborations, de consolider les synergies et d'en tisser de nouvelles.

Bienvenus à cette 9^{ème} édition du Forum du CGE,

Pierre Oudet, Directeur Scientifique

Patrick Dufour, Directeur médical

Alsace

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

Bourgogne

Jean FAIVRE, Inserm U866, Faculté de Médecine, Registre Bourguignon des Cancers
Digestifs, Dijon (**réfèrent régional**)

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

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

Champagne-Ardenne

Philippe BIREMBAUT, Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU Reims (**Réfèrent
régional**)

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

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

Franche-Comté

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

Christiane MOUGIN, EA 3181 Carcinogenèse Epithéliale, Université de Franche-Comté,
Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire , CHU Jean Minjot, Besançon

Xavier PIVOT, CHU Besançon ; Chimiothérapie – Oncologie ; CHU Jean Minjot, Besançon
(**Réfèrent régional**)

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

Lorraine

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

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

Jean-Louis MERLIN Institut de Cancérologie de Lorraine, Département d'Oncologie
Médicale, Nancy (**Animateur axe B**)

Coordination CGE

Pierre OUDET

Directeur Scientifique

Patrick DUFOUR

Directeur Médical

Emmanuelle FAIVRE

Chargée de mission

Rachel GROUBET

Chargée de mission

Florence SCHAFFNER

Chargée de mission

Programme du 9^{ème} Forum	4
<i>12 novembre</i>	4
<i>13 novembre</i>	7
Résumés des interventions et des communications orales	10
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	10
Recherche Translationnelle (Biomarqueurs, Imagerie, Essais Précoces)	15
Infections Virales et Cancer	20
Immunité et Cancer	28
Résistance aux thérapies ciblées	
Progression tumorale	32
Résumés des posters	39
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	39
Recherche Translationnelle	40
Infections Virales et Cancer	48
Immunité et Cancer	53
Recherche fondamentale et prétranslationnelle	54
Plateformes	69
Plan de la manifestation	83

09h30 10h00 Accueil des participants

10h00 10h15 Mot de bienvenue

10h15 12h30 **AXE A Indicateur de Santé - Epidémiologie – SHS**

Chairman : Didier TRUCHOT

Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon

Dr. phil Nicola STINGELIN (University of Basel, Institute for Biomedical Ethics; Ethics Expert to the European Commission; FP7/H2020 Projects Ethics Advisor)

Patient Enrolment in Emerging Science Clinical Trials: Who or What should be enrolled? Who is recruiting whom?

Communications orales

Isabelle CATHERINE (EDESTA, Université Paris 8, Institut Gustave Roussy)

L'évolution des compétences relationnelles et communicationnelles des médecins en cancérologie grâce à la pédagogie théâtrale, afin d'améliorer le dispositif d'annonce.

Adrien GUILLOTEAU (INSERM, UMR866, équipe « épidémiologie et recherche clinique en oncologie digestive », Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, F-21000 ; Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon, Centre d'investigation Clinique, Unité Epidémiologie Clinique/ Essais cliniques, Dijon, F-21000)

Dietary patterns and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a case-control study

Elise MARTIN (Laboratoire EA1610 / Equipe ES3 / Université Paris Sud / Gustave Roussy, Villejuif)

Les thérapies anticancéreuses per os : tensions et limites dans le rapport ville-hôpital

Evelyne FOURNIER (Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besançon, EA3181)

Quality of life in urban and rural settings: A population-based study of older colorectal cancer patients

Remise du Prix Master SHS

12h30 14h00 **Cocktail déjeunatoire et session de posters**

14h00

16h30

AXE C Infections virales et Cancer

Chairmen : **Christine CLAVEL**

Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU, Reims

Jean-Luc PRETET

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

Karl MUNGER, Ph.D., (Professor of Developmental, Molecular and Chemical Biology - Tufts University School of Medicine- Boston, MA 02111 USA)
Human Papillomaviruses - From Warts to Cancer

Communications orales

Murielle MASSON (UMR 7242, IREBS, 300 Bld S. Brant, 67400 Illkirch)

Novel tools to study protein-protein interactions: application to HPV oncoproteins

Gilles TRAVÉ (Equipe Oncoprotéines, IREBS, UMR 7242, Ecole Supérieure de Biotechnologie, Bd Sébastien Brant, CS 10413, 67412-ILLKIRCH)

Hijacking of domain-motif networks by Human Papillomavirus oncoprotein E6 : a structural and interactomics approach

Aurélié BAGUET (EA3181 "Carcinogénèse épithéliale, facteurs prédictifs et pronostiques« UFR SMP 19 rue Ambroise Paré - 25030 BESANCON)

Implication du facteur cellulaire eIF4AIII dans l'expression de l'oncoprotéine E6 d'HPV16

Christine CLAVEL (Reims)

The Papillophar study: HPV characteristics in a prospective series of 354 oropharyngeal carcinomas (OPC)

Florent NEUMANN (University Hospital Besançon, F-25000 Besançon)

Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: a population-based study

Eric ROBINET (Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg)

Evaluation of the anti-tumor effect of PLK1-specific siRNA delivery using a nanosystem containing pyridylthiourea- polyethylenimine

16h30

17h00

Pause-café et session de posters

17h00

18h30

**Résistance aux thérapies ciblées
Progression tumorale**

Chairmen : **Monique DONTENWILL**

UMR7213 CNRS, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch

Daniel METZGER

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

Communications orales

Anne-Florence BLANDIN (UMR7213 CNRS, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch)

Role of alpha5 beta1 integrin in resistance to anti-EGFR therapy in glioblastoma

Laurent DESAUBRY (CNRS-Strasbourg University, UMR7200, Illkirch)

Développement de nouveaux agents anticancéreux s'opposant à la résistance aux inhibiteurs de BRAF

Adeline PECHERY (Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, EA3181 – SFR FED4234 – Université de Franche-Comté, UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques, 19 rue Ambroise Paré, Besançon)

Disruption of N-cadherin by GW501516 is associated with bladder cancer cell apoptosis

Louis THERET (UMR CNRS 7369 – MeDyC - Laboratoire SiRMa - Université de Reims Champagne Ardenne - UFR Sciences Exactes et Naturelles Campus du Moulin de la Housse - Reims)

LRP-1-mediated endocytosis of beta1 integrin: a new way to regulate cancer cell adhesion.

Tristan RUPP (University of Strasbourg. Inserm 1109 - Strasbourg)

Tenascin-C promotes tumor angiogenesis through pro-angiogenic and anti-angiogenic effects involving CXCL12 and YAP signaling

Anne GRESSEL (Département de Pathologie, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg)

Pour une prise en charge technique standardisée, facilitée et efficiente des pancréatectomies pour adénocarcinome canalaire (ACP): à propos de 71 pièces de pancréatectomie examinées par coupes larges.

19h15

Repas de Gala – point de rencontre arrêt Tram Wacken

08h30

10h45

AXE B Recherche Translationnelle

Chairmen : **Jean-Louis MERLIN**

Institut de Cancérologie de Lorraine, Département d'Oncologie Médicale,
Nancy

Guy BERCHEM

Centre Hospitalier de Luxembourg, Head Hemato-Oncology Laboratory, Luxembourg
Institute of Health - Luxembourg

Jean-Yves PIERGA (Laboratoire des biomarqueurs circulants, SIRIC
Département d'Oncologie Médicale Institut Curie, Paris)

*Cellules tumorales circulantes et ADN tumoral circulant dans le cancer du sein: étude
du processus métastatique et applications cliniques*

Communications orales

Philippe BECUWE (UMR 7039 CRAN CNRS/Université de Lorraine Département Santé
Biologie Signal Faculté des Sciences et Technologies- Vandoeuvre lès Nancy)

*La protéine Damaged-DNA Binding 2 : un marqueur potentiel de la progression
métastatique et la réponse aux thérapies dans le cancer du sein*

Shuhui CHEN (Institut de Cancérologie de Lorraine, Service de Biopathologie,
CNRS UMR 7039 CRAN Université de Lorraine, Nancy)

*Investigation of druggable molecular targets in high grade ovarian tumors using next
generation sequencing (NGS)*

Caifeng GONG (CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine, Campus Science, Vandoeuvre-
Lès-Nancy)

*Intérêt de l'utilisation d'un peptidomimétique ciblant le récepteur NRP-1 pour le
traitement du médulloblastome*

Céline MIRJOLET (Centre Georges François Leclerc, Dijon)

*Etude LYMPHOREC: Réponse immunitaire intra-tumorale à la radiothérapie préopératoire
pour des cancers du rectum de stades II-III: nouveau paramètre pronostic de la survie des
patients*

Guy ZUBER (UMR7199 & UMR 7242 CNRS - Université de Strasbourg)

*Development of delivery vehicles for expending the pharmacological action of proteins to
intracellular targets*

10h45 **11h15** **Pause-café et session de posters**

11h15 **12h15** **Table ronde: Recherche et Valorisation**
Invités: SATT Conectus et Grand-Est, Matwin

12h15 **12h30** **Daniel SCHAEFER**, Koordinator Säule Wissenschaft
(TMO - Trinationale Metropolregion Oberrhein, Coordinateur
Pilier Sciences, RMT - Région Métropolitaine Trinationale du
Rhin Supérieur, Villa Rehfus, Rehfusplatz 11 - D-77694 Kehl)

12h30 **14h00** **Cocktail déjeunatoire et session de posters**

14h00 **16h00** **Axe D: Immunité et Cancer**

Chairman : Christophe BORG

Institut Régional de cancérologie de Franche Comté, CHRU Besançon,
UMR1098 INSERM

Christophe BORG

Néoangiogenèse et contrôle du microenvironnement tumoral

Magalie DOSSET (UMR866 INSERM UFR Médecine/Pharmacie DIJON)

Tumor PD-L1 expression acts as an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic tumor cell death

Communications orales

Catherine PAUL (Univ. Bourgogne Franche-Comté, LIIC EA7269, Dijon)

TLR4/IFN γ pathways induce tumor regression via NOS II-dependent NO and ROS production in murine breast cancer models

Elisabeth QUOIX (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg)

Résultats de la partie Phase IIB de l'étude randomisée TIME évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne dans le cancer du poumon non à petites cellules

16h00 **16h15** **Nos partenaires ont la Parole – Laboratoire Merck Serono**

Raphaël EYMARD, Business Development Manager

Claudine SANA, Oncology Product Medical Manager

Merck : un programme d'innovation à votre disposition

16h15 **16h30** **Remise des prix « Jeunes Chercheurs »**

**Patient Enrolment in Emerging Science Clinical Trials :
Who or What should be enrolled? Who is recruiting whom?**

Auteur: Nicola Stingelin

Dr. phil Nicola Stingelin
Independent Research Ethics Advisor;
Associate Researcher,
University of Basel, Institute for Biomedical Ethics
<https://ibmb.unibas.ch/team/other-collaborators/>

E-mail : nicola.stingelin@unibas.ch

Résumé

The word 'enrolment' invokes an image of recruiting individuals to participate in a clinical trial that follow a 'classical' pattern of Phase I, II, III and IV, with a 'gold-standard' trial taking the form of a randomised clinical trial. The associated optimal approach to recruitment from an ethics point of view has been extensively debated, with best practices being established as part of the informed consent process. The scientific and ethical problems that arise with such enrolment have been well documented, e.g. ensuring that a representative cohort is recruited, and issues arising from a poor understanding of clinical trials, i.e. when potential recruits equate participation with being a 'guinea pig', or conversely when participants see a trial as being the pathway to being cured (the therapeutic misconception) .

In addition to outlining such aspects of trial enrolment, the presentation will consider the following:

The ethics of enrolment in the genomics age;
The ethics of enrolment in the age of patient rights.

Cancers are widely accepted as being genetic diseases. They can be inherited, or be caused by modifiable abnormalities in DNA sequence triggered by individual and/or societal level risk factors. The shape of cancer research has a new face, increasingly taking the form of large-scale genomics projects investigating the molecular basis of cancer. It takes place in front of a computer. What is "recruited" is not an embodied individual, but a mass of biological samples and associated medical and personal data. Such trials are reminiscent of epidemiological, public health interventions. The question is raised of whether public health ethics approach to such trial enrolment should enlarge the individualistic informed consent framework?

The 'age of patient rights' is illustrated by the mind-set that underlies the "right to try" movement in the USA, and the increase in patients becoming clinical trial partners (not subjects), and patient organisations as instigator and clinical trial driving force.

Do these developments call upon ethicists to revisit issues such as trial recruitment? Who is enrolling whom? What is being "recruited"?

L'évolution des compétences relationnelles et communicationnelles des médecins en cancérologie grâce à la pédagogie théâtrale, afin d'améliorer le dispositif d'annonce.

Auteurs : CATHERINE Isabelle, Poirson Martial; Pourtau Lionel

Catherine Isabelle, Doctorante, EDESTA, Université Paris 8, Institut Gustave Roussy.
Poirson Martial, Professeur HdR, Université Paris 8.
Pourtau Lionel, Sociologue, Institut Gustave Roussy.

E-mail : isabellecatherine@hotmail.fr

Résumé

Depuis plusieurs années, certaines entreprises du secteur de la santé, comme les Centres de Lutte Contre le Cancer, et des Universités de médecine s'appuient sur des formations reposant sur la pédagogie théâtrale, afin de permettre au personnel soignant et notamment aux médecins d'améliorer leurs compétences relationnelles et communicationnelles et in fine l'alliance thérapeutique, en complément de leurs «compétences techniques». Nous verrons comment dans le cadre du « dispositif d'annonce » de la maladie, les formations incluant les techniques de l'acteur peuvent améliorer la relation médecin-patient, pendant l'entretien dans lequel le médecin doit «jouer» son rôle de soignant «savant» et répondre à des attentes de la part du patient et de leurs familles.

Dans ce contexte, nous montrerons comment la pédagogie théâtrale permet de répondre à ces besoins et à l'évolution de la prise en charge du patient dans le secteur de la cancérologie, et plus spécifiquement à l'amélioration de la relation thérapeutique. Notre objectif majeur sera de montrer comment la pédagogie théâtrale peut répondre à l'évolution de la demande de formation des entreprises du secteur de la santé et notamment au développement des compétences relationnelles des médecins, grâce à différentes techniques, telles que les jeux de rôle, le théâtre forum, les comédiens-patients...

Pour répondre à ces enjeux, nous nous appuierons sur une recherche bibliographique, ainsi que sur une enquête de terrain : observation in situ des formations avec le théâtre à destination des médecins et une trentaine d'entretiens auprès des oncologues, les étudiants en médecine en formation initiale, des responsables de formation des CLCC, les formateurs spécialisés dans le théâtre, les artistes-comédiens intervenants et les coordinateurs à l'initiative de ces démarches.

Dietary patterns and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a case-control study

Auteurs : GUILLOTEAU Adrien (1,2), Binquet Christine (1,2,3), Boutron-Ruault Marie-Christine (4,5,6), Jooste Valérie (1,2) Bonithon-Kopp Claire (1,2,3) Barraud Hélène (7), Bronowicki Jean-Pierre (7), Thieffin Gérard (8), Richou Carine (8), Di Martino Vincent (9), Doffoel Michel (10), Jouve Jean-Louis (1,2), MD, Raab Jean-Jacques (11), Hillon Patrick (1,2), Cottet Vanessa (1,2,3)

(1) INSERM, UMR866, équipe « épidémiologie et recherche clinique en oncologie digestive », Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, F-21000 (France)

(2) Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon, Centre d'investigation Clinique, Unité Epidémiologie Clinique/ Essais cliniques, Dijon, F-21000 (France)

(3) INSERM, CIC 1432, Centre d'Investigation Clinique, Dijon, F-21000 (France)

(4) INSERM, CESP Centre de recherché en Epidémiologie et Santé des populations, U1018, Equipe « Mode de Vie, gènes et santé », Villejuif, F-94805 (France)

(5) Université Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif, F-94805 (France)

(6) Gustave Roussy, Villejuif, F-94805 (France)

(7) Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy, INSERM 954, F-54000 (France)

(8) Centre Hospitalo-Universitaire de Reims, CNRS UMR 6142, Reims, F-51000 (France)

(9) Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon, Besançon, F-25000 (France)

(10) Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, F-67000 (France)

E-mail : guilloteau.adrien@free.fr

Résumé

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer and the second cause of death by cancer worldwide. Various risk factors for this cancer have been clearly identified, especially cirrhosis whatever its etiology. However diet has been little investigated although it is a modifiable factor with preventive potential. Therefore, we aimed to explore relationships between dietary patterns and HCC risk. **Methods:** We conducted a multicenter case-control study in 562 cirrhotic patients in France, including 177 cases with newly diagnosed HCC and 385 controls (cirrhotic patients without HCC). Dietary patterns were determined by principal component analysis among the control group and the score for each patient was categorized in tertiles (weak, medium and strong adherence). We conducted specific analyses among viral cirrhotic patients and among subjects with alcoholic/metabolic cirrhosis. **Results:** We found four patterns in the overall population: "Diversified", "Snacks & sweets", "Prudent", and "Meat", all including both food groups suspected to increase HCC risk as well as suggested protective foods. Unconditional logistic regression showed that none of these patterns was significantly associated with HCC but our results were consistent with an increased risk of HCC with higher adherence to the "Meat" pattern. In specific analyses according to cirrhosis etiology, we identified patterns close to that found in the overall population. **Discussion:** This is the first study to analyze relationship between dietary patterns and HCC in an occidental cirrhotic population. No dietary patterns were associated with higher HCC risk overall. Nevertheless, our findings are consistent with an increased risk of HCC with higher meat consumption, which deserves further investigation, especially in such a population of cirrhotic patients characterized by impaired metabolism.

Les thérapies anticancéreuses *per os* : tensions et limites dans le rapport ville-hôpital

Auteurs : MARTIN Elise, Lionel POURTAU, Suzette DELALOGÉ

Elise MARTIN, doctorante en santé publique

(Laboratoire EA1610 / Equipe ES3 / Université Paris Sud / Gustave Roussy, Villejuif)

Lionel POURTAU, sociologue

(Laboratoire EA1610 / Equipe ES3 / Gustave Roussy, Villejuif)

Suzette DELALOGÉ, oncologue médical

(Gustave Roussy, Villejuif / UMR 981 (Biomarqueurs prédictifs et nouvelles stratégies thérapeutiques en oncologie))

E-mail : el.martin@gustaveroussy.fr

Résumé

Contexte

Les traitements innovants en oncologie de ces dernières années se font à travers des prises orales. Cette forme de galénique accentue encore les problématiques générées par le développement de l'ambulatoire et de l'hospitalisation à domicile dans la prise en charge en oncologie.

Problématique

L'objectif était de savoir en quoi les traitements particuliers que sont les thérapies ciblées des cancers du sein métastatiques modifient la prise en charge et le suivi des patients ainsi que l'organisation de la décision médicale.

Méthode

Cette recherche s'est penchée sur trois traitements des cancers du sein métastatiques : le trastuzumab, l'évérolimus et le trastuzumab emtansine. Les données ont été recueillies par l'intermédiaire d'entretiens semi-structurés réalisés en Ile de France et en Lorraine (N=30) auprès d'oncologues, d'infirmières de coordination ainsi que de membres des réseaux régionaux de cancérologie et des réseaux Ville-Hôpital.

Résultats

Il s'avère que ce ne sont pas tant les thérapies ciblées en général qui posent question, mais plutôt les thérapies ciblées orale (éloignement de l'hôpital, effets secondaires à distance, compliance, suivi) et la durée de prise du traitement (chronicisation). De ce fait, il semble nécessaire de développer une organisation de la prise en charge différente, en ciblant la coordination et l'accompagnement en ville par le développement des réseaux ou d'unités de suivi. Ces nouveaux traitements nécessitent des échanges plus nombreux avec les patients et les autres acteurs de la prise en charge (mais que cela n'est pas encore le cas pour ces derniers). Les traitements oraux engendrent donc une remise en question des modalités de prise en charge actuelles. En effet, le glissement d'une prise en charge centrée sur l'hôpital à une prise en charge en partie en ville est à prévoir.

Les résultats de cette étude ont permis de mettre en évidence le fait que nous sommes dans une période charnière et que les nouvelles thérapies ciblées entraînent une nécessaire modification de l'organisation médicale.

Quality of life in urban and rural settings: A population-based study of older colorectal cancer patients

Auteurs : Fournier E⁽¹⁾, Jooste V⁽²⁾, Woronoff AS⁽¹⁾, Normand S⁽²⁾, Bouvier AM⁽²⁾, Mercier M^(3,4)

1: Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besancon, EA3181, France efournier@chu-besancon.fr

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

3: University of Franche-Comté, EA3181, France

4: Quality of life and Cancer Clinical Research Plateform, France

E-mail : efournier@chu-besancon.fr

Résumé

Objectives

Urban-rural variation in cancer treatment and clinical outcomes has been well researched. With the growing numbers and longer lifespan of cancer survivors, quality of life (QoL) is now a critical issue. The aim of this study was to investigate the influence of rural/urban place of residence on elderly colorectal cancer patients' QoL.

Methods

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 eligible. Patients were asked to complete EORTC QLQ-C30 QoL questionnaire at inclusion, 3, 6 and 12 months after diagnosis. Patients' place of residence was classified as urban area, suburb, isolated towns or rural area according to the official classification of the French National Institute for Statistics and Economic Studies.

Mixed model analyses of variance were used to compare QoL scores according to rural/urban place of residence.

Results

A total of 246 patients (61%) completed at least one questionnaire among the four proposed. Similarly to non-respondents, respondents lived in urban area (40%), suburbs (16%), isolated towns (15%) or rural area (28%).

Controlling for gender, cancer stage, age and comorbidities, multivariate analysis showed that patients living in isolated towns had a lower QoL for role functioning dimension (-11 points, $p=0.023$) and tended to have a lower quality of life for global health (-6.6 points, $p=0.061$), social functioning (-8.7, $p=0.051$) and appetite loss (+8.8, $p=0.051$).

Conclusions

These findings suggest that elderly colorectal cancer patients' QoL could be influenced by the urban/rural specificity of their place of residence. Patients living in isolated towns seemed to have a lower quality of life compared to patients living in urban areas. A better identification of isolated towns characteristics in terms of medical demography or health care facilities could help understanding those differences.

La protéine Damaged-DNA Binding 2 : un marqueur potentiel de la progression métastatique et de la réponse aux thérapies dans le cancer du sein.

Auteurs : Philippe Bécuwe, Marie Ennen, Rémi Klotz, Claire Barbieux, Nadège Touche, Lionel Domenjoud, Stéphanie Grandemange

UMR 7039 CRAN CNRS/Université de Lorraine
Département Santé Biologie Signal
Faculté des Sciences et Technologies-BP70239
54506 Vandoeuvre lès Nancy

E-mail : philippe.becuwe@univ-lorraine.fr

Résumé

Dans le laboratoire, la recherche de nouveaux marqueurs biologiques et des mécanismes moléculaires associés permettant de prédire à la fois la progression métastatique et l'échappement aux thérapies dans le cancer du sein nous a conduits à identifier récemment la protéine Damaged-DNA Binding 2 (DDB2). Nos travaux montrent que cette protéine, décrite jusque-là pour son rôle dans la réparation de l'ADN, présente des propriétés biologiques dans la croissance et la progression des tumeurs mammaires, ainsi que dans la réponse aux agents thérapeutiques. Nous avons montré que cette protéine est surexprimée naturellement dans les cellules tumorales mammaires non métastatiques, dont elle active la prolifération au niveau de la phase de transition G1/S et la progression dans la phase S du cycle cellulaire. D'autres travaux plus récents ont révélé que la protéine DDB2 joue le rôle de suppresseur de métastases et peut être ainsi considérée comme un marqueur potentiel, prédictif de la progression des tumeurs mammaires vers un état invasif et métastatique. Cette protéine est très faiblement exprimée dans les cellules tumorales mammaires présentant des capacités invasives et un pouvoir métastatique élevé. Dernièrement, nous avons montré que la surexpression de DDB2 entraîne une sensibilité plus élevée des cellules tumorales vis-à-vis d'agents anticancéreux couramment utilisés dans le traitement des cancers du sein. La recherche des mécanismes moléculaires impliquant DDB2 nous a conduits à montrer que cette protéine exerce ces activités dans la tumorigenèse mammaire, en participant à la régulation transcriptionnelle de gènes cibles, dont certains sont aujourd'hui clairement identifiés. L'ensemble de ces résultats révèle l'intérêt clinique de DDB2 comme marqueur à la fois pronostique de la progression métastatique et prédictif de la réponse aux agents anticancéreux dans le cancer du sein.

Investigation of druggable molecular targets in high grade ovarian tumors using next generation sequencing (NGS)

Auteurs : Shuhui Chen, Elisa Cavazza, Jean-Louis Merlin, Catherine Barlier, Pierre Filhine-Tresarrieu, Céline Gavaille, Alexandre Harlé
Institut de Cancérologie de Lorraine, Service de Biopathologie, CNRS UMR 7039 CRAN Université de Lorraine, Nancy, France; Institut de Cancérologie de Lorraine, Département d'Oncologie Médicale, Nancy, France

E-mail : sh.chen@nancy.unicancer.fr

Résumé

Background: Despite improvements of therapeutic management in the last few years, the prognosis of the ovarian cancer remains very poor, due to late diagnosis and lack of effective therapy after tumor recurrence. Despite the great histological and molecular heterogeneity, the clinical management of ovarian cancers remains univocal. Since it has been proven in other tumor types that identification of "druggable" targets could provide access to targeted therapy, we evaluated this concept in high-grade ovarian carcinoma. Methods: Formalin fixed paraffin-embedded (FFPE) and frozen tumor specimens from 52 patients with histologically proven high-grade ovarian carcinoma were studied. A high resolution melting (HRM) PCR assay was performed to screen somatic mutations in KRAS and NRAS exons 2, 3 and 4, BRAF exon 15 and PIK3CA exons 10 and 21. Massive parallel pyrosequencing (GS Junior 454 platform) was then performed to confirm and identify the somatic alterations of these exons and further investigate PIK3CA exon 5 and MET exons 14, 16, 17, 18 and 19. Immunohistochemical staining was performed on FFPE samples to assess tumor expression of P53 and PTEN proteins. Results: No KRAS and BRAF mutations were found either by HRM-PCR or by NGS. Two mutations of NRAS exon 3 and 2 mutations of PIK3CA exon 21 were detected by HRM, and confirmed by NGS. In addition, 3 mutations of PIK3CA (exons 5 and 10) and 5 mutations of MET (exons 14 and 18) were found with this assay. 63% of patients showed an overexpression of P53 whereas 51% presented a loss of PTEN expression. Conclusions: In high-grade ovarian carcinoma, the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway seems to be frequently deregulated, and NGS has adequate sensitivity and specificity for detecting these anomalies and provide molecular rationale to target these alterations, therefore offering new therapeutic opportunities to the patients.

Intérêt de l'utilisation d'un peptidomimétique ciblant le récepteur NRP-1 pour le traitement du médulloblastome

Auteurs : Caifeng GONG(1), Julie VALDUGA (1,2), Alicia CHATEAU(1), Mylène RICHARD(3), Nadia PELLEGRINI-MOISE(3), Muriel BARBERI-HEYOB(1), Cédric BOURA(1), Pascal CHASTAGNER(1,2)

(1) CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy

(2) Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHU de Nancy

(3) SRSMC, UMR 7565, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy

E-mail : caifeng.gong8@etu.univ-lorraine.fr

Résumé

Le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs cérébrales pédiatriques malignes. Malgré les avancées des nouvelles stratégies thérapeutiques, les risques de séquelles en cas de guérison, ou de récurrences qui conduisent presque inéluctablement au décès, restent importants. Récemment, il a été montré que la Neuropiline-1 (NRP-1) été impliquée dans la progression des médulloblastomes. De plus, ce récepteur joue un rôle important dans le phénotype des cellules souches cancéreuses. Le ciblage de cette molécule pourrait ainsi présenter un intérêt thérapeutique dans le traitement du médulloblastome. Nous avons sélectionné in vitro des cellules souches de médulloblastomes capables de former des médullosphères à partir des lignées cellulaires : DAOY, D283-Med et D341-Med. Ces modèles ont été caractérisés par l'expression de NRP-1 et de marqueurs phénotypiques (CD133 et Neurofilament-M : NF-M). L'impact du traitement de ces cellules par un composé peptidomimétique ciblant NRP-1 (MR438) a été évalué sur plusieurs paramètres cellulaires comme la viabilité, la capacité d'auto-renouvellement, l'expression de CD133 et NF-M. Les résultats montrent une augmentation significative de l'expression de NRP-1 par les cellules cultivées en médullosphères confortant notre stratégie de ciblage. Nous observons une diminution de la capacité d'autorenouvellement des cellules souches de médulloblastomes ainsi qu'une modification de l'expression de CD133 et NF-M après exposition à MR438, mais pas d'effet précoce sur la viabilité cellulaire. En conclusion, l'inhibition de NRP-1 via MR438 pourrait induire la différenciation des cellules souches cancéreuses pouvant à terme réduire la progression du médulloblastome. Des études moléculaires plus poussées sont en cours afin de mieux comprendre ces mécanismes et de confirmer ces résultats sur un modèle de xénogreffes chez la souris nude.

Mots-clés: Médulloblastome; Neuropiline-1; cellules souches cancéreuses

Etude LYMPHOREC: Réponse immunitaire intra-tumorale à la radiothérapie préopératoire pour des cancers du rectum de stades II-III: nouveau paramètre pronostic de la survie des patients

Auteurs : Céline Mirjolet¹, Céline Charon-Barra¹, Sylvain Ladoire¹, Francine Arbez-Gindre², Mélanie Gauthier¹, Cécile Dalban¹, François Ghiringhelli^{1,4}, Philippe Maingon¹, Agnes Leroux³, Jean-Louis Merlin³, Didier Peiffert³, Jean-François Bosset² and Gilles Créhange¹

1 Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Pr Marion, 21049 Dijon

2 CHU Besançon, Boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon

3 ICL, Avenue de Bourgogne, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

4 Unité INSERM 866, Bvd Jeanne d'ARC, 21000 Dijon

E-mail : cmirjolet@cgfl.fr

Résumé

Contexte : La radiothérapie préopératoire délivrée par un schéma long ou un schéma court avant une chirurgie rectale d'exérèse est le traitement standard pour la prise en charge des patients porteurs d'un adénocarcinome du rectum localement avancé de stade T3-4 N0 ou N1.

Il est à présent bien établi que le système immunitaire participe à l'élimination des cellules tumorales et que l'infiltration de lymphocytes au sein de la tumeur (TIL) avant traitement, peut impacter le pronostic de la maladie. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la modification des TILs, par la radiothérapie préopératoire sur la survie globale (SG) et sur la survie sans progression (SSP).

Matériels et méthodes: 237 patients porteurs d'un cancer du rectum pris en charge par radiothérapie (RT) ou radio-chimiothérapie (RT-CT) suivie d'une chirurgie ont été analysés.

L'objectif primaire était d'évaluer l'influence des TILs CD8+ et FoxP3+ après RT délivrée par un schéma court ou long, sur la SSP et sur la SG. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de la CT et du fractionnement de la RT sur les modifications de la quantité de ces TILs.

Résultats: En analyse multivariée, l'infiltration tumorale par les FoxP3+ après RT était corrélée significativement avec la SSP. La variation du ratio CD8+/FoxP3+ induite par la RT dans le tissu épithélial était corrélée à la fois avec la SSP et la SG.

De façon intéressante, le fractionnement de la RT (<2Gy vs. ≥2Gy) influençait significativement le ratio CD8+/FoxP3+.

Conclusions: Les patients porteurs d'un cancer du rectum, pour lesquels il a été observé une diminution significative du ratio CD8+/FoxP3+ après RT, ont présenté une meilleure survie. Le paramètre "ratio CD8+/FoxP3+" doit à présent être validé de façon prospective.

La réponse immunitaire localisée au niveau de la tumeur après RT pourrait ainsi guider les oncologues vers un traitement adjuvant personnalisé.

Cette étude a été financée par un AAP Emergence (CR Bourgogne, Franche-Comté et Lorraine).

Development of delivery vehicles for expending the pharmacological action of proteins to intracellular targets

Auteurs : Viktoriia Postupalenko,¹ Dominique Desplancq,¹ Etienne Weiss,¹ Guy Zuber^{1*}

¹ UMR7199 & UMR 7242 CNRS - Université de Strasbourg, France.

E-mail : zuber@unistra.fr

Résumé

Soluble proteins are generally membrane-impermeable and this constrains their use as pharmaceutical products to extracellular targets with location in circulating fluids (secreted proteins) or onto the external face of cell membranes. It is estimated that membrane-associated or secreted proteins account for about 30% of the genes, leaving the remaining 70% of putative targets unreachable. To explore intracellular targets, it is crucial to develop nanosystems for cytosolic protein delivery.

Non-covalent assemblies of protein with cationic carriers, formerly used for nucleic acid delivery, showed translocation efficiency. However, the molecular heterogeneity of proteins does not always permit consistent electrostatic association between the protein and the carrier. Stability of the subsequent assembly is impeded and diminished translocation efficiency. Here, we report a strategy to enhance the stability of the system by pre-organizing His-tagged proteins onto an anionic polymer using the reversible non-covalent associations between imidazole and nitrilotriacetic acid (NTA)-immobilized nickel ions. Such preorganization should allow both protein congregation and equipment of proteins with anionic domains for complementary electrostatic association with a cationic carrier, favoring cohesiveness of the system and hence delivery efficiency.

As a proof of concept, we prepared a polymeric pre-organizer by equipping an ornithine polymer with nitrilotriacetic acid (NTA) groups and charged it with nickel ions. Its ability to bind several His-tagged molecules, including His-Tagged 2 nm gold nanoparticles, was characterized by gel electrophoresis, atomic force microscopy (AFM) and electron microscopy. The nanosystems containing pre-organized proteins (NSPP) were then prepared and their delivery efficiencies and intracellular activities were tested in living cells using functional (GFP, antibody fragments) and a pro-apoptotic protein (caspase 3). Results showed that NSPP was consistently more efficient at transferring exogenous proteins into the cytosol than the unorganized nanosystem, demonstrating the usefulness and versatility of this strategy.

Human Papillomaviruses - From Warts to Cancer

Auteur: Karl Munger, Ph.D.

Professor of Developmental, Molecular and Chemical Biology
Tufts University School of Medicine
Boston, MA 02111
USA

E-mail : Karl.Munger@tufts.edu

Résumé

Human papillomaviruses (HPVs) are small viruses with small double stranded, circular DNA genomes. Over 200 HPVs have been identified and they all infect squamous epithelial tissues. Some HPVs preferentially infect cutaneous whereas others infect mucosal epithelia. While most HPV infections are subclinical, others cause overt hyperplastic lesions. Most HPV-associated lesions are benign and/or spontaneously regress but persistent infections with some HPVs cause lesions that have a propensity for malignant progression. Approximately 5% of all human cancers, including the majority of cervical cancers as well as a large fraction of other anogenital tract and head and neck carcinomas, are caused by infections with such "high-risk" HPVs. HPV-associated cancers represent non-productive infections, i.e. viral proteins are synthesized but no infectious virus is produced. The cancers retain expression of two viral genes, E6 and E7, and are addicted to their expression for proliferation and survival. E6 and E7 encode small, non-enzymatic proteins of approximately 150 and 100 amino acids, respectively and they exert their biological activities by associating with and functionally reprogramming critical cellular regulatory pathways. The lecture will summarize some of the known biological activities of E6 and E7 and how they may contribute to human cancer formation.

Novel tools to study protein-protein interactions: application to HPV oncoproteins

Auteurs : MASSON Murielle, Juline Poirson, Marie Laure Straub, Gilles Trave

UMR 7242
IREBS
300 Bld S. Brant
67400 Illkirch

E-mail : murielle.masson@unistra.fr

Résumé

Among the 200 human papillomaviruses (HPV), only few of them (in particular HPV16) have been associated with cancers. Infection with "high-risk" HPV is linked to the development of pre-cancerous lesions that can progress into carcinoma. High-risk HPV are etiologic factors of cervical cancer, ano-genital cancers and oropharynx cancer. The oncogenic potential of high-risk HPV is mainly due to two viral proteins E6 and E7. By interacting with host proteins, E6 and E7 provide a favorable environment for viral replication. The sustained expression of E6 and E7 can lead to genomic instability and increased proliferation. E6 and E7 hijack the ubiquitin-proteasome system (UPS) to target host proteins such as P53, some PDZ containing proteins and pRB respectively. To complete the map of viral/ host proteins interaction, we used a novel high-throughput protein-protein interaction assay called GPCA, that is based on the split Gaussia Luciferase (Casson net et al. 2011). In this assay, each partner is fused to an inactive fragment of the Gaussia luciferase. To perform GPCA, we constructed two libraries: The UPS library contains 597 cDNAs encoding effectors of the UPS (E1, E2, E3 ubiquitin ligases, and DUB deubiquitinases) and the PDZome library contains 266 cDNAs encoding all the PDZ domains of the human proteome. The UPS library was screened with HPV16 E6 and E7 and the PDZome library with HPV16 E6. The results of the screens will be presented and discussed in the context of HPV life cycle and HPV-induced carcinogenesis.

Hijacking of domain-motif networks by Human Papillomavirus oncoprotein E6: a structural and interactomics approach

Auteurs : Gilles TRAVÉ, Zanier K, Charbonnier S, Luck K, Ramirez J, Poirson J, Foltz C, Straub ML, Forster A, Deryckère F, Nominé Y, Masson M,

Equipe Oncoproteines
IREBS, UMR 7242
Ecole Supérieure de Biotechnologie
Bd Sébastien Brant
CS 10413
67412-ILLKIRCH-France

E-mail : trave@unistra.fr

Résumé

Papillomaviruses are small oncogenic DNA viruses infecting the epithelia of mammals, birds and reptiles. "High-risk" papillomaviruses (hrm-HPVs) are the main cause for cervical cancer and are also often involved in head and neck cancers and in some cutaneous tumours. The oncogenic properties of papillomaviruses are mainly due to two "oncoproteins", E6 and E7, which promote proliferation and immortalisation and perturbate the adhesion properties of the infected cells. E6 and E7 proteins bind to large numbers of target proteins controlling cell proliferation (Rb, cyclins...), cell adhesion (PDZ domain proteins), protein degradation (E6AP, Cullin) and cell death (p53, BAK, Bax...). E6 and E7 proteins possess 150 and 100 residues, respectively. Interestingly, E6 and E7 mainly act by hijacking Small Linear Motifs (SLiMs) which normally mediate protein-protein interaction networks within the host. Both E6 and E7 extensively employ motif mimicry strategies, as observed for many other viruses (see review by Davey et al., Trends Biochem Sci. 2011). In particular, E6 contains a C-terminal motif recognizing PDZ domains. E6 also employs a less usual strategy, which consists in capturing within its target host proteins acidic helical motifs containing the consensus LxxLL, which include some "LD motifs" found in various proteins involved in cell adhesion and polarity control.

Our laboratory, together with collaborating teams, have combined NMR and crystallography with interactomics approaches to study the LxxLL and PDZ hijacking properties of E6. We have solved structures of E6-LxxLL and E6-PDZ complexes. We have also exhaustively identified the PDZ targets of E6 proteins, and ranked them on the basis of affinity by means of a novel approach allowing protein-motif affinity measurements at high-throughput. Finally, we have exploited the PDZ and LxxLL-binding activities of E6 to design and validate a potent inhibitor of E6 oncogenic activities, that provokes apoptotic death of HPV-positive cells originating from cervical cancers.

Implication du facteur cellulaire eIF4AIII dans l'expression de l'oncoprotéine E6 d'HPV16

Auteurs : Meznad K, Missey A, Morel A, Mougin C, Prétet J-L, Aubin F, Baguet A

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

E-mail : aurelie.baguet@univ-fcomte.fr

Résumé

Les papillomavirus à haut risque (HPV-HR), tels que HPV16, sont les agents étiologiques des cancers du col de l'utérus et sont aussi associés à d'autres cancers comme les cancers du canal anal et de l'oropharynx. Le mécanisme de carcinogénèse des HPV-HR est caractérisé par l'expression de deux oncoprotéines virales, E6 et E7. Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la carcinogénèse viro-induite, nos travaux s'intéressent à l'impact du facteur cellulaire eIF4AIII (eukaryotic translation Initiation Factor 3A III) sur l'expression de E6 d'HPV16.

eIF4AIII est une ARN hélicase appartenant à la famille des protéines à boîte DEAD, retrouvée dans divers processus cellulaires impliquant l'ARN. C'est un composant essentiel du complexe de jonction des exons (EJC) qui est déposé sur l'ARN messager au cours de l'épissage. L'EJC influence le devenir des transcrits en favorisant l'épissage, l'export, la traduction et l'élimination d'ARNm contenant un codon stop prématuré via le NMD (Nonsense-mediated mRNA decay).

En s'appuyant sur des données de la littérature identifiant eIF4AIII comme interagissant avec l'ARN E6, nous avons confirmé, par des expériences de précipitation des ARN, la présence d'eIF4AIII dans des complexes ribonucléoprotéiques contenant les transcrits E6. En effet, nous avons observé qu'eIF4AIII interagit avec les ARN E6 épissés et non épissés. De manière intéressante, l'inhibition de eIF4AIII par ARN interférence dans des cellules CaSki (HPV 16+) induit une augmentation de la protéine E6 sans toutefois affecter le niveau de transcrits E6 ou leur profil d'épissage. Ces résultats suggèrent qu'eIF4AIII intervient dans la régulation post-transcriptionnelle des ARN E6 d'HPV16.

The Papillophar study: HPV characteristics in a prospective series of 354 oropharyngeal carcinomas (OPC)

Auteurs : Dalstein V, Prétet JL, Beby-Defaux A, Soussan P, Rousseau A, Lefèvre M, Touzé A, Lacave R, Agius G, Mougín C, Birembaut P, Clavel C, Lacau St Guily J, on behalf of the Papillophar group

C Clavel-Cravoisiér, Dalstein V, P Birembaut :

CHU Reims, Hôpital de la Maison Blanche, Laboratoire de Biopathologie-site Maison Blanche, INSERM UMRS 903, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS, France

Prétet JL, Mougín C :

EA3181 Carcinogénèse épithéliale, Univ de Franche Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire CHU Jean Minjoz, Bld A Fleming, 25030 Besançon Cedex

Beby-Defaux A, Agius G

Laboratoire de Virologie, CHU de Poitiers - 2, rue de La Milétrie, 86021 Poitiers cedex

Soussan P

Laboratoire de Virologie, Hôpital Tenon AP-HP - 4 rue de la Chine, 75020 Paris

Lefèvre M

Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Tenon, AP-HP - 4 rue de la Chine, 75020 Paris

Lacave R

Service d'Histologie - Embryologie - Cytogénétique biologie tumorale et génétique moléculaire

Hôpital Tenon, AP-HP - 4 rue de la Chine, 75020 Paris

Lacau St Guily J

Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale -b Université Paris 6 Pierre-et-Marie-Curie - Hôpital Tenon, AP-HP, - 4 rue de la Chine, 75020 Paris

Touzé A

UMR 1282 VIRIM, Faculté Pharmacie Tours - Université François Rabelais de Tours

Laboratoire *VIRIM*, 31 avenue Monge 37200 TOURS

Rousseau A

Unité de Recherche Clinique de l'Est Parisien (URC-Est)

Hôpital Saint Antoine AP-HP - 184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris

E-mail : cclavel@chu-reims.fr

Résumé

In most oropharyngeal carcinomas (OPC) data, the features of HPV infection remain basically described. The goal of our prospective study was to give an extensive evaluation of the viral behavior in HPV-related tumors.

Between 2009 and 2012, 354 patients with primary OPC diagnosis were recruited in 14 centers in France. HPV DNA and E6/E7 mRNA were detected from frozen biopsies using the INNO-LiPA kit and the NucliSENS EasyQ kit, respectively. HPV16 DNA load and viral genome integration were quantified by real-time PCR targeting E2, E6 and E7. E6/E7 DNA sequence analysis and serological testing for anti-L1 antibodies were performed.

Among the 354 available tumors, 117 (33%) were HPV-DNA positive. As expected, HPV16 was predominantly detected (94%) while HPV18, HPV33, HPV16&18 and HPV33&52&54 represented only few cases. Only 78% of HPV-DNA+ patients were positive for anti-L1 antibodies. Among the 345 cases with complete results, detection of E6/E7 mRNAs (in 100%, 84% and 67% of HPV18, HPV16 and HPV33 DNA+) led us to consider that 27% of cases (DNA+/RNA+) were directly related to HPV. Among the 88 HPV16+ cases, the average of DNA load was elevated (145 ± 285 copies/cell) despite partial or complete integration of viral genome in 67% of cases. Regarding HPV16 genetic variability, beside the well-conserved sequence of E7, we identified E6 nucleotide variations, actually under investigation.

This is the largest prospective French OPC cohort. To determine whether viral characteristics might participate to the clinical outcome of oropharyngeal HPV-related tumors, survival analyses are ongoing and will be presented.

Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: a population-based study

Auteurs : Florent NEUMANN^{4,5}, Jérémie Jégu^{2,3,14}, Christiane Mougin^{4,5}, Jean-Luc Prétet^{4,5}, Anne-Valérie Guizard^{6,14}, Bénédicte Lapôtre-Ledoux^{7,14}, Simona Bara^{8,14}, Véronique Bouvier^{9,14}, Marc Colonna^{10,14}, Xavier Troussard^{11,14}, Brigitte Trétarre^{12,14}, Pascale Grosclaude^{13,14}, Michel Velten^{2,3,14}, Anne-Sophie Woronoff^{1,4,14}

1 Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, University Hospital Besançon, F-25000 Besançon, France.

2 Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, University of Strasbourg, F-67085 Strasbourg, France.

3 Service de santé publique, University Hospital of Strasbourg, F-67091 Strasbourg, France.

4 University of Franche-Comte, EA 3181, FED4234, LabExLipSTIC ANR-11-LABX-0021-FED4234, CIC-1431 F-25000 Besançon, France.

5 University Hospital Besançon, F-25000 Besançon, France.

6 Registre général des tumeurs du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, F-14076 Caen 05, France.

7 Registre du cancer de la Somme, Service Épidémiologie Hygiène et Santé Publique, University Hospital Nord, F-80054 Amiens, France.

8 Registre des cancers de la Manche, Hospital of Cotentin, F-50102 Cherbourg-Octeville, France.

9 Registre des tumeurs digestives du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, BP 5026, F-14076 Caen 05, France.

10 Registre des cancers de l'Isère, University Hospital. Grenoble, BP 217, F-38043 Grenoble 9, France.

11 Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Unité Fonctionnelle Hospitalo-Universitaire n°0350, University Hospital Caen, F-14033 Caen, France.

12 Registre des tumeurs de l'Hérault, Centre de Recherche, F-34298 Montpellier 5, France.

13 Registre des cancers du Tarn, BP 37, F-81001 Albi, France.

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

E-mail : florent.neumann@hotmail.fr

Résumé

Background : Human papillomaviruses (HPVs) are involved in the development of anogenital, and to some extent, head and neck cancers. The purpose of the study was to assess the risk of developing a second primary cancer (SPC) after a first potentially-HPV-related cancer, and to analyze the sites where SPCs most frequently occurred in these patients. **Methods**: All patients with a first cancer diagnosed between 1989 and 2004, recorded by 10 French cancer registries were followed up until December 31, 2007. Only invasive potentially-HPV-related cancers (namely, cervical, vagina, vulva, anal canal, penile, oropharynx, tongue and tonsil) were included. Standardized Incidence Ratios (SIRs) were calculated to assess the risk of SPC. A multivariate Poisson regression model was used to model SIRs separately by gender, adjusted for the characteristics of the first cancer. **Results** : 10,127 patients presented a first potentially-HPV-related cancer. The overall SIR was 2.48 (95% confidence interval (95% CI), 2.34-2.63). The SIR was 3.59 (95% CI, 3.33-3.86) and 1.61 (95% CI, 1.46-1.78) among men and women, respectively. The relative risk of potentially-HPV-related SPC was high among these patients (SIR=13.74; 95% CI, 8.80-20.45 and 6.78; 95% CI, 4.61-9.63 for men and women, respectively). Women diagnosed in the most recent period (2000-2004) showed an increased risk of SPC when compared with women diagnosed between 1989 and 1994 (ratio of SIRs=1.40; 95% CI, 1.06-1.85). **Discussion** : HPV cancer survivors face an increased risk of SPC, particularly potentially-HPV-related SPC. Clinicians should take into account this increased risk of developing HPV-related SPC during follow-up and prevention of subsequent cancers.

Evaluation of the anti-tumor effect of PLK1-specific siRNA delivery using a nanosystem containing pyridylthiourea- polyethylenimine

Auteurs : Eric Robinet,^{1,2} Florent Meyer,³ Jean Baptiste Gossart,^{3,4} Cynthia Calligaro,^{1,3} Emilie Heuillard,^{1,2} Mathieu Goncalvez,^{1,2} Tao Wu,^{2,5} , Thomas Baumert,^{1,2,6} Patrick Pessaux^{1,2,6}, Antoine Kichler,⁴ Etienne Pascal,⁴ Benoit Frisch,⁴ Guy Zuber⁴

ROBINET Eric

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France

MEYER Florent Biomatériaux et Bioingénierie UMR 1121, INSERM - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

GOSSART Jean Baptiste

Biomatériaux et Bioingénierie UMR 1121, INSERM - Université de Strasbourg, Strasbourg, France
Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

CALLIGARO Cynthia

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Biomatériaux et Bioingénierie UMR 1121, INSERM - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

HEUILLARD Emilie

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France

GONCALVEZ Mathieu

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France

WU Tao

Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, People's Republic of China

BAUMERT Thomas

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France
Pôle Hépatodigestif, Nouvel Hopital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

PESSAUX Patrick

Institut Hospitalo-Universitaire de Strasbourg, Image Guided Surgery Institute, Strasbourg, France
Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques, UMR 1110 INSERM-Université de Strasbourg, Strasbourg, France
Pôle Hépatodigestif, Nouvel Hopital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

KICHLER Antoine

Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

PASCAL Etienne

Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

FRISCH Benoit

Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

ZUBER Guy

Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg, Strasbourg, France

E-mail : eric.robinet@ihu-strasbourg.eu

Résumé

In developed countries, Hepatitis C Virus (HCV)-induced chronic hepatitis is a leading cause of hepatocellular carcinoma (HCC), the second leading cause of death by cancer, for which we have only unsatisfactory treatment options. Successful antiviral treatment of HCV infection can reverse steatosis and fibrosis and prevent advanced liver disease as well as HCC development. However, HCV eradication does not eliminate the risk of HCC, especially in patients with advanced liver fibrosis. Thus, innovative treatments of HCC are urgently required. In the present study, we evaluated the ability of a modified polyethylenimine (PEI) carrier to efficiently deliver small interfering RNAs (siRNAs) in HCC tumor cells. Indeed, PEI is one of the most efficient carriers for plasmid DNA delivery but it poorly associates with smaller siRNAs, leading to an overall low cytosolic siRNA transfer. We report here the ability of pyridylthiourea-polyethylenimine (pPEI) to carry a pro-apoptotic siRNA in a hepatic tumor model. The siRNA, targeting the polo-like kinase 1 (siPLK1), induces cell division arrest at mitosis, leading to apoptosis. We demonstrated that pPEI is able to deliver siPLK1 into human Huh-7 hepatic tumor cells *in vitro* and induces siRNA-mediated cell apoptosis in a dose-dependent relationship. We next showed that the growth of Huh-7 spheroids (3D cell culture) is significantly reduced upon addition of siPLK1/ppPEI. This nanosystems was then administered to mice. A major accumulation of labeled siRNA/ppPEI occurred into the liver, in contrast to the siRNA alone, which is rapidly eliminated through the urinary route. Finally, intravenous or intratumoral injection of PLK1/pPEI significantly delayed Huh-7 tumor progression in comparison to untreated mice, without apparent severe side effects. Altogether, our results show that simple and cost effective pPEI polymers allow efficient and safe delivery of siRNA in HCC tumors, opening the way for further translational developments.

This investigation was sponsored by the SATT Conectus Alsace and the IHU Strasbourg

Néoangiogenèse et contrôle du microenvironnement tumoral

Auteur: Christophe Borg

Institut Régional de cancérologie de Franche Comté, CHRU Besançon, UMR1098 INSERM.

E-mail : Christophe.borg@efs.sante.fr

Résumé

L'angiogenèse tumorale fut de longue date décrite comme un évènement requis pour la progression des cancers. Au-delà du switch angiogénique permettant l'induction d'une néovascularisation soutenant la croissance tumorale, les mécanismes de régulation de l'angiogenèse sont également impliqués dans le contrôle du microenvironnement tumoral. A l'image du processus multi étapes de l'oncogenèse, les facteurs de croissance angiogéniques se diversifient au cours de l'évolution des cancers et contribuent à l'organisation du stroma tumoral. Par ailleurs, les molécules angiogéniques sont également impliquées dans un réseau moléculaire limitant l'infiltration des cancers par les lymphocytes T et favorisant l'échappement au système immunitaire. Une meilleure compréhension du rôle de l'angiogenèse dans la régulation de l'environnement tumoral est requise pour le développement de nouvelles associations thérapeutiques.

Tumor PD-L1 expression acts as an adaptative immune resistance mechanism to immunogenic tumor cell death

Auteurs : Magalie Dosset¹, Lucile Prost¹, Aurélie Roussey¹, François Ghiringhelli^{1,2}, Lionel Apetoh^{1,2}

¹INSERM U866, Dijon, France

²Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

E-mail : magaliedosset@gmail.com

Résumé

Despite the ability of immunogenic chemotherapies to induce immunogenic tumor cell death leading to CD8 T cell activation, these drugs often fail to induce complete tumor clearance. The mechanisms accounting for tumor resistance to chemotherapy-induced anticancer immunity remain unclear.

Here, we show that while combined treatment with drugs 5-Fluorouracil (5-FU) and Oxaliplatin (Ox) triggered immunogenic colon tumor death and transient CD8 T cell activation, these drugs concomitantly activates the programmed death-1 (PD-1) and PD-1 ligand (PD-L1) pathway, resulting in progressive CD8 T cell dysfunction and tumor escape.

Indeed, we found a strong positive correlation between tumor PD-L1 expression and chemotherapies which induced tumor endoplasmic reticulum stress, tumor antigen release and IFN-g secretion by CD8 T cells. Concomitantly 5-FU/OX treatment were also responsible for high-level expression of the inhibitory receptor PD-1 on tumor-infiltrating CD8 T cells. Thus, initially activated PD1+ CD8 T cells progressively lost their antitumor function and their capacity to proliferate.

Finally, in two mouse colon tumor models, the development of this immunologic tolerance in mice receiving 5-FU/Ox can be overcome by the disruption of PD1/PD-L1 signaling which restored CD8 T cell function and led to complete long-lasting tumor clearance.

Our findings thus uncover what we believe to represent a novel resistance mechanism of cancer cells to immunogenic chemotherapies and provide impetus to combine chemotherapy with inhibitors of the PD-1/PD-L1 signaling pathway.

TLR4/IFN γ pathways induce tumor regression via NOS II-dependent NO and ROS production in murine breast cancer models

Auteurs : Catherine Paul*, Myriam Lamrani*, Nejia Sassi*, Nadhir Yousfi^{1,2}, Jean-Luc Boucher, Nolwenn Gauthier, Jérôme Labbé, Cédric Seignez, Cindy Racœur, Anne Athias, Romain Guerreiro, Catherine Vergely, Luc Rochette, Ali Bettaieb, Jean-François Jeannin

1 EPHE, Laboratoire d'Immunologie et Immunothérapie des Cancers, F-75014, Paris, France.

2 Univ. Bourgogne Franche-Comté, LIIC EA7269, F-21000 Dijon, France.

3 INSERM U 866, Burgundy University, 21000 Dijon France.

4 UMR 8601 CNRS, Paris Descartes University, 75270 Paris, France.

5 BioGéoSciences UMR 6282, Burgundy University, 21000 Dijon France.

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

Résumé

Toll-like receptor (TLR) 4 agonists have emerged as a new group of molecules used for cancer therapy. They have been exploited to enhance the immunogenicity of current chemotherapeutic regimens. However, their effects on cancer cells remain elusive. Here, we showed that a TLR4 agonist, namely a synthetic lipid A analog (ALA), exhibits antitumor effects in several mammary tumor mouse models. We also showed that immune components are involved in such effects, as attested to by the failure of ALA to induce tumor regression or an increase of animal survival in mice knocked-out for interferon γ (IFN γ) or TLR4. TLR4 and IFN γ receptor (INFR2) expressed by cancer cells are involved in the antitumor efficacy of ALA since this last did not inhibit tumor growth in mice bearing a tumor but lacking TLR4 or IFNR2. Mechanistic investigations revealed that nitric oxide (NO), superoxide and peroxynitrite produced by uncoupling of inducible NO synthase (NOS I I) in cancer cells are key mediators of ALA and IFN γ -mediated tumor growth inhibition. We present here a comprehensive picture of tumor cell death induction, in vivo and in vitro, by immunotherapy and for the first time the involvement of the TLR4/IFN γ /NOS II pathway in immunotherapy was investigated.

Résultats de la partie Phase IIB de l'étude randomisée TIME évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne dans le cancer du poumon non à petites cellules

Auteurs : E. Quoix¹, Virginie Vesteel², Didier Debieuvre³, Jean-Philippe Oster⁴, Bertrand Mennecier¹, Alain Ducoloné¹, Lionel Moreau⁴, Jean-Pierre Gury⁵, Gisèle Lacoste⁶, Jean-Marc Limacher⁶

¹ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

² CHU de Besançon Hôpital Jean Minjot

³ CH Mulhouse

⁴ Hôpitaux Civils de Colmar

⁵ Centre Hospitalier Intercommunal de la Haute Saône

⁶ Transgene SA, Illkirch

E-mail : Elisabeth.Quoix@chru-strasbourg.fr

Résumé

Contexte

TG4010 est un vaccin thérapeutique (utilisant le vecteur viral MVA) exprimant MUC1 et l'interleukine-2 (IL2). Dans une étude précédente, TG4010 a montré son efficacité en combinaison avec la chimiothérapie chez les patients avec un CBNPC de stade IV. Le niveau de lymphocytes CD16+CD56+CD69+ triple positifs (TrPAL) avant traitement pourrait prédictif de l'efficacité de TG4010.

Méthodes

TIME est une étude en double aveugle contre placebo évaluant TG4010 en combinaison avec la chimiothérapie de première ligne chez les patients porteurs d'un CBNPC de stade IV. L'objectif principal de l'étude était la validation du biomarqueur basée sur la survie sans progression (PFS). Le plan statistique utilisait une approche bayésienne pour montrer que chez les patients ayant un niveau de TrPAL \leq à la normale la probabilité que TG4010 est efficace (Hazard Ratio (HR) < 1) soit $\geq 95\%$ et que chez les patients dont le niveau de TrPAL est $>$ normale, la probabilité que TG4010 n'apporte pas de bénéfice (HR > 1) soit $\geq 80\%$.

Résultats

Au total, 222 patients ont été inclus dans l'étude : 111 dans chaque bras de traitement. La survie sans progression était statistiquement améliorée chez les patients ayant reçu TG4010 avec HR = 0.74; (95% CI, 0.55 to 0.98; P=0.019). Le critère d'efficacité chez les patients ayant un niveau de TrPAL \leq normale a été atteint avec une probabilité bayésienne de 98.4%. Chez les patients ayant un niveau de TrPAL $>$ normale, il n'a pas été observé d'effet délétère (probabilité bayésienne=31%). Chez 147 patients avec un niveau bas de TrPAL, une amélioration significative du PFS a été observée avec HR=0.66 (95% CI, 0.46 to 0.94; P=0.010) alors que chez les 75 patients avec un niveau élevé de TrPAL, il n'y a pas de bénéfice (HR=0.90 (95% CI, 0.55 to 1.48)).

Le taux de réponse avec TG4010 est de 39.6% (44/111) alors qu'il est de 28.8% (32/111) dans le bras placebo. L'analyse de la survie dans la population globale est également en faveur de TG4010 avec un HR de 0.78 (95%CI 0.57 to 1.06). Chez les 147 patients avec un niveau bas de TrPAL, le bénéfice en survie est statistiquement démontré avec HR=0.67 (95%CI, 0.46 to 0.98; P=0.018).

Les effets indésirables liés au TG4010 sont d'intensité faible ou modérée et limitées à des réactions au site d'injection (32.7% des patients).

Discussion

La combinaison de TG4010 avec la chimiothérapie de première ligne améliore significativement la survie sans progression. Les résultats soutiennent l'utilité prédictive du biomarqueur TrPAL.

Role of alpha5 beta1 integrin in resistance to anti-EGFR therapies in glioblastoma

Auteurs : Blandin A.E, , Ray A.M, Renner G, Martin S, Choulier L, Chaffner F, Lelong Rebel I, Dontenwill M , Lehmann M

UMR7213 CNRS, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch, France

E-mail : anneflorence.blandin@gmail.com

Résumé

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary brain tumor. Alteration of the epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway and high invasive potential are hallmarks of GBM. Unfortunately, trials using anti-EGFR therapies for the treatment of GBM reveal limited efficacy. We previously showed that overexpression of the fibronectin receptor, $\alpha 5\beta 1$ integrin, is associated with a poor prognosis for patients and is responsible for chemoresistance to temodal. On the other hand, integrins can cross-talk with growth factor receptors and amplified their oncogenic activity. Here, we sought to determine the potential role of $\alpha 5$ integrin in resistance to anti-EGFR targeted therapy. Using GBM cell lines, we first confirmed that fibronectin mediated integrin activation potentiated EGFR signaling. We managed to overexpress or deplete $\alpha 5$ integrin from U87 cells and compared their sensitivity to different anti-EGFR drugs (cetuximab, gefitinib). Loss of $\alpha 5$ integrin expression sensitized glioma cells to anti-EGFR drugs in soft agar clonogenic assay but had no impact on cell multiplicity. Cell motility assays on boyden chambers revealed that $\alpha 5$ expression can trigger resistance to both drugs. To go further, we developed a new assay based on the quantification of cell evasion from tumor spheroids. $\alpha 5$ depletion increased U87 cell sensitivity to gefitinib and erlotinib, 2 EGFR-selective 1st generation TKI. Importantly, we showed that $\alpha 5$ expression had not effect on lapatinib, an 2nd generation irreversible TKI that target both EGFR and ErbB2. These results suggested that $\alpha 5$ expression may trigger resistance to TKI either by activating ErbB2 pathway or by controlling EGFR membrane trafficking. In line with the former hypothesis, confocal microscopy revealed a strong impact of gefitinib on EGFR and integrin endocytosis. Our work highlights the pivotal role of $\alpha 5\beta 1$ integrin in resistance to anti-EGFR drugs and could lead to further improvement of anti-EGFR therapy in GBM.

Développement de nouveaux agents anticancéreux s'opposant à la résistance aux inhibiteurs de BRAF

Auteurs : DESAUBRY Laurent, Malka-Mahieu H., Girault I., Boussebart L., Ribeiro N., Thuaud F., Basmadjian C., Zhao Q., Robert C., Vagner S.

Gustave Roussy, Dermato-Oncology, Villejuif 94805
CNRS-Strasbourg University, UMR7200, Illkirch 67400

E-mail : desaubry@unistra.fr

Résumé

La moitié des patients présentant un mélanome métastatique présentent une mutation de la kinase BRAF. Des médicaments ciblant cette protéine mutée, le vémurafenib (Zelboraf) et le dabrafenib (Tafinlar), permettent de retarder significativement l'évolution de ce type de cancer de la peau. Malheureusement, au cours du temps ces anti-BRAF perdent leur efficacité.

L'analyse des mécanismes de résistance à partir de biopsies de tumeurs prélevées sur des patients, a montré que le complexe d'initiation de la synthèse protéique eIF4F est diminué dans les tumeurs qui répondaient aux anti-BRAF et augmentée dans les métastases résistantes (1). Des composés de la classe des flavaglines (2) qui inhibent le complexe eIF4F permettent d'améliorer l'efficacité d'inhibiteurs de BRAF dans des modèles murins de mélanome chimiorésistant.

Au cours de cette présentation nous présenterons aussi les résultats d'études précliniques non-publiés qui illustrent le potentiel thérapeutique des flavaglines dans le traitement des cancers.

Ces résultats offrent de nouvelles perspectives pour traiter le mélanome métastatique, mais aussi certains cancers de la thyroïde, du colon, du poumon et du cerveau.

Références

1. Boussebart L., Malka-Mahieu H., Girault I., Hemmingsson O., Allard D, Tomasic G., Thomas M., Ribeiro N., Thuaud F., Basmadjian C., Mateus C., Routier E., Kamsu-Kom N., Agoussi S., Eggermont A., Désaubry L., Robert C., Vagner S. eIF4F is a key and targetable convergence nexus of multiple resistance mechanisms to anti-RAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature* 513, 105-9 (2014).

2. Basmadjian C., Thuaud F., Ribeiro N., Désaubry L. Flavaglines: potent anticancer drugs that target prohibitins and the eIF4 helicase. *Future Med. Chem.* 5, 2185-97 (2013).

Disruption of N-cadherin by GW501516 is associated with bladder cancer cell apoptosis

Auteurs : [Pechery A](#)¹, [Fauconnet S](#)^{1,2}, [Bittard H](#)², [Lascombe I](#)¹

¹ Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, EA3181 – SFR FED4234 – Université de Franche-Comté, UFR Sciences Médicales et Pharmaceutiques, 19 rue Ambroise Paré, 25000 Besançon

² Service d'Urologie et d'Andrologie, CHRU, 2 boulevard Fleming, 25000 Besançon

E-mail : adeline.pechery@gmail.com

Résumé

N-cadherin is an independent urothelial cancer progression marker. As it promotes tumor cell survival, migration, metastasis and contributes to angiogenesis, it has emerged as a potential therapeutic target for several cancers. This transmembrane glycoprotein is also the substrate of proteases. ADAM10 mediates extracellular N-cadherin shedding (NTF) and gamma secretase complex is responsible for the intracellular N-cadherin cleavage (CTF), resulting in the production of N-terminal and C-terminal fragments. NTF is reported to stimulate migration and to induce angiogenesis and CTF2 translocated into the nucleus, activates proliferation gene transcription.

Our strategy is to inhibit the production of these potential biologically active fragments in T24 cells, derived from a metastatic urothelial tumor. Thus, the impact of GW501516, a selective agonist of the ligand-inducible transcription factor PPAR β , was investigated on N-cadherin cleavage.

In T24 proliferating cells, a time course of GW501516 (from 30 min to 24 h) revealed a decrease of NTF level in conditioned media from 6 h compared to control cells. These results suggested that GW501516 could decrease ADAM10 activity and consequently lead to the inhibition of the γ -secretase activity which was validated by the accumulation of CTF1 during the time. At 24 h-treatment of GW501516, a decrease of N-cadherin full length level was detected, associated with T24 cell apoptosis. The underlying mechanisms involved a mitochondrial membrane depolarization, the activation of caspases 8, 9, 3, the DNA fragmentation and a chromatin condensation.

To conclude, GW501516 could be a novel antitumor therapeutic agent targeting ADAM10 and inducing apoptosis. The regulation of ADAM10-mediated N-cadherin shedding in urothelial cancer could inhibit the invasive and migratory capacities of cells and thus the development of metastases.

LRP-1-mediated endocytosis of $\beta 1$ integrin: a new way to regulate cancer cell adhesion.

Auteurs : Louis THERET, Benoît LANGLOIS, Cathy HACHET, Christine TERRYN, Hervé EMONARD, Sébastien ALMAGRO, Stéphane DEDIEU.

UMR CNRS 7369 – MeDyC
Laboratoire SiRma
Université de Reims Champagne Ardenne
UFR Sciences Exactes et Naturelles
Campus du Moulin de la Housse
BP 1039
51687 Reims cedex 2, France

E-mail : louis.theret@etudiant.univ-reims.fr

Résumé

LRP-1 is a large endocytic receptor mediating the clearance of various molecules from the extracellular matrix. LRP 1-mediated endocytosis was first associated to anti-tumor properties through its ability to limit the pericellular proteolysis by carrying the uptake and catabolism of serine proteinases and metalloproteinases. However, despite its ability to limit extracellular matrix remodeling through endocytosis, LRP-1 may also coordinate the adhesion-deadhesion balance in malignant cells by controlling the activation of MEK/ERK and MKK7/JNK pathways to support cancer invasion.

To investigate how LRP-1 could regulate the cell-surface proteome, we firstly characterized the cell-surface receptors involved in FTC-133 cell adhesion. Our data revealed that $\beta 1$ integrin level is significantly increased at the cell surface of FTC-133 cells upon treatment with RAP that serves as an antagonist for LRP-1. Through immunoprecipitation experiments, we identified that LRP-1 and $\beta 1$ integrin coexists in the same biomolecular complex. Additionally, immunofluorescence studies revealed a spatial co-localization between these two molecular partners. Then, a biochemical assay was developed to quantify $\beta 1$ integrin endocytosis. By this mean, we highlighted the role of LRP-1 in mediating the endocytosis of $\beta 1$ integrin in FTC-133. Furthermore, by using specific molecular markers of early endosomes and lysosomes, we demonstrated that the number of integrin-containing endosomes is decreased by about 40% when LRP-1-mediated endocytosis is abolished. Moreover, our data indicate that LRP-1 is specifically involved in $\beta 1$ integrin recycling but not in lysosome targeting.

Overall, we identified an original molecular way in tumor environment involving LRP-1 as a main regulator of $\beta 1$ integrin internalization and recycling. Further work is currently in progress to decipher how the interaction between LRP-1 and $\beta 1$ integrin could impact extracellular matrix degradation and tumor progression.

Tenascin-C promotes tumor angiogenesis through pro-angiogenic and anti-angiogenic effects involving CXCL12 and YAP signaling

Auteurs : Tristan Rupp¹⁻⁴⁺, Benoit Langlois¹⁻⁴⁺, Maria M Koczorowska⁵⁻⁷, Agata Radwanska⁸, Thomas Husenet¹⁻⁴, Devadarsson Murdamothoo¹⁻⁴, Olivier Lefebvre¹⁻⁴, Christiane Arnold¹⁻⁴, Annick Klein¹⁻⁴, Michael van der Heyden¹⁻⁴, Martin L Biniossek⁵, Elise Naudin¹, Oliver Schilling⁵⁻⁷, Ellen Van Obberghen-Schilling⁸ and Gertraud Orend¹⁻⁴

+ equal contribution

* corresponding author

gertraud.orend@inserm.fr, Phone: 0033 (0)3 88 27 53 55

¹ INSERM U1109 - MN3T, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

² Université de Strasbourg, Strasbourg, 67000, France

³ LabEx Medalis, Université de Strasbourg, Strasbourg, 67000, France

⁴ Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, 67000, France

⁵ Institute of Molecular Medicine and Cell Research, University of Freiburg, D-79104 Freiburg, Germany

⁶ BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, University of Freiburg, D-79104 Freiburg, Germany

⁷ German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), D-69120 Heidelberg, Germany

⁸ University of Nice-Sophia Antipolis

⁹ CNRS UMR7277

¹⁰ Inserm U1091, 06189 Nice, France

E-mail : gertraud.orend@inserm.fr

Résumé

The extracellular matrix molecule tenascin-C (TNC) promotes multiple steps in cancer progression and high expression of TNC correlates with worsened survival prognosis. TNC promotes the tumor angiogenic switch resulting in denser but poorly functional vascular network in advanced tumor stages by ill defined mechanisms. Here, in order to precise TNC angio-modulatory functions we studied its impact on the behavior of vascular and tumor cells. Unexpectedly, we showed that the number of endothelial sprouts emitted from TNC knockout aortic rings was increased and in vitro endothelial tubulogenesis and migration was repressed by TNC. This could be due to reduced endothelial cell adhesion and survival to a TNC substratum. Endothelial cell contact with TNC disrupted actin polymerization and resulted in cytoplasmic retention and down-regulation of pro-angiogenic target genes of the F-actin sensor YAP (Yes activated protein). Conversely, tumor cells and cancer associated fibroblasts exposed to TNC are triggered to express a pro-angiogenic secretome that promotes endothelial cell survival and tubulogenesis. Through proteomic analysis and chemical targeting of CXCR4, we identified SDF1 as an important pro-angiogenic component secreted by tumor cells in contact with TNC. Although endothelial cell survival and tubulogenesis are impaired upon contact with TNC we showed that TNC-dependent paracrine signals derived from tumor and stromal cells can promote angiogenesis. These opposing effects could explain that TNC promotes the abundance of poorly functional tumor blood vessels. This knowledge provides for the first time opportunities to counteract TNC activities in tumor angiogenesis.

Pour une prise en charge technique standardisée, facilitée et efficiente des pancréatectomies pour adénocarcinome canalaire (ACP): à propos de 71 pièces de pancréatectomie examinées par coupes larges.

Auteurs : [A Gressel](#) (1), P Le van Quyen (1), L Oertel (1), S Leblanc (1), S Madis (1), V de Blasi (2), JP Bellocq (1), Ph Bachellier (2), G Avérous (1)

Département de Pathologie, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

Service de Chirurgie Générale, Hépatique, Endocrinienne et de Transplantation, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

E-mail : anne.gressel@orange.fr

Résumé

Contexte

Plusieurs études ont démontré le bénéfice d'une exérèse chirurgicale des ACP en soulignant l'intérêt de l'examen détaillé des marges circonférentielles (Delpero 2013, Verbeke 2013)..

Nous avons introduit la technique des coupes larges pour les pièces de résection pancréatique.

Méthode

Les pièces de DPC monobloc avec curages ganglionnaires parviennent non fixées, orientées par trois couleurs sur la lame rétroportale (LRP), les marges des lits veineux et artériel (ou péri-veineux/artériel en cas de résection vasculaire (LV/LA)). Après ouverture du duodénum et du cholédoque, les limites chirurgicales vasculaires, cholédocienne, pancréatique isthmique et digestives sont prélevées en cassettes standard. La pièce est fixée au formol à 4% pendant 24-48 h. Le pancréas fixé est coupé transversalement en passant par la papille en tranches parallèles de 3-5 mm. Chaque tranche est incluse individuellement dans un grand bloc de paraffine. Une coupe de 4 µm par bloc est réalisée avec un microtome LEICA SM 2500®, puis étalée sur lames de 135x85 mm et colorée à l'HE.

Résultats

Parmi 71 ACP opérés entre 2009 et 2012 examinés sur coupes larges, 3 (4,2%) étaient de stade pT1, 1 (1,4%) pT2, 63 (88,7%) pT3 et 6 (8,4%) pT4, avec des tailles tumorales <2 cm (4,2%), 2-5 cm (70,4%) et >5 cm (22,4%). Le nombre moyen de ganglions était de 44 avec 17% N0 et 83% N1. Les marges LV, LA ou LRP étaient atteintes (0 et <1mm) dans 34 cas (47,8%).

La survie médiane était de 591 jours pour les patients avec marges circonférentielles ≥1 mm contre 459 pour ceux avec marges de 0 ou <1 mm (NS à ce jour).

Discussion

L'analyse complète du pancréas tumoral permet l'évaluation indispensable de toutes les marges circonférentielles, en tenant compte des résurgences tumorales et des ganglions lymphatiques. La prise en charge est plus rapide, tant pour l'équipe technique que pour l'équipe médicale.

Cette technique facilite ainsi la prise en charge standardisée des pièces de résection pancréatique complexes.

STIGMA Sociologie en vue de l'amélioration du Traitement de l'Individu avec Gène liée à une Marque corporelle Acquisée

Auteurs : GRAVELIER Camille, Voléry Ingrid, Goffinet Laetitia, Deffinis Clémence

GRAVELIER Camille

Université Lorraine, faculté de médecine, 9 avenue de la forêt de Haye, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy

VOLERY Ingrid

MCU sociologie, Université Lorraine, faculté de sciences humaines et sociales, Bureau J 214, 34 cours 54000 Nancy

GOFFINET Laetitia

MCU PH chirurgie plastique, Pole territorial de traitement de la brûlure CHRU Nancy, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre-lès-Nancy

DEFFINIS Clémence

Chef de service MPR, Centre Félix Maréchal, CHR Metz, 1 Rue Xavier Roussel, 57050 Metz

E-mail : camille.gravelier@gmail.com

Résumé

L'objectif principal de STIGMA est une étude médico-sociologique analysant les paramètres sociologiques de patients atteints de pathologies cicatricielles acquises (accidentelle lors de brûlure, ou des suites d'une chirurgie carcinologique) pour déterminer la présence ou non d'éléments de vie récurrents chez ces patients. Dans cette perspective, deux travaux ont été réalisés : l'étude STIGBATE et l'étude STIGMA prime.

Les patients inclus présentaient une ou plusieurs cicatrices cutanées acquises soit dans le cadre d'une brûlure soit dans le cadre des suites d'une chirurgie sénologique en traitement de néoplasie mammaire et devaient s'exprimer verbalement en français. Dans les deux cas il s'agissait de l'analyse des paramètres sociétaux tirés d'entretiens avec des patients présentant des cicatrices de zones visibles (visage, crâne, mains, bras, cou) dans le but de déterminer la présence ou non d'éléments de vie récurrents. Ceci en vue d'améliorer leur prise en charge médicale au stade tardif et primordial du retour en société. STIGBATE concerne un groupe de patient pris en charge dans le service de rééducation du centre Félix Maréchal de Metz en post-brûlure ; les résultats présentés sont intermédiaires puisque les entretiens seront poursuivis l'année prochaine et le travail approfondi dans le cadre d'une thèse de médecine légale. STIGMA prime concerne un travail observationnel en centre de cure thermale (site de La Roche Posay).

Les entretiens réalisés dans le cadre de STIGMA prime ont mis en évidence une amélioration de la sensation d'assouplissement des cicatrices, de leur aspect et de l'état général des patientes. Les patientes ne décrivaient pas le centre de cure comme un lieu de soin assimilé hospitalier. La fréquentation des cures thermales à orientation dermatologique par les patients en post-chirurgie de cancer est en augmentation. L'étude STIGBATE se poursuit en 2015-2016.

Study of the pancreatic adenocarcinoma's metabolomic profile by HRMAS NMR spectroscopy

Auteurs : Stéphanie Battini 1,2, Alessio Imperiale 1,2, Karim Elbayed 1, Gerlinde Averous 3, François Faitot 4, Philippe Bachellier 4, Izzie-Jacques Namer 1,2

1 : ICube, UMR 7357 University of Strasbourg/CNRS and FMTS, Faculty of Medicine, Strasbourg, France,

2 : Department of Biophysics and Nuclear Medicine, Hautepierre Hospital, University Hospitals of Strasbourg, France,

3 : Department of Pathology, Hautepierre Hospital, University Hospitals of Strasbourg, France,

4 : Department of Visceral Surgery and Transplantation, Hautepierre Hospital, University Hospitals of Strasbourg, France

E-mail : battini@unistra.fr

Résumé

Introduction The aim of the present study was to define the global metabolomic profile of the pancreatic adenocarcinoma in comparison with healthy pancreatic tissue. The main idea was to identify metabolites that could be used as biomarkers using High Resolution Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance (HRMAS NMR) spectroscopy.

Materials and methods

Sixty-five samples were included in this study (thirty-nine pancreatic adenocarcinoma and twenty-six healthy pancreatic tissue). We used frozen tissues for all sample preparations. All HRMAS NMR spectra were performed on a Bruker Avance III 500 spectrometer which operated at a proton frequency of 500.13 MHz. A one-dimensional (1D) proton spectrum was acquired for each biopsy's insert. A combination of Principal Component Analysis (PCA) and Partial Least Square Discriminant Analysis (PLS-DA) was then adopted to evaluate the quality of our data, to identify possible outliers and to optimize the separation between tumor subgroups.

Results PLS-DA distinguishes pancreatic adenocarcinoma from healthy pancreatic tissue ($R^2Y = 0.85$, $Q^2 = 0.66$). Significant differences in metabolomic profiles were highlighted. Our preliminary results show that HRMAS NMR spectroscopy is a reliable method for classifying pancreatic lesions in patients suffering from pancreatic adenocarcinoma. Indeed, the metabolome profile in pancreatic adenocarcinoma differs from metabolome profile in healthy pancreatic tissue. Healthy pancreatic tissue exhibit a specific metabolic signature characterized by increased levels of glucose, glycine and, myo-inositol. Increased levels of ascorbate, glycerophosphocholine, phosphorylcholine, taurine and aspartate were highlighted in pancreatic adenocarcinoma.

Conclusion/discussion The present study demonstrates that HRMAS NMR spectroscopy provides important and solid information in the characterization of pancreatic adenocarcinoma. Metabolomic profiles inspection lead to potential biomarkers or oncometabolites identification involved in the pathogenesis of different entities. These findings might have clinical and biological implications.

Comparaison de l'effet des irradiations ablatives et normofractionnées sur deux lignées cellulaires tumorales

Auteurs : Hélène Burckel^{1,2}, Elodie Josset¹, Pierre Bischoff¹, Georges Noël^{1,2}

1 CLCC Paul Strauss, EA-3430, Laboratoire de Radiobiologie, 3 rue de la Porte de l'Hôpital, 67065 Strasbourg Cedex

2 CLCC Paul Strauss, Département de Radiothérapie, 3 rue de la Porte de l'Hôpital, 67065 Strasbourg Cedex

E-mail : hburckel@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

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

Méthode : Deux lignées cellulaires humaines ont été étudiées pour comparer les deux schémas d'irradiation : doses ablatives de 10 et 20 Gy (fraction unique) et doses normofractionnées délivrées en 5 et 10 fractions de 2 Gy. Des tests de survie clonogénique, de distribution des cellules dans le cycle cellulaire, de quantification de morts cellulaires, de quantification des foci H2AX et une étude in vivo sur souris xénogreffées ont été effectués.

Résultats : Deux groupes de réponses ont été observés en survie clonogénique avec des fractions de survie inférieures pour les irradiations ablatives. La distribution des cellules dans le cycle cellulaire diffère en fonction du schéma d'irradiation avec une prédominance des cellules en phases G2/M pour les doses ablatives. Les taux de cellules en apoptose, autophagie et nécrose varient selon le schéma d'irradiation et le temps d'évaluation. Le nombre de foci H2AX restant 24h post-irradiation est faible pour les deux schémas d'irradiation. In vivo, aucune différence de croissance tumorale n'a pu être observée, toutefois les doses ablatives semblent générer plus de nécrose.

Discussion : Des différences significatives ont été obtenues entre les deux schémas d'irradiation sur les tests in vitro. In vivo, aucune différence de volume tumoral n'a été observée mais des analyses complémentaires sont en cours pour compléter les données obtenues.

Etude rétrospective de validation d'ERα36, nouveau marqueur moléculaire pronostique de progression tumorale dans les cancers du sein

Auteurs : Chloé Morel¹, Alexandre Harlé^{1,2}, Amand Chesnel¹, Agnès Leroux², Clémence Chamard-Jovenin¹, Alain Jung³, Joseph Abecassis³, Taha Boukhobza¹, Jean-Louis Merlin^{1,2} et Hélène Dumond¹

1CNRS-Université de Lorraine, UMR 7039, Centre de Recherches en Automatique de Nancy, BP70239, Vandoeuvre lès Nancy, F-54506, France. 2Institut de Cancérologie de Lorraine, Service de Biopathologie, Nancy, France. 3EA 3430, Centre Paul Strauss, 3 rue Porte de l'Hôpital, Strasbourg, France.

E-mail : helene.dumond@univ-lorraine.fr

Résumé

Contexte

Les tumeurs mammaires sont classées selon leur statut ERα66, considéré comme principal médiateur des œstrogènes jusqu'à la découverte d'ERα36, un variant d'épissage membranaire. L'anticorps utilisé en immunohistochimie (IHC) pour déterminer le statut ER cible un épitope absent chez le variant ERα36, ce qui conduit à négliger sa présence lors du diagnostic.

Fort des résultats obtenus dans le cadre du projet Predict-ERm (CGE/Région Lorraine), ce projet vise à identifier certaines bases moléculaires des échappements thérapeutiques dans le traitement des tumeurs mammaires en déterminant l'implication de voies de signalisation dépendantes d'ERα36, les mécanismes de sa régulation en relation avec les données cliniques.

Patients et Méthodes

50 tumeurs mammaires classées cliniquement comme ER+ ou ER- ont été sélectionnées. Des échantillons fixés au formol et inclus en paraffine sont utilisés pour les analyses en IHC, des échantillons cryoconservés sont utilisés pour les autres analyses. L'objectif est (i) d'établir un lien entre le niveau d'expression, la localisation d'ERα36 (Q-RTPCR, IHC) et le statut de méthylation de son promoteur (MethylCollector Kit®), (ii) d'identifier les phosphoprotéines activées par ERα36 (Bioplex).

Résultats

A ce jour, les résultats obtenus en IHC sur 24 tumeurs (6 ER+, 18 ER-) révèlent le manque de spécificité de l'anticorps anti-ERα36 utilisé (Cell Applications). Ces résultats ne permettent pas d'établir de corrélations entre le niveau d'expression d'ERα36, l'état de méthylation de son promoteur et les données cliniques, même si des tendances se dessinent.

Conclusion

Les travaux se poursuivent pour étayer ces résultats préliminaires en révisant l'approche IHC et en augmentant les effectifs testés. A terme, cette étude translationnelle, financée par le CRAN et l'ICL, doit permettre de valider la valeur pronostique d'ERα36, et préciser les mécanismes moléculaires mis en jeu.

Caractérisation des tumeurs prostatiques induites par l'invalidation des suppresseurs de tumeurs Pten et p53 dans l'épithélium prostatique chez la souris.

Auteurs : Camille Emprou 1, Elise Grelet 1, Rana El Bizri 1, Julie Terzic 1, Jean-Marc Bornert 1, Vanessa Ueberschlag 1, Gilles Laverny 1, Maxime Parisotto 1, Daniel Metzger 1

1. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, département de génomique fonctionnelle et cancer, INSERM U694, CNRS UMR 7104, Université de Strasbourg, Strasbourg-Illkirch
2. Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg-Hautepierre

E-mail : camille.emprou@etu.unistra.fr

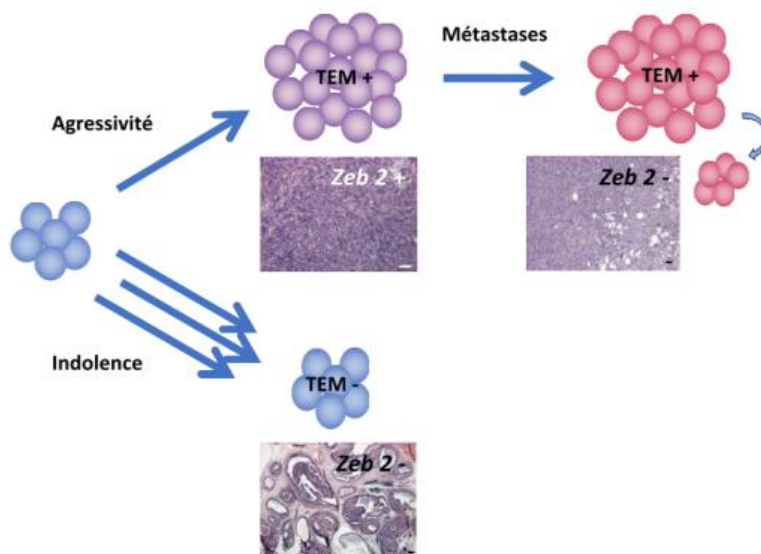
Résumé

Contexte : Le cancer de la prostate est la seconde cause de mortalité masculine par cancer dans les pays industrialisés. La perte de la fonction de PTEN et p53, deux gènes suppresseurs de tumeur, corrèle avec une plus grande agressivité, à l'apparition de métastases et à un pronostic nettement défavorable, mais les mécanismes à l'origine de cette évolution ne sont pas établis.

Méthode : Afin d'étudier les événements cellulaires et moléculaires secondaires à la perte de PTEN et p53 dans le cancer de la prostate, le laboratoire a développé un modèle murin dans lequel Pten et Trp53 sont spécifiquement invalidés dans les cellules épithéliales de la prostate adulte. Pour caractériser les tumeurs prostatiques développées et déterminer leur potentiel métastatique, des études histologiques et transcriptomiques ont été réalisées.

Résultats : L'analyse des souris mutantes 5 mois après l'invalidation de Pten et Trp53 montre qu'elles développent majoritairement des tumeurs de petite taille, composées de néoplasie intra-épithéliales (PINs), non infiltrantes, non métastatiques et n'exprimant pas de marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Cependant, 16 % des souris mutantes présentent des tumeurs de plus grande taille, peu différenciées et invasives, exprimant des marqueurs de TEM et dont certaines développent des métastases. De plus, parmi les tumeurs de grande taille, nous avons mis en évidence une corrélation inverse entre l'expression du facteur de transcription Zeb2, inducteur de TEM, et la présence de métastases.

Discussion : Ces observations sont en faveur d'un rôle de la TEM, et en particulier de Zeb2, dans la progression loco-régionale et à distance des tumeurs développées par les souris mutantes. Ces résultats mettent également en évidence l'intérêt des modèles animaux pour l'étude du développement des cancers de la prostate, et l'identification de nouveaux marqueurs pronostiques.



Caractérisation des tumeurs prostatiques induites par l'invalidation des suppresseurs de tumeurs Pten et p53 dans l'épithélium prostatique chez la souris.

Theranostic innovative nanoparticles for nanomedicine

Auteurs : Audrey Parat^{1,2}, Sylvie Bégin-Colin² and Delphine Felder-Flesch¹

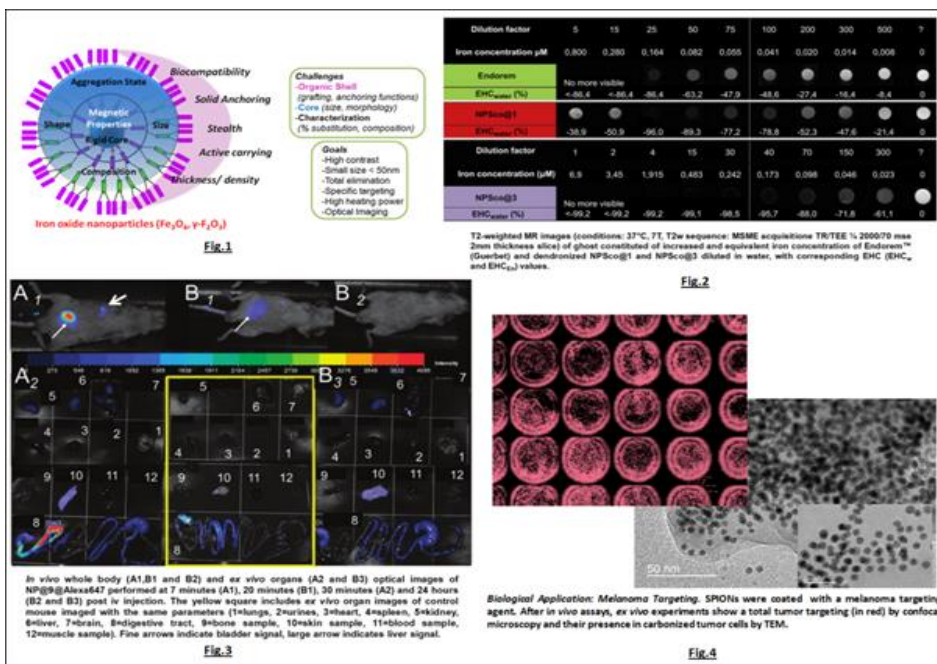
1 : IPCMS-UMR7504, DMO, 23 rue du Loess, BP 34, 67034 Strasbourg cedex 2, France
 2 : IPCMS-UMR7504, DCMi, 23 rue du Loess, BP 34, 67034 Strasbourg cedex 2, France

E-mail : audrey.parat@ipcms.unistra.fr

Résumé

The use of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles or SPIONs (size < 50 nm) offers great interest in Nanomedicine, either for diagnosis (targeting, protein purification...) or therapy (hyperthermia, controlled drug delivery...) [1]. Our research focusses on biocompatible SPIONs for theranostic applications. We developed an innovative approach based on a strong phosphonate anchoring at the nanoparticle surface, combined with a branched coating (dendritic) this later providing great properties to the final nano-object such as: stability in physiological media, increased MRI contrast (higher than polymer-coated commercial products), ideal biodistribution and bioelimination [2,3,4] (fig. 1 and 2).

Our nanoparticles circulate freely and without RES uptake after intravenous (IV) injection. They are eliminated in 24h, both through urinary and hepatobiliary pathways (fig.3). In vivo active targeting towards melanoma tumors has been confirmed by ex vivo confocal microscopy (fig.4). These new nanomaterials have proved their efficiency for diagnosis. Further investigations aim at proving their therapeutic effect through magnetic hyperthermia.



[1] Journal of Materials Chemistry, 2004, 14, 2161-2175
 [2] Contrast Media & Molecular Imaging, 2011, 6, 132-138
 [3] Biomaterials, 2011, 32, 8562-8573
 [4] Chem. Commun., 2013, 49, 9158-9160

Diagnostic and prognostic value of circulating tumor cells detection in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis

Auteurs : Xianglei WU³, Qian TU^{1, 2}, Gilbert FAURE^{1, 2}, Patrice Gallet⁴, Chantal KHOLER^{1, 2}, Marcelo DE CARVALHO^{1, 2}

1: Laboratory of Immunology, Nancytomique platform, CHU of Nancy, France.

2: SBS Department, CRAN, UMR 7039 CNRS, University of Lorraine, France.

3: Department of Otolaryngology - Head and Neck surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, China

4: Department of Otolaryngology and Cervico-facial Surgery, CHU of Nancy, France.

E-mail : wxlthibaut@gmail.com

Résumé

Object: An assortment of techniques has been developed to detect circulating tumor cells (CTC) in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) but their diagnostic value are currently under debate. The goal of this study is to consolidate current evidence regarding the assays of CTC to diagnose and predict the clinical outcome of HNSCC through a system review and a meta-analysis.

Methods: A computerized retrieval of literatures was conducted without time restrictions using the electronic database in December 2014. Information source include Pubmed (contains MEDLINE and PreMEDLINE), Google Scholar, EMBASE, Scopus and Web of Science. Diagnostic accuracy variables [i.e. sensitivity (Sen.), specificity (Spe.), likelihood ratios (LR+ and LR-), diagnostic odds ratios (DOR) and area under curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve] were pooled and analyzed by using Meta-DiSc v.1.4 software. For assessing the association between CTC positivity and clinical outcome of patients, Engauge Digitizer v.4.1 and Stata v.12.0 were used to estimate the pooled Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for Disease free survival (DFS), progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The association between presence of CTC and clinical features of patients were also analyzed. Between-study heterogeneity was evaluated by inconsistency index (I²).

Results: Twenty-two retrieved studies were eligible for system review, of which 9 conformed the criteria for meta-analysis of diagnostic test and 5 for analysis of prognostic value. The overall Sen. and Spe. were 44.4% (0.393-0.497, 95%CI) and 92.9% (0.882-0.962, 95%CI), respectively. Since significant heterogeneity presented for overall sensitivity (I² = 95.6%), subgroup analysis showed 24.6% pooled Sen. and 100% pooled Spe. of detections by using positive selection strategy, which moreover presented low heterogeneity (I² = 26.8% for Sen. and I² = 0% for Spe.). The other variables of this subgroup showed CTC detection as a moderate - strong evidence of diagnostic (LR+ = 4.9, LR- = 0.8, DOR = 6.18, AUC = 0.97).

Besides, the presence of CTC was significantly associated with shorter DFS (HR = 4.63, 95%CI = 2.51- 8.52, I² = 25.4%).

Conclusion: Current evidences identified the CTC detection as an extremely specific, but low sensitivity test in HNSCC. Presence of CTC indicates a worse DFS. But other than simply increasing sample size, further studies should consider more rigorous experimental design, such as control group set-up.

Multicolor flow cytometry to detect minimal residual disease in ovarian tissue from leukemia patients

Auteurs : ZVER T. , Mouloungui E.1,2,3, Garnache-Ottou F.1,2,4,Decanter C.5, Rives N.6, Poirot C.7, Diligent C.8, Roux C.1,2,3, Amiot C.1,2,3

1INSERM UMR 1098, 1 Bd A Fleming, F-25020 Besançon Cedex, France

2Université de Franche-Comté, SFR FED4234, F-25000 Besançon Cedex, France

3CHRU Besançon, Service de Biologie et Médecine de la Reproduction - Cryobiologie, CIC 1431, F-25030 Besançon Cedex, France

4EFS Bourgogne Franche-Comté, F-25020 Besançon Cedex, France

5CHRU Lille, Service de Gynécologie Endocrinienne et Médecine de la Reproduction, F-59037 Lille Cedex, France

6CHU Rouen, Laboratoire de Biologie de la Reproduction, F-76031 Rouen Cedex, France

7CHI Poissy-Saint Germain en Laye, Unité de Préservation de la Fertilité, F-78100 Saint Germain en Laye, France

8Maternité Régionale Universitaire de Nancy, Unité de Biologie de la Reproduction, F-54042 Nancy Cedex, France

E-mail : t1zver@chu-besancon.fr

Résumé

Introduction: Ovarian cortex cryopreservation performed before potentially sterilizing treatment and its secondary autograft, is a real option to preserve and then restore fertility. However in leukemia patients, there is a real concern regarding the presence of cancer cells in the cryopreserved ovarian cortical strips, which could lead to the recurrence of the disease when grafting. The purpose of this work was to develop and validate an original technique of minimal residual disease (MRD) detection in ovarian cortex from acute leukemia patients using multicolor flow cytometry (MFC).

Material and Methods: We developed an automated dissociation protocol for ovarian cortex, combining mechanical and enzymatic effects and we designed an experimental model consisting in the addition of a series of leukemic cell dilutions into isolated cell suspensions obtained from non contaminated ovarian cortex. MFC allowed us to identify leukemic cells by their specific leukemia associated phenotype (LAP), among the viable single cell subpopulation. This modelization was validated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and also for acute myeloid leukemia (AML). Then the method was applied to MRD detection in cryopreserved ovarian cortex from 7 ALL and 5 AML patients.

Results: In this experimental model, we are able to detect the presence of leukemic cells by MFC with a high specificity and a robust sensitivity of 10^{-4} (20 events with specific LAP among 200 000 viable events). Of the 12 leukemia patients tested, one T-ALL and 3 AML patients showed a positive ovarian MRD by MFC, while no molecular markers were available for these 4 patients.

Conclusion: MFC is a useful method for MRD detection in ovarian cortex in leukemia patients. This approach can be applied to 100% of acute leukemia patients and is essential (used alone or associated with PCR and/or xenograft) to evaluate the risk of cancer reseeding before ovarian cortex autograft.

Utility of p16INK4A and Ki 67 immunocytology for the interpretation of atypical hyperchromatic crowded cell groups (AHCG) in ASC-H liquid based Sure-Path Pap tests in our everyday practice HR-HPV HCII test results with Follow-up Outcomes

Auteurs : GRESSEL Anne (1), Andrianirina ALC (1), Madis S (1), Fasquelle F (1), Tingaud C (1), Jost M (1), Bellocq JP(1), Baldauf JJ (2), Avérous G (1)
(1) Département of Pathology, University Hospital Strasbourg (France)
(2) Département of Gynecology, University Hospital Strasbourg (France)

E-mail : anne.gressel@orange.fr

Résumé

Context

Atypical hyperchromatic cell clusters (AHCG) in Pap tests raise the differential diagnosis between immature squamous metaplasia and high grade SIL. P16INK4A and Ki 67 immunocytology was reported to be a useful tool to overcome limitations of Pap cytology.

Method

Between 2007 and 2010, 69849 liquid based Sure-Path Pap tests were performed in our laboratory. 150 (0,2%) were reported ASC-H. We used HC2 for the detection of HR-HPV. Immunocytology for p16 and Ki 67 was performed on LBC slides of 23 cases with AHCG and correlated with follow-up histology.

Results

Intense nuclear and cytoplasmic p16 staining of AHCG was observed in 13 cases with a high Ki67 proliferative index (>70%). In all these cases histological diagnosis was CIN 2+or AIS.

4 cases showed weak patchy staining of metaplastic cells: Ki 67 was <50%. 2 cases showed rare isolated intensely stained atypical cells with rare clusters on the Ki67 slide with 70% positive cells. All 23 cases were HR-HPV positive.

Of all ASC-H cases HR-HPV data was available from 138 cases with 98 (71%) positive HR-HPV results. Follow-up data was available for 132 patients. Of the HR-HPV positive cases with follow-up data (88), 33 (37,5%) showed CIN 3, one associated to AIS, 1 microinvasive squamous cell carcinoma, 15 (17 %) CIN2, 5 (5,6%) CIN 1, 1 adenocarcinoma and 2 VAIN 3. For 5 patients follow-up cytology was ASC-US+. Of the HR-HPV negative cases 3 had CIN 3, one patient had carcinosarcoma.

The PPV of a positive HPV test was 69,7%, its NPV 88,6 % with a good sensitivity of 94,5 % but a specificity of only 50,8 %. P16/Ki67 has a very good PPV (92.8%), good specificity (86.6%) and sensitivity (85.7%) but a lower NPV (83,3%).

Discussion

Given the high rate of CIN 2+ (43,3%) in ASC-H and the low specificity of the HPV-test, colposcopy/biopsy is indicated regardless of the HPV testing result. P16/Ki67 immunocytology is very helpful in distinguishing benign cell clusters from HR-HPV associated high grade lesions.

Une analyse du transcriptome de tumeurs oropharyngées HPV-positives met en évidence un sous-groupe de mauvais pronostic

Auteurs : Alain C. JUNG (1), Anaïs NICOL (1), Sonia LEDRAPPIER (1), Sylvie JOB (2), Aurélien DE REYNIES (2), Bohdan WASYLYK (3), Joseph ABECASSIS (1)

1 Laboratoire de Biologie Tumorale, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA3430 de l'Université de Strasbourg, F. 67065 Strasbourg, France.

2 Programme Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT), Ligue Nationale Contre le Cancer, F. 75014 Paris, France

3 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France ; Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, F. 67404 Illkirch, France ; Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U964, F. 67404 Illkirch, France ; Université de Strasbourg, F. 67404 Illkirch, France.

E-mail : ajung@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Contexte : L'infiltration du microenvironnement tumoral par des lymphocytes T cytotoxiques jouerait un rôle dans le meilleur pronostic des tumeurs oropharyngées HPV+. En revanche, certaines tumeurs HPV+ génèrent des métastases agressives de localisation atypiques. L'orientation de la réponse immunitaire vers sa composante cytotoxique ou inflammatoire est en partie régulée par la polarisation des macrophages associés aux tumeurs (TAMs) (sous-type M1 vs. M2). Nous souhaitons analyser si cette polarisation est observée in vivo. L'objet de notre approche est aussi d'identifier des biomarqueurs caractérisant les tumeurs HPV+ de mauvais pronostic.

Méthodes : une analyse non supervisée en composante principale du transcriptome de 8 échantillons HPV+ a été réalisée. Une méta-analyse utilisant les gènes les plus différenciellement exprimés a été menée sur 2 jeux de données publiques indépendants. L'analyse de marqueurs candidats, ainsi que de gènes relatifs à la polarisation des macrophages, a été réalisé par qRT-PCR. Les survies ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Deux groupes de tumeurs HPV+ se distinguant par l'expression de 99 gènes sont identifiés. Le Groupe 1 se caractérise par la surexpression de gènes relatifs à la réponse immunitaire. Les termes Gene Ontology « epidermis development » et « cell adhesion » sont enrichis dans le Groupe 2. Ces deux groupes sont retrouvés dans deux jeux de données publiques indépendants. Les tumeurs du groupe 2 sont de mauvais pronostic. Ces résultats sont confirmés par qRT-PCR. L'expression de gènes relatifs aux TAMs M1 est corrélée à ceux caractérisant les lymphocytes T CD8+.

Discussion: Nos résultats suggèrent une hétérogénéité moléculaire des tumeurs oropharyngées HPV+ qui pourrait être à l'origine d'un pronostic différent. La validation de biomarqueurs robustes sera indispensable à l'avenir de manière à identifier les patients HPV+ pouvant bénéficier de désescalade thérapeutique ou de traitements innovants.

Regulation of HPV16 early genes in a model of cervical cancer

Auteurs : MOREL Adrien¹, Baguet Aurélie¹, Demeret Caroline², Mougin Christiane¹, Prétet Jean-Luc¹

¹ EA3181, Univ Franche-Comté, CHRU, Besançon, France.
² Department of virology, Pasteur Institute, Paris, France.

E-mail : adrien.morel@univ-fcomte.fr

Résumé

High risk Human Papillomaviruses (HPV) cause cervical cancer. HPV DNA integration in the host cell genome leads to the loss of the E2 gene. The corresponding protein that normally represses E6/E7 expression through its binding to E2 Binding Sites (E2BS) present on the Long Control Region (LCR) is no more functional. DNA integration thus contributes to E6 and E7 overexpression and p53 and pRb degradation. Since CpG dinucleotides are present in HPV16 E2BS, we investigated whether E6 expression was also submitted to epigenetic regulation.

CaSki cells with methylated E2BS and not expressing E2 were treated by 5-aza-2'deoxyctidin (5azadC). Furthermore, they were transduced with Ad-E2 or transfected with peGFPE2. Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assays were realized with anti-E2 antibodies. A decrease of E2BS methylation was observed in cells treated with 5azadC. This was accompanied by a decrease of E6 expression at both mRNA and protein level in absence of E2. TBX20, that belongs to a family of transcription factors known to bind HPV16 promoter and which expression is up-regulated in 5azadC-treated cells, might be a good candidate to repress E6 expression.

As expected, a decrease of E6 expression was also significant when E2 was transduced/transfected in CaSki cells whether they were treated or not by 5azadC. ChIP experiments showed that 5azadC induced a 2-fold enrichment of E2BS containing DNA sequences in E2 expressing CaSki cells. This indicates that the demethylation of viral DNA promotes the binding of E2 on the LCR.

Taken as a whole our data show that HPV16 oncoprotein expression is regulated in an epigenetic manner via viral and cellular factors.

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) signature in HPV positive and negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)-derived cell lines

Auteurs : MOURAREAU Céline 1,2, BOULAGNON-ROMBI Camille³, NAWROCKI-RABY Béatrice¹, POLETTE Myriam^{1,2}, BIREMBAUT Philippe^{1,2}, CLAVEL Christine^{1,2}, DALSTEIN Véronique^{1,2}

- 1 - INSERM, UMRS 903, SFR CAP-Santé, URCA, CHU Maison Blanche, Reims, France;
- 2 - Laboratoire Pol Bouin, CHU Maison Blanche, Reims, France;
- 3 - Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU Robert Debré, Reims, France

E-mail : celine.mourareau@univ-reims.fr

Résumé

Background. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) presents heterogeneous clinical behavior and response to therapies. There is a need to improve the classification of these tumors, to better stratify patients and therapeutic options. HPV-positive HNSCC subset (about 25 % of cases) is recognized to have generally a much more favorable prognosis, as compared to the classical tobacco-alcohol-induced counterpart (75 % of cases). To the opposite, epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a key process associated with tumor progression and metastasis, is associated with poor prognosis.

Objective. The aim of this work was to characterize the EMT signature of HPV-positive and HPV-negative cell lines derived from HNSCC, to identify relevant cellular models to study the relation between EMT and HPV status.

Results. We studied 4 HPV16-positive (UD-SCC2, UPCI: SCC090, 93-VU-147T, UM-SCC47) and 3 HPV-negative (UD-SCC1, FaDu, UM-SCC4) cell lines. HPV status was confirmed by detection of viral DNA sequences (L1, E2, E6, E7), RNA sequences (E6*I) and p16, p53 and pRb cellular protein expression levels. Basal epithelial and mesenchymal protein expression patterns were studied by western blotting and immunocytochemistry. All 7 studied cell lines showed a preserved expression of epithelial markers (E-cadherin and beta-catenin) but only 3 cell lines showed in addition a co-expression of 2 important mesenchymal markers (N-cadherin +/- vimentin), independently from HPV status. This latter expression pattern could be considered as characteristic for EMT phenotype and was strengthened by stimulation with EGF and/or TGF-beta, which are known EMT-inducers. We demonstrated that cell lines with EMT markers expression harbored also invasive properties.

Conclusion. EMT phenotype seems to be independent from HPV status. We draw the hypothesis that EMT and HPV status could be combined to define different prognostic outcomes: more favorable for EMT-/HPV+, less favorable for EMT+/HPV-.

THE EXPRESSION OF TUMOR SUPPRESSOR PTPRD IS DOWN-REGULATED IN THE LIVER OF PATIENTS WITH HCV INFECTION AND IN TUMOR LESIONS OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Auteurs : Van RENNE Nicolaas¹, Francois H. T. Duong³, Claire Gondeau⁴, Diego Calabrese³, Nelly Fontaine^{1, 2}, Amina Ababsa^{1, 2}, Sarah C. Durand^{1, 2}, Patrick Pessaux^{1, 2, 5, 6}, Markus H. Heim³, Thomas F. Baumert^{1, 2, 5, 6}, Joachim Lupberger*^{1, 2}

¹Inserm U1110, Institute for Research on Viral and Liver Diseases, ²Université de Strasbourg, Strasbourg, France, ³ Department of Biomedicine, Hepatology Laboratory, University of Basel, Basel, Switzerland, ⁴ Inserm U1040, Biotherapy Research Institute, Montpellier, ⁵ Insitut Hospitalo-Universitaire, ⁶ Pole Hepato-digestif, Nouvel Hopital Civil, Strasbourg, France

E-mail : vanrenne@unistra.fr

Résumé

It is generally assumed that HCV contributes to HCC development directly by viral proteins and indirectly by signal transduction. Cellular signaling cascades are tightly regulated by protein phosphatases and their aberrant expression is involved in various diseases and syndromes. However, the global impact of HCV infection on the expression of phosphatases is unknown. We aim to identify how HCV affects protein phosphatase expression patterns. We studied the expression of 84 phosphatases in liver biopsies of chronic HCV-infected patients using using real-time PCR, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and Western blotting. We identified 29 phosphatases that are significantly ($p < 0.01$, Mann-Whitney U-test) deregulated. Among the identified hits were several phosphatases associated with cancerogenesis including the tumor suppressor gene phosphotyrosine phosphatase, receptor type D (PTPRD). PTPRD expression did not correlate with the METAVIR score of the studied biopsies suggesting that PTPRD expression is independent from tissue inflammation and fibrosis. Moreover, PTPRD was downregulated in primary human hepatocytes (PHH) infected with HCVcc (JFH1), while IFN-alpha treatment had no impact on PTPRD. Taken together, the data suggest that HCV specifically and directly impairs PTPRD expression in hepatocytes independent from the innate immune response. Furthermore, we demonstrated that PTPRD expression is impaired in transformed liver cell lines and in tumor lesions of HCC patients, which we confirmed by *in silico* analysis of a microarray database (Hoshida et al. N. Engl. J. Med. 2008). These data demonstrate an impaired PTPRD expression associated with HCC. Intriguingly, PTPRD dephosphorylates STAT3. We previously demonstrated that STAT3 has an important proviral effect on HCV infection (Lupberger et al., Hepatology 2013). It is thus conceivable that HCV downregulates PTPRD for its replication and immunoevasion with potential consequences for HCC development.

Etude de l'effet anti-tumoral de la combinaison d'un donneur de monoxyde d'azote (Nitronal) et d'une chimiothérapie (FOLFOX) dans le cancer colique

Auteurs : [Lucile Dondaine*](#), Nadhir Yousfi*, Cindy Racoeur, Ali Bettaieb et Catherine Paul

EPHE Laboratoire d'immunologie et immunothérapie des cancers ; EPHE EA7269 EPHE – Université de Bourgogne ; 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon

E-mail : lucile.dondaine@u-bourgogne.fr

Résumé

Le traitement standard du cancer du côlon métastatique est la chimiothérapie par le FOLFOX (association d'acide FOLinique, de 5-Fluorouracile et d'OXaliplatine). Néanmoins, la maladie va tendre vers un échappement des cellules cancéreuses à la chimiothérapie. L'enjeu est donc de contourner cette résistance à la chimiothérapie. Actuellement les stratégies thérapeutiques consistent à associer le FOLFOX à d'autres drogues anti-cancéreuses agissant par d'autres voies dans le but d'éliminer les cellules résistantes. C'est dans cette optique que le laboratoire cherche à mettre en évidence l'effet du Nitronal (Forme injectable du Glycéryl Trinitrate), un donneur de monoxyde d'azote associé au FOLFOX dans les thérapies anticancéreuses.

Afin de déterminer l'effet anti-tumoral et les mécanismes mis en jeu, nous réalisons des études in vivo chez la souris Balb/c mais également sur des souris NOD-SCID gamma et nude pour mettre en évidence l'implication des cellules du système immunitaire. Ces différentes souris sont porteuses de tumeurs d'origine colique CT26 (cellules syngéniques des souris Balb/c).

Nous montrons in vivo que la combinaison Nitronal / FOLFOX induit un effet anti-tumoral aussi bien dans un modèle de tumeurs sous-cutanées que dans un modèle de nodules pulmonaires d'origine colique. De plus, nous observons in vivo et ex vivo une implication des cellules du système immunitaire, des lymphocytes T et des cellules NK dans l'effet antitumoral du à la combinaison Nitronal / FOLFOX. Dans l'avenir, nous pourrions réaliser un essai clinique de phase I/II afin d'évaluer l'impact d'un donneur de monoxyde d'azote chez des patients atteints de cancer colorectal à un stade avancé et traités avec du FOLFOX.

TNC and platelets as accomplices in cancer progression

Auteurs : Constance Ahowesso¹, Zhen Sun¹, Devardarsen Murdamoothoo¹, Anna Brown¹, Caroline Spenle¹, Camille Jost¹, Christiane Arnold¹, Annick Klein¹, Olivier Lefebvre¹, Catherine Bourdon², Pierre Mangin² and Gertraud Orend¹

¹University of Strasbourg. Inserm 1109 -- 3 Avenue Molière 67200 Strasbourg, France

²INSERM U949, EFS Strasbourg.

E-mail : constance.ahowesso@inserm.fr

Résumé

The tumor microenvironment (TME) plays an instrumental role in cancer progression where the extracellular matrix molecule tenascin-C (TNC) is highly expressed. High TNC expression correlates with a bad survival prognosis in several cancers. Although TNC is known to promote cancer progression and breast cancer lung metastasis the underlying molecular mechanisms are poorly understood.

In the MMTV-NeuNT breast cancer model angiogenesis represents an important step towards lung parenchymal metastasis. We observed platelets to attach to the intravascular tumor cell emboli which colocalized with TNC expression. In the absence of TNC lung metastasis was reduced which correlated with smaller intravascular tumor emboli and reduced abundance of platelets in these emboli.

To understand whether and how platelets impact on lung metastasis together with TNC and to mimic the 3D TME we had established a spheroid assay and employed our novel breast cancer NT193 and oral squamous cell carcinoma cell line OSCC2G that were engineered to downregulate TNC by shRNA knockdown technology. In addition, we also analysed the impact of added platelets or TNC as well as adhesion to a TNC substratum on cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal-transition (EMT).

We observed that TNC and platelets promote cell proliferation and EMT like morphological changes. Moreover, TNC promoted TGF β signaling through the non-smad pathway. The underlying molecular mechanisms are under further investigation. Our data suggest that TNC in conjunction with platelets play an important role in cancer cells behaviour and lung metastasis.

Thus the TNC – platelet axis may provide an attractive target for blocking cancer cell proliferation and tumor cell dissemination.

LRP-1 joue un rôle dans la migration des cellules de carcinome thyroïdien dans un modèle de culture 3D de collagène de type I

Auteurs : APPERT-COLLIN Aline*, Amar Bennisroune*, Christine Terryn, Anthony Le Cygne, Jérôme Devy, Pierre Jeannesson, Hamid Morjani et Stéphane Dedieu

* Co-premiers auteurs

UMR/CNRS 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, Université de Reims-Champagne-Ardenne, Reims

E-mail : aline.bennisroune@univ-reims.fr

Résumé

LRP-1 (*LDL-receptor related protein-1*) est un récepteur d'endocytose multifonctionnel impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. LRP-1 coordonne l'organisation du cytosquelette d'actine, soutient la dynamique des interactions cellule-matrice extracellulaire permettant le maintien d'un état d'attachement favorable à l'invasion tumorale, ce qui contribue à l'agressivité des cellules cancéreuses. Au sein du microenvironnement tumoral, certains composants fibrillaires de la matrice extracellulaire dont en particulier le collagène de type 1, pourraient avoir un impact sur la capacité de LRP-1 à moduler la dynamique du protéome membranaire. C'est pourquoi, cette étude a pour but d'évaluer le rôle du collagène de type 1 sur les fonctionnalités du récepteur LRP-1 dans la migration des cellules cancéreuses dans un système de culture tri-dimensionnelle (3D) afin de se rapprocher des conditions *in vivo*. Dans ce but, nous avons étudié par vidéomicroscopie le potentiel migratoire de cellules de carcinome thyroïdien FTC-133 dont l'expression de LRP-1 est inhibée par interférence ARN. L'analyse de la vitesse de migration des cellules par vidéomicroscopie suggère que lorsque l'activité d'endocytose de LRP-1 est altérée, la vitesse de migration en matrice 3D des cellules tumorales est fortement diminuée et la morphologie des cellules est caractérisée par une absence de protrusions. Les voies de signalisation associées aux propriétés migratoires sont aussi modifiées. LRP-1 apparaît contrôler ces processus en participant notamment à l'activation de FAK et en inhibant l'activité Rho. Ces données démontrent pour la première fois dans un modèle de culture 3D le rôle de LRP-1 dans la migration des cellules tumorales et suggère le rôle possible d'une interaction entre LRP-1 et le collagène de type -1 dans ces processus. L'ensemble des résultats obtenus font de LRP-1 un marqueur potentiel de la progression tumorale *in vivo*.

Mucdhl, une cadhérine atypique qui diminue dans les cancers coliques de mauvais pronostic et inhibe la β -caténine de manière non classique

Auteurs : BARANGER Mathilde 1, MELLITZER G. 1, MARISA L. 2, MARTIN E. 1, I DULUC I. 1, FREUND J-N. 1, GROSS I. 1

1 INSERM UMR_S 1113, Université de Strasbourg, 3 Av. Molière 67200 Strasbourg, France
2 « Carte d'Identité des Tumeurs » Programme, Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, France

E-mail : mathilde.baranger@etu.unistra.fr

Résumé

Introduction. Mucdhl, gène peu étudié et apparenté aux Cadhérines, possède des caractéristiques originales et pourrait jouer un rôle important dans l'homéostasie intestinale. Récemment, Mucdhl a été montré comme contribuant à l'adhésion intermicrovillositaire à l'apex des entérocytes(1). L'expression de Mucdhl est régulée par le suppresseur de tumeurs intestinal Cdx2(2) et des résultats préliminaires suggèrent une diminution de celle-ci dans les cancers colorectaux humains (CCR)(2,3). Ce travail vise à caractériser le mode d'action de Mucdhl et son expression dans les différents sous-types tumoraux.

Matériel & Méthodes. L'interaction fonctionnelle Mucdhl/ β -caténine a été analysée par des expériences de gène rapporteur (Topflash), de co-immunoprécipitation et de Proximal Ligation Assay (PLA). Les protéines Mucdhl et β -caténine ont été détectées par immunohistochimie sur des modèles murins de tumorigenèse colique induite génétiquement (souris $Apc^{\Delta14/+}$) ou induite par un agent chimique (AOM). L'expression de Mucdhl a également été étudiée par transcriptomique sur une cohorte de 566 cancers coliques (CC) humains.

Résultats. Nous avons identifié la β -caténine comme partenaire de Mucdhl et montré que cette cadhérine atypique réduit l'activité de celle-ci sur le facteur nucléaire TCF4 ($p < 0.001$). En utilisant des plasmides d'expression codant pour des formes tronquées de Mucdhl, nous avons montré que la région extracellulaire contenant les domaines cadhérine, ainsi qu'un fragment cytoplasmique, sont requis pour l'interaction avec la β -caténine. De manière intéressante, les formes de Mucdhl contenant respectivement les domaines cadhérine extracellulaires et transmembranaire, ou uniquement les domaines cadhérine, inhibent l'activité de la β -caténine malgré leur incapacité à interagir avec elle.

En parallèle, nous avons observé que l'expression de Mucdhl est réduite dans les adénomes et adénocarcinomes de souris $Apc^{\Delta14/+}$ et de celles traitées à l'AOM, par rapport à la muqueuse saine adjacente. Néanmoins, ceci n'est pas corrélé à une accumulation nucléaire de la β -caténine. Corroborant ces résultats, le taux de transcrits de Mucdhl est diminué dans les CC humains, plus particulièrement dans le sous-type moléculaire "cellule souche cancéreuse »(4) qui est de mauvais pronostic et présente une perte d'expression de Cdx2.

Conclusion. L'expression de Mucdhl est réduite dans les tumeurs dites " cellule souche cancéreuse " et pourrait relayer certaines activités du suppresseur de tumeur Cdx2 en bloquant l'activité de la β -caténine. Cependant, Mucdhl utilise un mécanisme indirect, différent de celui des Cadhérines classiques et sa perte ne semble pas suffisante pour activer la β -caténine dans les tumeurs.

(1)Crawley et al, 2014 Cell 157:433-46; (2)Hinkel et al, 2012 Gastroenterology 142:875-85 ; (3)Losi et al, 2011 Hum Pathol 42:960-71 ; (4)Marisa et al, 2013 PLoS Med 10.

Mots clés : Mucdhl, cancer colique, β -caténine

Delta-2-Troglitazone targets mitochondria in triple-negative breast cancer cells: a metabolic change contributing to sensitization of cancer cells to chemotherapy?

Auteurs : BERTHE Audrey, S. Grandemange (1,2), M. Boisbrun (3,4), F. Bost (5,6), M. Zaffino (1,2), S. Flament (1,2), S. Mazerbourg (1,2)

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

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

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

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

(5) Inserm U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Team «Cellular and molecular physiopathology of obesity and diabetes» Nice, F-06204, France

(6) Université de Nice Sophia-Antipolis, Faculty of Medicine, Nice, F-06204, France

E-mail : audrey.berthe@univ-lorraine.fr

Résumé

Background: Resistance to conventional therapies for triple-negative mammary tumors are strong arguments for the search for new therapeutic agents. A strategy is to develop drugs targeting energetic metabolism to sensitize cancer cells to chemotherapy. Thiazolidinediones display antiproliferative effects which could be the result of mechanisms altering cell metabolism. Our objectives are to characterize the modifications of the triple-negative breast cancer cell line MDA-MB231 metabolism after Delta-2-Troglitazone (D2T) exposure and to define whether D2T could potentiate the action of chemotherapeutic agents.

Methods: Cell numbers were assessed by crystal violet staining. NAD⁺ and NADH concentrations were determined by chemiluminescence. Lactate and glucose concentrations were measured with an YSI 2950 Biochemistry Analyzer. Mitochondrial activity was assessed by oxygraphy.

Results: 48h cell treatment with D2T (75 μ M) inhibited cell proliferation. At the metabolic level, NAD⁺/NADH ratio was increased after a 24h treatment, suggesting that glycolysis and/or mitochondrial respiration could be altered. Oxygen consumption was diminished after a 24h exposure to D2T, associated with a decreased mitochondrial efficiency and a mitochondrial decoupling. At the glycolytic level, lactate production and glucose consumption were increased in D2T-treated cells. Finally, D2T at a lower dose (15 μ M) potentiated the effects of 2-DG (2-Deoxyglucose, a glycolytic inhibitor) and doxorubicin on cell viability.

Conclusion: D2T induces metabolic changes in cancer cells MDA-MB231. D2T targets mitochondrial activity likely leading to the stimulation of glycolysis. Besides, a low dose of D2T potentiates the action of 2-DG and doxorubicin on cell viability. The impact of the D2T/doxorubicin combination on proliferation and apoptosis has to be characterized. Overall, the link between the metabolic alteration observed with D2T and its antiproliferative effect has to be demonstrated.

Pnictogen Functionalized NHC-Platinum(II) Complexes : Towards Novel Anticancer Agents

Auteurs : BOUCHÉ Mathilde, Georges Dahm, Thierry Achard, Stéphane Bellemin-Laponnaz

DMO - 23 rue du Loess - 67034 Strasbourg

E-mail : bouche@ipcms.unistra.fr

Résumé

Since the discovery of Cisplatin high cytotoxicity against human cancer cells and subsequent FDA's approval in 1978, promising properties of platinum complexes has been highlighted. Nevertheless, the best-selling Cisplatin is not effective against all cancer cell lines and suffers severe side effects. Therefore research has been directed toward novel active complexes offering higher selectivity and avoiding cellular repair. Among these, platinum N-Heterocyclic Carbene (NHC) complexes have demonstrated very promising results as anticancer agents. Besides arsenic and antimony derivatives are known since decades for their biological activities and are still currently investigated for medical applications. Accordingly combination of NHCplatinum complexes with pnictogen ligands has been investigated to access a synergetic effect. Thus we developed a modular, simple and high-yielding method allowing the introduction of a range of pnictogen ligands taking advantage of the lability of a trans pyridine ligand in an NHC-Pt(II)-pyridine complex. Neutral cis complexes were obtained as well as cationic NHC-diphosphine/arsine/stibine species.



Figure 1: Ligand exchange toward NHC- platinum(II)-pnictogen complexes

Cytotoxic activities of these novel species have been established against various human cancer and healthy cell lines. Moderate synergistic effect was observed for several NHC-platinum-pnictogen complexes, highest activities being observed for cationic complexes.

1. W. liu, R. Gust, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 755.
2. A. Amin, A. Buratovich, Mini-Rev. Med. Chem. 2009, 9, 1489.
3. E. Chardon, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Laponnaz, Chem. Asian. J. 2013, 8, 1232.
4. E. Chardon, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Laponnaz, Organometallics 2012, 31, 7618.
5. D. Brissy, M. Skander, P. Retailleau, G. Frison, A. Marinetti, Organometallics 2009, 28, 140.

Biobanking of Fresh-frozen Human Adenocarcinomatous and Normal Colon Tissues: Which Parameters Influence RNA Quality?

Auteurs : GALISSIER Thibaut, M.D. (1), SCHNEIDER Christophe, Ph.D. (2,3), NASRI Saviz, M.S. (4), Lukshe KANAGARATNAM, M.D. (5), FICHEL Caroline (6), COQUELET Christelle (4), DIEBOLD Marie-Danièle, M.D. (1,2,4,5), KIANMANESH Reza, M.D., Ph.D (7), BELLON Georges, Ph.D. (2), DEDIEU Stéphane, Ph.D (2,3), BRESSENOT-MARCHAL Aude, M.D., Ph.D. (1,5), BOULAGNON-ROMBI Camille M.D. (1,2,5)

(1) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France

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

(3) Université de Reims Champagne-Ardenne, Laboratoire SiRMa, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims, France

(4) Tumorothèque de Champagne Ardenne, Reims, France

(5) Unité d'Aide Méthodologique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France

(6) Université de Reims Champagne-Ardenne, Laboratoire d'Anatomie Pathologique, UFR Médecine, Reims, France

(7) Service de Chirurgie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France

E-mail : camille.boulagnon@gmail.com

Résumé

Medical research projects become increasingly dependent on biobanked tissue of high quality with accurate data on the handling process. The reliability of gene expression is affected by RNA quality. Hence, the present study aimed to determine clinical, histopathological, and molecular status that influence RNA quality of normal and tumoral colon tissues.

RNA Quality Index (RQI) was evaluated on 241 adenocarcinomas and 115 matched normal colon tissues collected in the Pathology Department of the University Hospital of Reims, France, and stored at -80°C in the Tumorothèque de Champagne Ardenne between October 2006 and December 2012. An histological control was performed on mirror sample. RQI results were compared to patients' age and sex, tumor site, malignant and stromal cell percentage, necrosis extent, HIF-1 α and cleaved caspase-3 immunohistochemical expression, and BRAF, KRAS and MSI status.

The RQI was significantly higher in colon cancer tissue than in matched normal tissue ($p < 0.0001$). RQI from left-sided colonic cancers was significantly higher than right-sided cancers ($p < 0.05$). The RNA quality was not affected by cold ischemia time and storage duration. According to histological control, 7.9% of the samples were unsatisfactory because of inadequate sampling. Biobanked tumoral tissues with RQI ≥ 5 had more abundant stromal and less malignant cells than samples with RQI < 5 ($p < 0.05$). Cellularity, necrosis extent and mucinous component did not influence RQI results. Cleaved caspase-3 immunolabelling was inversely correlated to RQI ($p < 0.05$). HIF-1 α immunolabelling was not correlated to RQI results. BRAF, KRAS and MSI molecular status did not influence RNA quality. Multivariate analysis revealed that the tumor site was the only parameter influencing significantly RQI results.

These data suggest that more attention should be paid during the biobanking procedure of right-sided colon cancer. Histological quality control remains essential to control sampling accuracy.

Preparation of efficient nucleic acid delivery systems from low molecular weight polyethylenimine

Auteurs : CHIPER Manuela, Guy Zuber

Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR-CNRS 7199,
Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg

E-mail : chiper@unistra.fr

Résumé

Nucleic acids are gaining increasing credits for cancer gene therapy. However, their action occurs in the cytosol and the cell membrane limits considerably their entry, and hence biological activities. Our objective is to develop methods for nucleic acid transport into the cell by conceiving suitable delivery systems.

High molecular weight polyethylenimine (PEI) of 25 KDa and derivatives are efficient reagents for preparation of delivery systems (polyplexes) with *in vitro* nucleic acid transfection activity. They also display some *in vivo* efficiency but the proof of concept does not warrant medical application of PEI as several issues need to be considered (*e.g.* low renal clearance of high molecular weights). Low molecular weight PEIs (oligoethylenimine; OEI) might be easily cleared out of the body but do not have nucleic acid transfection properties. We hypothesized that the absence of transfection property was due to OEI/nucleic acid polyplex being too unstable to sustain in extracellular medium.

To enhance the polyplex stability, we proposed to equip OEI with various hydrophobic domains (*e.g.* aromatic groups) *via* thiourea or amide linkage. The physicochemical properties of the oligomers and subsequent nucleic acid polyplexes were then studied in detail by different techniques. The abilities of the polyplexes to deliver various types of nucleic acids (plasmid DNA, exon skipping oligonucleotides, siRNA) were evaluated in adherent cell lines.

In conclusion, we showed that addition of hydrophobic domains to OEI stabilizes nucleic acid polyplexes and provides OEI with nucleic acid delivery properties. We also observed that hydrophobic OEI with excellent plasmid DNA transfection activity was not a very good siRNA delivery reagent and inversely.

Transcriptomic analysis reveals differential epigenetic regulations between cisplatin and a redox ruthenium complex interacting directly with histones

Auteurs Licona Cynthia^{1,2#}, Spaety Marie-Elodie^{1,2#}, Capuozzo Antonella, LeQuellenec Elea^{1,2}, Armant Olivier³, Delalande F.⁶, Van Dorsselaer A.⁶, Spencer John⁴, Pfeffer Michel^{2,5}, Mellitzer Georg^{1,2}, Gaiddon Christian^{1,2}

¹INSERM 1113, Molecular Signaling of the Cell Stress Response and Pathology, 3 av. Molière, 67200, Strasbourg, France

²Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, 67000, France

³Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Institute of Toxicology and Genetics (ITG), Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, Germany

⁴Department of Chemistry, School of Life Sciences, University of Sussex, Falmer, Brighton, East Sussex, BN1 9QJ, UK

⁵Institut of Chemistry, UMR7177, Laboratory of metal-induced synthesis, 4 rue Blaise Pascal, 67000, France

⁶Laboratory of Mass Spectrometry Bio-organic, Département of Analytic Sciences, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, UMR 7178 (CNRS-UdS) ECPM,

E-mail : gaiddon@unistra.fr

Résumé

Ruthenium-based compounds have been developed as potential replacements for platinum-based compounds in cancer therapy. Their clinical development is handicapped by the lack of consensus on their mode of action. In this study, we performed an unbiased study on gene expression triggered by cisplatin and an organoruthenium compound (RDC11) with anticancer activity. Clustering analyses showed gene expression signatures specific for cisplatin (42%) and for RDC11 (30%). Signaling pathway analyses pointed to specificities distinguishing RDC11 from cisplatin. As an example, cisplatin triggers preferentially p53 and folate biosynthesis while RDC11 induces preferentially reticulum endoplasmic stress and trans-sulfuration pathways. We confirmed these signatures by additional methods and we further focused on one involving epigenetic enzymes. We showed that RDC11 interacted directly with histones H3, H2A and H2B and regulated differently histone deacetylases (HDACs) activity and expression. In addition, a HDAC inhibitor antagonized RDC11 activity while it synergized with cisplatin. This study provides critical information for the characterization of signaling pathways differentiating both compounds. In particular by the identification of a non-DNA direct target for a ruthenium complex.

ROLE OF P63 IN MUSCLE WASTING ASSOCIATED WITH CANCER

Auteurs Abreu P^{1,2}, Von-Grabowiecki Y^{1,2}, Mellitzer G^{1,2}, Gaiddon C^{1,2}.

¹INSERM 1113, Molecular Signaling of the Cell Stress Response and Pathology, 3 av. Molière, 67200, Strasbourg, France

²Université de Strasbourg, 4 rue Blaise Pascal, 67000, France

E-mail : gaiddon@unistra.fr

Résumé

Cancer is a complex pathology in which the patient survival is not solely dependent on the tumor mass and/or metastases development. Increasing evidences point out the impact of the tumors and/or the therapies on the impairment of the intellectual faculties and muscle strength. Muscle fatigue and atrophy account for $\pm 20\%$ of cancer death. Based on their role in cell differentiation, survival and metabolism, we investigated the role of the p53 family members in muscle atrophy. In particular, we investigated whether TAp63 regulates MuRF-1, an ubiquitin ligase important in muscle atrophy. C2C12 myoblastic cells and muscle of TAp63^{-/-} mice treated with the anticancer drug doxorubicin were analyzed by RT-qPCR and chromatin immunoprecipitation assays to identify a relationship between TAp63 and MuRF1. Doxorubicin induces the expression of MuRF1, TAp63 and Tap73 in C2C12 cells and in muscles. Time course experiments with doxorubicin in wild type mice showed that Murf1 is mainly induced in an early stage of the atrophy process. Similar time course investigations in C2C12 cells showed that Tap63, Tap73 and Murf1 have an increase in the mRNA levels at the same time point. Overexpression of TAp63 induced MuRF1 expression. MuRF1 expression is decreased in C2C12 cells or in muscles when TAp63 is knockdown. However, the induction of MurF1 by doxorubicin is further induced by TAp63 silencing, which correlates with an inhibition of $\Delta Np63$ expression. TAp63 seems to be important to the basal expression of Murf1 but also have a modulator effect under stress caused by doxorubicin. Our work will contribute to characterize the interaction between p63 and Murf1 and to clarify the molecular pathways involved in muscle atrophy.

Thiazolidinediones derivatives: a promising compounds for the treatment of "claudin-1 low" breast cancer cells

Auteurs : GEOFFROY Marine a, Husson Gauthier a,b, Kleinclaus Alexandra a,b, Boisbrun Michel c,d, Flament Stéphane a,b, Grillier-Vuissoz Isabelle a,b, Kuntz Sandra a,b

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

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

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

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

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

Résumé

In France, breast cancer is the leading cause of cancer death among women. Efficient targeted therapies can be used in presence of the molecular biomarkers ER, PR and HER2. Nevertheless, these therapies are ineffective on triple negative breast cancer (ER-, PR- and HER2-). Furthermore, 40% of triple negative tumors do not express Claudin-1, a major constituent of tight junction. These tumors present a higher relapse incidence. A major challenge in oncology is the development of innovative therapies for these poor prognosis tumors. In this context, we study the anticancer effects of thiazolidinediones (TZD). We develop original compounds derived from Troglitazone, such as $\Delta 2$ -TGZ and AB186, which present an improved antiproliferative activity and a lower hepatic toxicity than the parent molecule. We showed by DNA microarray that Claudin-1 is the most expressed gene in response to $\Delta 2$ -TGZ treatment in MCF-7 breast cancer cells. **The aim of our work is to determine if Claudin-1 contribute to the pro apoptotic effect of these new compounds.** We demonstrated by qPCR and Western Blotting that Claudin-1 expression increases in presence of $\Delta 2$ -TGZ and AB186, in hormone-dependent MCF-7 cells and triple negative MDA-MB-231 cells. Moreover, Claudin-1 expression in MDA-MB-231 leads to an apoptotic effect measured by PARP and caspase 7 cleavage. In contrast, $\Delta 2$ -TGZ apoptotic effect is partially inhibited by Claudin-1 knockdown using siRNA. In conclusion, these data consolidate our hypothesis that Claudin-1 is involved in the pro apoptotic effect of TZD. The underlying mechanisms are currently under investigation. Ultimately, this work could contribute to demonstrate that TZD derivatives constitute a new therapeutic perspective for the treatment of the "claudin-1-low" tumors.

Platelet integrin $\alpha_6\beta_1$ promotes tumor metastasis

Auteurs : [Elmina Mammadova-Bach](#) 1,2, Monique Freund 1,2, Catherine Bourdon 1,2, Dominique Bagnard 2,3,4, Christian Gachet 1,2, Pierre H. Mangin 1,2

1 UMR_S949, Inserm, Université de Strasbourg, Etablissement Français du Sang-Alsace (EFS-Alsace), Strasbourg, F-67065, France. 2 Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), F-67065, France. 3 Inserm U1109, MN3T, Strasbourg, F-67200, France. 4 LabEx Medalis, Université de Strasbourg, F-67000, France.

E-mail : Elmina.Mammadova-Bach@efs.sante.fr

Résumé**Introduction**

Cancer progression is a multistep process, where tumor cells acquire properties that enable their survival, proliferation and invasion, finally leading to dissemination and establishment of metastasis, which represents the major cause of cancer-related death. Platelets encounter tumor cells during their transit through the bloodstream. They are known to support metastasis by adhering to circulating tumor cells and providing shielding from the immune system responses, and actively induce a motile and invasive phenotype in cancer cells. Clinical data suggest a reduced risk of metastasis under treatment with aspirin administered at an anti-platelet dose, further supporting a role of platelets in metastasis.

Several platelet adhesion receptors were described to participate in metastatic dissemination, but the role of β_1 integrins, including $\alpha_6\beta_1$, the main receptor for laminins, is unknown.

Methods/Results

We examined the role of platelet integrin $\alpha_6\beta_1$ in tumor cell metastasis by using a knock-out strategy restricted to megakaryocyte lineage. In this study, using experimental and spontaneous metastasis models of melanoma and breast cancer (injection of B16F10 and PyMT cells in syngeneic hosts) we demonstrate that platelet integrin $\alpha_6\beta_1$ highly favors and accelerates the metastatic process. Antibody-mediated blockade of integrin $\alpha_6\beta_1$ in human platelets inhibited their adhesion to breast cancer cells (MDAMB-231, SKRB-3). Similar results were observed with murine platelets lacking integrin $\alpha_6\beta_1$, suggesting that the effect of this integrin is to ensure platelet/tumor cell interaction.

Conclusion

In summary, our studies show that platelet integrin $\alpha_6\beta_1$ contributes to metastatic process by mediating communication between the platelets and tumor cells. Platelet integrin $\alpha_6\beta_1$ could represent a novel therapeutic target to prevent metastasis.

Vitis cell culture as source of new polyphenols with potential anti-tumoral properties

Auteurs: NIVELLE Laetitia 1, A.Carlier 1, D.Riout2, C.Rabenoelina1, C.Hébrard 3, E.Courot3, J.Hubert4, JH.Renault4, L.Martiny1, L.Duca1, D.Delmas5 and M.Tarpin1

1 UMR CNRS / URCA 7369, "Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire" (MEDyC), SFR CAP'SANTE, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes & Naturelles, BP 1039, 51687 Reims cedex 2, France

2 UMR-I 02, "Stress Environnementaux et BIOsurveillance des milieux aquatiques" (SEBIO), Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes & Naturelles, BP 1039, 51687 Reims cedex 2, France

3 EA 4707, "Unité de Recherche Vigne et Vin de Champagne" (URVVC), SFR Condorcet, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes & Naturelles, BP 1039, 51687 Reims cedex 2, France

4 UMR CNRS /URCA 7312, "Institut de Chimie Moléculaire de Reims" (ICMR), SFR CAP'SANTE, Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes & Naturelles, BP 1039, 51687 Reims cedex 2, France

5 NSERM U866 - Equipe "Chimiothérapie, Métabolisme Lipidique et Réponse Immunitaire Antitumorale", Université de Bourgogne, Faculté de Médecine, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon, France.

E-mail : nivellelaetitia@gmail.com

Résumé

For years, new strategies of anticancer treatments developed with the aim of looking for new molecules increasing the sensibility of the tumoral cells in the conventional therapies. Resveratrol, a powerful antioxidant, participates, in particular, to delay the ageing opposes the neurodegenerative diseases but also acts on the several phases of the carcinogenesis which are initiation, promotion, and tumor progression.

An innovative method of production allowed the synthesis of various polyphenols directly in the culture medium. Grapevine-cell suspensions of *Vitis labrusca* (Concord) performed in flasks and bioreactors, were used for the production of resveratrol and derivatives in response to various types of inducing elicitors. Thus we could study, in vitro, the action of these various molecules on a model of cutaneous cancer: the melanoma which is the most serious skin tumors. Chemotherapy is not very effective in this kind of cancer and the use of new therapeutic molecules is therefore necessary to fight against metastatic dissemination.

In this work, we studied the action of our bio-produced molecules on 2 human melanoma cell lines, the SK-Mel 28 and HT144. Firstly, the antiproliferative activities of polyphenols were determined to evaluate the treatments concentrations. Secondly, we have studied the molecular mechanisms of these bioactive products, where we observed i) a disruption on cell cycle progression, ii) a modulation of the migratory properties, and, iii) a modulation of the regulation of the expression of proteases.

These results highlight effectiveness of bioactives polyphenols synthesized by an innovative method of production on melanoma cells proliferation and invasiveness.

Tenascin-C promotes tumor angiogenesis through pro-angiogenic and anti-angiogenic effects involving CXCL12 and YAP signaling

Auteurs : Tristan Rupp¹⁻⁴⁺, Benoit Langlois¹⁻⁴⁺, Maria M Koczorowska⁵⁻⁷, Agata Radwanska⁸, Thomas Husenet¹⁻⁴, Devadarsson Murdamothoo¹⁻⁴, Olivier Lefebvre¹⁻⁴, Christiane Arnold¹⁻⁴, Annick Klein¹⁻⁴, Michael van der Heyden¹⁻⁴, Martin L Biniossek⁵, Elise Naudin¹, Oliver Schilling⁵⁻⁷, Ellen Van Obberghen-Schilling⁸ and Gertraud Orend¹⁻⁴

+ equal contribution

* corresponding author

gertraud.orend@inserm.fr, Phone: 0033 (0)3 88 27 53 55

¹ INSERM U1109 - MN3T, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

² Université de Strasbourg, Strasbourg, 67000, France

³ LabEx Medalis, Université de Strasbourg, Strasbourg, 67000, France

⁴ Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, 67000, France

⁵ Institute of Molecular Medicine and Cell Research, University of Freiburg, D-79104 Freiburg, Germany

⁶ BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, University of Freiburg, D-79104 Freiburg, Germany

⁷ German Cancer Consortium (DKTK), German Cancer Research Center (DKFZ), D-69120 Heidelberg, Germany

⁸ University of Nice-Sophia Antipolis

⁹ CNRS UMR7277

¹⁰ Inserm U1091, 06189 Nice, France

E-mail : gertraud.orend@inserm.fr

Résumé

The extracellular matrix molecule tenascin-C (TNC) promotes multiple steps in cancer progression and high expression of TNC correlates with worsened survival prognosis. TNC promotes the tumor angiogenic switch resulting in denser but poorly functional vascular network in advanced tumor stages by ill defined mechanisms. Here, in order to precise TNC angio-modulatory functions we studied its impact on the behavior of vascular and tumor cells. Unexpectedly, we showed that the number of endothelial sprouts emitted from TNC knockout aortic rings was increased and in vitro endothelial tubulogenesis and migration was repressed by TNC. This could be due to reduced endothelial cell adhesion and survival to a TNC substratum. Endothelial cell contact with TNC disrupted actin polymerization and resulted in cytoplasmic retention and down-regulation of pro-angiogenic target genes of the F-actin sensor YAP (Yes activated protein). Conversely, tumor cells and cancer associated fibroblasts exposed to TNC are triggered to express a pro-angiogenic secretome that promotes endothelial cell survival and tubulogenesis. Through proteomic analysis and chemical targeting of CXCR4, we identified SDF1 as an important pro-angiogenic component secreted by tumor cells in contact with TNC. Although endothelial cell survival and tubulogenesis are impaired upon contact with TNC we showed that TNC-dependent paracrine signals derived from tumor and stromal cells can promote angiogenesis. These opposing effects could explain that TNC promotes the abundance of poorly functional tumor blood vessels. This knowledge provides for the first time opportunities to counteract TNC activities in tumor angiogenesis.

Androgen Receptor Variants And Microenvironment In Prostate Cancer

Auteurs : Schreyer E.¹, Erdmann E.¹, Cottard F.¹, Delbecque M.¹, Berthélémy P.¹, Asmane I.¹, Wendling F.^{1, 2}, Kurtz J.E.^{1, 2} and Céraline J.^{1, 2}.

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

²Haematology and Oncology Unit, Strasbourg University Hospital, France

E-mail : schreyer.edwige@gmail.com

Résumé

Prostate cancer (PCa) is a public health concern as it currently represents the most frequent malignancy in men in Europe. Progression of this hormone-dependent cancer is driven by androgens. Thus, the most common treatment for patients with advanced PCa consists in androgen ablation therapy. However, the majority of patients relapse and develop a castration-resistant PCa. This failure of androgen deprivation is related to the emergence of mutant and splice variants of the androgen receptor (AR). Indeed, AR mutants such as ARQ640X or ARV7 are constitutively active and able to induce resistance to castration. Studying AR variants signalling pathways would lead to a better understanding of the mechanisms underlying resistance to castration and PCa progression.

Nevertheless, androgens are essential but not sufficient to drive PCa progression. Another feature is necessary to lead to metastatic process, namely the microenvironment. In fact, prostate tumour cells need a reactive stroma to become malignant. Actually there's a strong cooperation between cancer cells and cells surrounding in the stroma, through cancer associated fibroblasts (CAFs). These CAFs are a subtype of specialized cells that allow interactions between cancer cells and stroma, by secreting several growth factors and cytokines. Thus, they can stimulate tumour growth, angiogenesis, and also induce epithelial to mesenchymal transition, leading to metastatic process.

Interestingly, even if these cells share the property to promote tumour progression, CAFs represent a very heterogeneous population, due to their origins. CAFs can be derived from different cell types such as epithelial cells, local normal fibroblasts or endothelial cells. Yet up to approximately 25% of CAFs in the tumour stroma originate in bone marrow, especially from bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs).

Hence, MSCs differentiate into CAFs under tumour cells influence.

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

In order to do that, we use the prostate tumour cell line LNCaP expressing or not AR variant through lentiviral transduction. We first noticed that VEGF secretion, a factor known to be secreted by tumoral cells and involved in MSCs differentiation into CAFs, is increased in presence of ARQ640X variant. To determine if this increase has an influence on MSCs differentiation into CAFs we use an *in vitro* co-culture system of human MSCs together with LNCaP that express or not AR variants. Preliminary data revealed an upregulation of several markers such as α -SMA or S100A4 in MSCs, showed by RT-qPCR and immunofluorescence, suggesting a positive impact of AR variants on MSCs differentiation into CAFs. Further experiments are going on to understand more deeply the mechanisms underlying these interactions.

In conclusion, our study would highlight an unknown property of AR variants in prostate tumour cells, that is their ability to promote corruption of the microenvironment to favour tumour progression.

Tenascin-C promotes primary tumor initiation and lung metastatic colonization in an ERBB2 -driven murine model of breast cancer

Auteurs : SUN Zhen, Inés Velazquez-Quesada, Devardarsson Murdamoothoo, Constance Ahowesso, Anna Brown, Mickaël van der Heyden, Christiane Arnold, Annick Klein, Thomas Hussenet and Gertraud Orend

Inserm - Strasbourg University UMR_S 1109 - Team: MN3T, 3 avenue Molière 67200 Strasbourg, France

E-mail : sunzhen5231@gmail.com

Résumé

The extracellular matrix (ECM) molecule tenascin-C (TNC) is highly expressed in human breast cancer which correlates with poor prognosis and lung metastasis. To understand the contributions of TNC to breast cancer metastasis we analyzed the consequences of TNC loss of function (using TNC knockout mice) in the murine model of breast cancer driven by oncogenic ErbB2 (MMTV-NeuNT). We show that the loss of TNC lowers lung metastasis and promotes cell survival in intravascular tumor emboli. In our novel NeuNT based NT193 immune competent grafting model we addressed the contribution of stromal and tumor cell derived TNC to metastasis. Altogether, this work will allow to gain novel insights into the mechanisms by which TNC promotes breast primary tumor initiation and metastatic colonization.

THE HIGH THROUGHPUT CELL-BASED SCREENING FACILITY OF IGBMC

Auteurs Anne Maglott-Roth, Amélie Weiss, Mickaël Renaud, Arnaud Kopp and Laurent Brino

IGBMC, UMR7104 CNRS UoS Inserm U964, 1 rue Laurent Fries, 67404 Illkirch cedex

E-mail : maglottr@igbmc.fr

Résumé

The platform provides multiple high throughput cell-based solutions for research projects in biology. Its main objective is to identify genes or small molecules with high therapeutic potential for a variety of cellular processes. The platform's core team consists of five engineers, with strong experience in RNA interference, mammalian cell culture, automation, high content image analysis and data analysis. The facility realizes high throughput cell-based assays using Dharmacon siRNA libraries (or chemical compound sets like the Prestwick library or others). Monoparametric phenotypic assay readouts are performed on a Berthold multi-detection LB940 reader and Multi-parametric image-based assays are analyzed on Cellomics high content fluorescence microscopes. Cell images are segmented and digitalized to generate single cell multiparametric outputs. To treat this big data, we have developed a customized analytic pipeline that allows normalization of raw data, quality control analyses, data transformation, statistical scoring and pathway analysis. Future activities will include pooled loss-of-function screens using the indel-based knockout strategy with the recently acquired pan-genomic CRISPR/Cas9 lentiviral GeCKO libraries and high throughput 3D spheroid analysis. Because of its powerful potential in Functional Genomic Drug Discovery, this facility is well suited to give support to diverse cancer research projects.

<http://cellbasedscreening.igbmc.fr/>

3D Cell Culture Models in Anticancer Drug Discovery

Auteurs MULLER Christian D. (1) Päivi Järvinen (2), Snežana Bjelogrić (3), Tamara Todorović (3), Nenad Filipović (3)

1. Plateforme eBioCyt UPS 1401-Unistra University of Strasbourg, France
2. Bioactivity Screening Group, Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, Finland
3. University of Belgrade and National Cancer Research Center, Serbia

E-mail : cdmuller@unistra.fr

Résumé

The fundamental problem in new anticancer drug development is that antitumor efficacy, in preclinical cancer models, does not translate faithfully to patient outcomes. Cancer drug discovery is generally performed under in vitro conditions in cell-based models that poorly represent actual malignancies.

On our platform we currently run 3D cultures of different human cell line models (testis CSC, pancreatic CSC, blood and liver carcinoma, plus fibroblast as control cells), a new anti-cancer therapeutic approach to study in detail the differential activities. The new active compounds we identified demonstrate the potential for finding new lead compounds for drug research. In conclusion, it is safe to say that the risk of failure is minimized due to the choice of in vitro three-dimensional (3D) culture systems of tumor cells since their complexity and pathophysiology resembles more the in vivo tumor tissue in their cell responses to resist to chemotherapies.

Scientific Council

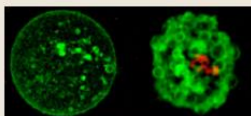
Dr. Dominique DUMAS
director of PTIBC-IBISA,
UMR 7561 CNRS, Nancy
Functional imaging of the living

Pr. Georges HOUIN, CHU Toulouse
Pharmacokinetics, Toxicology

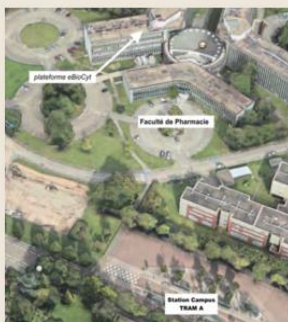
Dr. Corinne LAPLACE-BUILHÉ,
direction PFICC, IGR, Paris
Cytometry, Quantitative Imaging

Dr. Sylviane MULLER,
director of Medialis
UPR IBMC, Strasbourg
Cancer, Inflammation

Jean-Luc VONESCH,
Centre d'Imagerie
Photonique de l'IGBMC, Illkirch
Quantitative Imaging



LOCALIZATION



by Airway

Take the shuttle train to Strasbourg central station then follow the directions "by train".

by Railroad

Take Tram A (red line) towards Illkirch-Lixembuhl until the "Illkirch Campus" stop.

by Car

From Paris, Nancy, or Colmar on highway A35
Exit Illkirch-Bagernesse
Go straight at the red light of Bagernesse
Continue to the next roundabout (6,5 km)
Take the first right

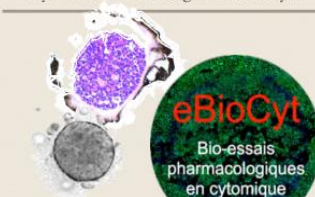
by Bicycle

From the city center, take the Heyritz bridge (near Faculty of Medicine), then the bike path along the Rhine-Rhine Canal; at the crossroads of the lock of Bagernesse, continue straight along the water. Turn left on the August 16 street, cross the tram tracks and turn right on the bike path along the tram up to Campus.

eBioCyt

UPS 1401-Unistra
Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg
74 route du Rhin - 67401 ILLKIRCH
Tél : +33 (0)3 68 85 42 71

PLATFORM eBioCyt UPS 1401-unistra Cytomic Pharmacological Bio-essays



eBioCyt and the Cytomic
eBioCyt : cytometry plateforme
(3 flow capillary + 1 imaging)

eBioCyt : routine testing platform plus
development of fast readout pharmacological
bioassays in micro-volumes





Steering Committee

Geneviève Ubeaud-Séquier
PU-PH in Pharmacokinetics
national expert in toxicology

Maxime Lehman
PU in cellular biology
expert in pharmacology

Serge Dumont,
MCU in cellular biology
expert in cell cycle

Christian D Muller,
CR1 CNRS, pharmacologist,
international expert in cytomic

Contact

Christian D. MULLER
Dr. ès Sciences & Dr. in Pharmacology
Director of the eBioCyt platform
Tél : +33 (0)3 68 85 42 71
Port : +33 (0)6 88 27 57 39
cdmuller@unistra.fr

CELL TESTS TO YOUR NEEDS

Inflammation (PBMCs, THP-1)

TNF-alpha on cellular surface
multiplex (6 to 12 cytokines)

Bacterial Viability

viable / non cultivable : Syto9 , IP

Apoptosis & cell cycle

on human cancer cell lines: blood, breast, skin,
intestine, pancreas, colon, prostate ...
Annexin V, PI, mitochondrial activity JC-10
differential caspases 8 - 9

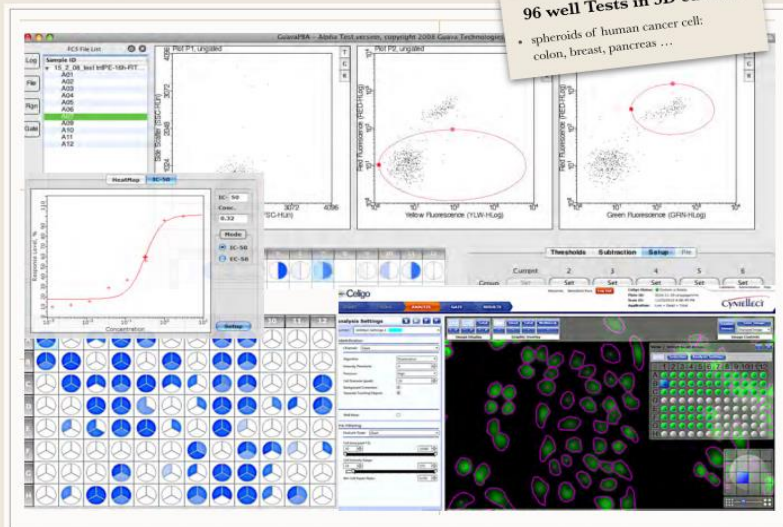
MDR on CaCo2 cells

Toxicity on HepG2
hepatocytes: mitochondrial
activity JC-10,
Via-count™, AnnexinV, IP

NEW FEATURES

96 well Tests in 3D culture

- spheroids of human cancer cell:
colon, breast, pancreas ...



Welience Santé Dijon

Auteur: PETIT Marie -1

SATT Grand Est
Maison régionale de l'innovation
64 A rue de Sully
CS 77124
21071 Dijon Cedex
06 32 96 35 40

E-mail : marie.petit@sattge.fr



Welience est un membre de SATT GRAND EST

Welience Santé Dijon

L'expertise à votre service

Contact :
Ludmila Monteiro
SATT Grand Est
ludmila.monteiro@welience.com

Welience Santé Dijon

- ▶ Centre d'expertise dans des secteurs tels que :
 1. **La Lipidomique** : adossé au laboratoire d'excellence LipSTIC
 2. **Histologie et Imagerie** : prise en charge du traitement pré analytique et analyses de vos échantillons
 3. **La Protéomique** : analytique et clinique. Bioinformatique et Biostatistique.
 4. **La Cytométrie** : parc riches en matériels de hautes technologies

2

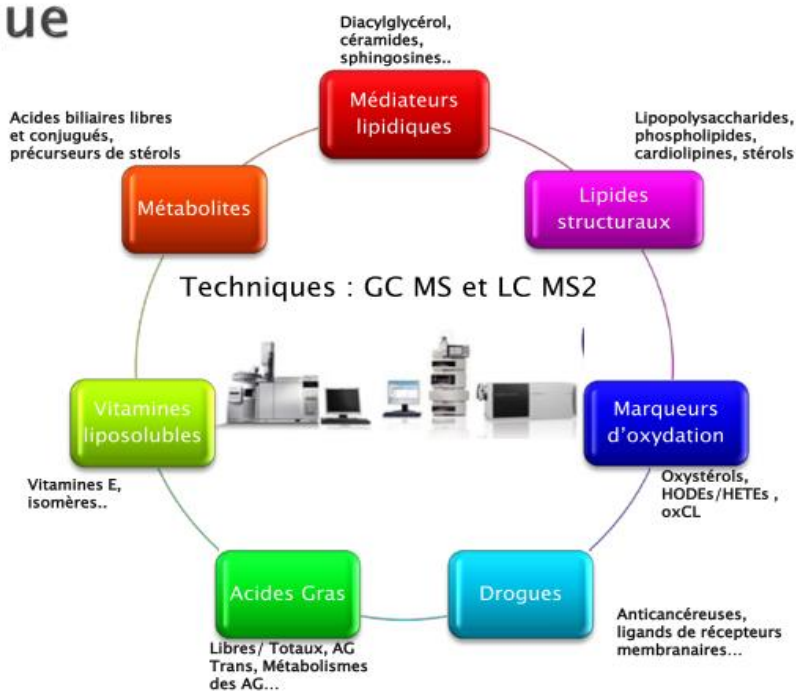
Nos offres

- ▶ Situé au cœur de l'Université de Bourgogne et regroupant des experts accomplis dans chacun des domaines d'applications, cette plateforme vous proposent :
 1. L'analyse de vos projets
 2. La mise au point de techniques adaptées à vos besoins
 3. La préparation pré analytique de vos échantillons
 4. Le traitement des données générées par les analyses

3

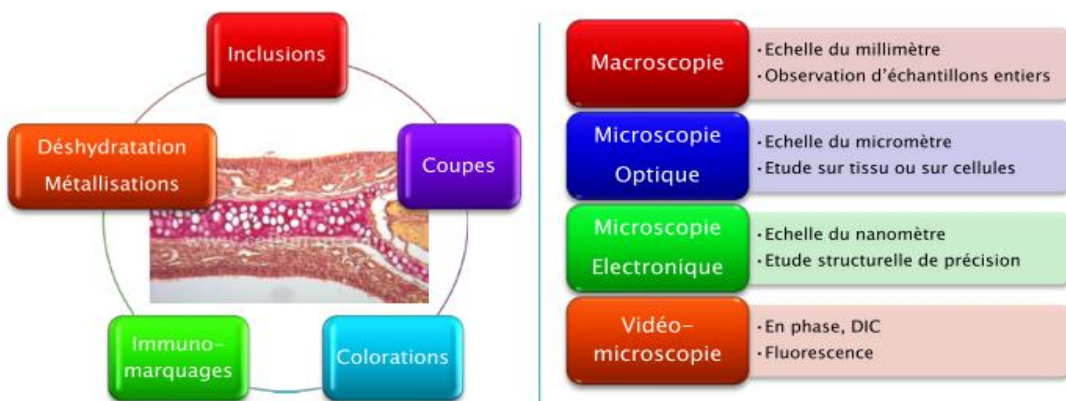
Lipidomique

- Dosages qualitatifs et quantitatifs à partir de matrices complexes : plasma, sérum, urine, tissu, milieu de culture...
- Développement de techniques de dosages pour composés hydrophobes
- Exemples réalisés : endotoxines, pesticides, composés thérapeutiques...



Responsable : Jean-Paul Pais de Barros 4

Histologie / Imagerie



- Préparation de vos lames avec ou sans analyse d'images.
- Analyses d'images, suivi de critère d'intérêt, analyses statistiques, rapport d'étude.
- Prise en charge du transport de vos échantillons.

Responsable : André Bouchot

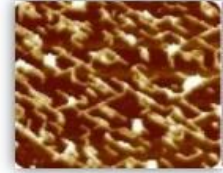
5

Protéomique



Analyses par spectrométrie de masse

- Qualitative – Quantitative
- Identification, capture, caractérisation, quantification et enrichissement de protéines, complexes protéiques, ou peptides d'intérêts dans des matrices complexes.



Analyse clinique

- Différentielle – Quantification
- Identification de microorganismes et création de base de données spécifique
- Recherche de biomarqueurs spécifiques

Biopuces et Biocapteurs

- Capture – Analyse – Interactions
- Capture, analyses et quantification de cellules, microparticules biologiques..
- Mesure d'interactions moléculaire temps réel

Biostatistique

- Différentielle – Quantification relative
- Sélection de marqueurs diagnostiques ou pronostiques
- Analyses combinées de données

Bioinformatique

- Biomarqueurs – Interactions
- Sélection de biomarqueurs
- Compréhension des interactions protéiques

Responsable : Patrick Ducoroy

6

Cytométrie

Matériels analytiques de haute technologie :



LSRII : équipé de 3 lasers, il permet l'analyse de 8 paramètres simultanément



GUAVA Easy CYTE : Analyseur en plaque 96 puits spécifique pour le screening de diverses conditions de traitements sur les cellules (jusqu' à 96 possibilités)



Bioplex 200 : analyseur de billes de technologie LUMINEX équipé de 2 lasers, il permet l'analyse jusqu'à 100 paramètres en suivant la technique ELISA avec un gain de temps et une quantité faible d'échantillon



En cours : Acquisition d'un analyseur à 10 canaux de lecture et comptage absolu

Trieurs :



Trieur magnétique AutoMacs-Pro : système d'enrichissement de population cellulaire. Sélection positive ou négative à partir du sang. Remise en culture et suivi de différenciation. Utilisable comme pré enrichissement avant tri par Aria III



FACS ARIA III : équipé de 4 lasers, il permet l'analyse de 16 paramètres simultanément et le tri sur 4 voies. Module de clonage permettant le tri sur microplaques, tubes ou filtres

Responsable : Anabelle Sequeira-Le Grand

7

Domaines d'intérêts

En partenariat, ces techniques et savoir faire peuvent répondre à l'ensemble de vos besoins dans les domaines d'intérêts suivants :

- ▶ Métabolisme
- ▶ Cardio-vasculaire
- ▶ Cancérologie
- ▶ Neurologie
- ▶ Inflammation
- ▶ Microbiologie
- ▶ Immunologie
- ▶ Biologie animale
- ▶ Biologie végétale

SILEX

Auteur PETIT Marie -1

SATT Grand Est
Maison régionale de l'innovation
64 A rue de Sully
CS 77124
21071 Dijon Cedex
06 32 96 35 40

E-mail : marie.petit@sattge.fr

Feel free
with
SILEX

The **Self Inducible**
EXpression system



Since you had time for a good night sleep,
you dreamt...

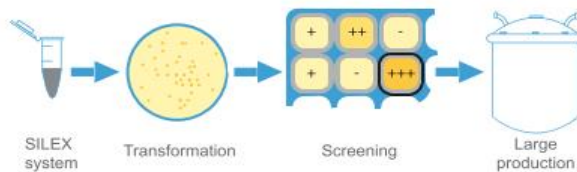
■ Take advantage of SILEX!



Save Time!

A fast and easy way to identify
the best culture conditions:

- Medium screening
- Temperature screening
- Plasmid screening
- Induction point optimization



■ Make the choice of  inside:

- **Autoinducible SILEX plasmids**
Upgrade your *Escherichia coli* expression system with the SILEX plasmid to make it autoinducible!
- **Autoinducible SILEX strains**
Just insert your expression plasmid into the SILEX strain and enjoy!
- **Autoinducible SILEX screening kit**
SILEX screening kit finds for you the optimal expression conditions!

feel free!

Broad range of applications & easy switch:

An easy switch from your induction system to SILEX:

- Compatible with current plasmids
- Similar or higher yields of protein production

A broad range of applications:

- From microliter to liter
- From screening to production
- Compatible with all classical media

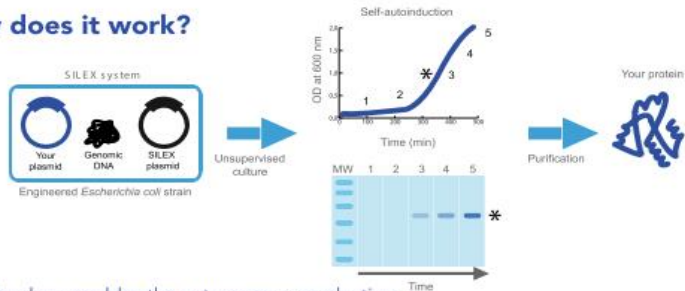
Save Money!

A new cost-effective production system in *Escherichia coli* that requires:

- No cell density monitoring
- No isopropyl- β -D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) induction
- No specific media



How does it work?



SILEX technology enables the autonomous production of your recombinant protein in *Escherichia coli*

... SILEX makes your dreams come true!

■ I.P. strategy:

Patented technology under priority number FR1459019
Available for non-exclusive out-licensing

■ Your contact:



Email: silex@sattge.fr

Phone: +33 (0)3 80 40 34 80

Address: SATT Grand Est
Maison Régionale de l'Innovation
64 A, rue Sully - CS 77124
21071 Dijon Cedex
France



Graphic designer - obicote - 06 14 99 21 53

HuMoSC

Auteur PETIT Marie -1

SATT Grand Est
 Maison régionale de l'innovation
 64 A rue de Sully
 CS 77124
 21071 Dijon Cedex
 06 32 96 35 40
E-mail : marie.petit@sattge.fr

SATT Grand Est Technology offer
Health and Medical Devices

HuMoSC : Human Monocytes-Derived Suppressive Cells

A new cell therapy against Graft versus Host Disease (GvHD)

Technology description

A therapeutic tool to prevent: GvHD, transplant rejection and autoimmune diseases

Novel, clinically relevant, and feasible approach to generate *ex vivo* a new subpopulation of human suppressor cells of monocytic origin (HuMoSCs) having immunomodulatory properties capable to block GvHD

HuMoSC promote Treg suppressive function

Competitive advantages

- HuMoSCs can be routinely generated *ex vivo* (simple technology compatible with current process)
- Limited risks of toxicity : autologous with the grafting donor and short half-life

I.P. strategy

Technology protected by a patent (PCT)
 Exclusive out-licensing or
 Partnership for co-development

Applications & Target markets

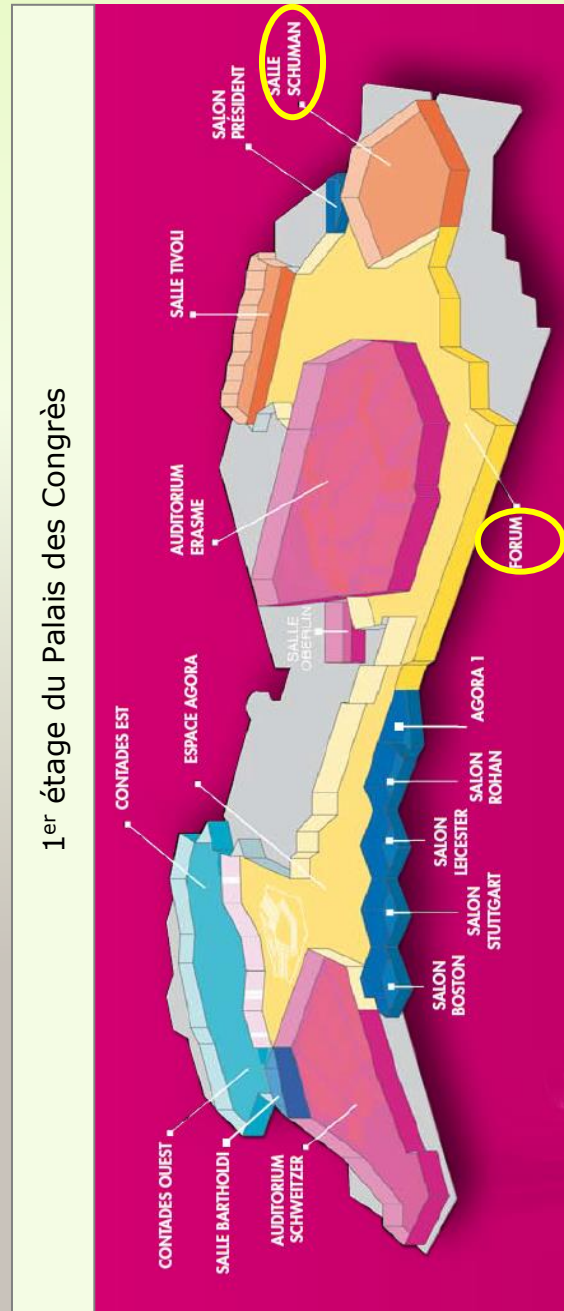
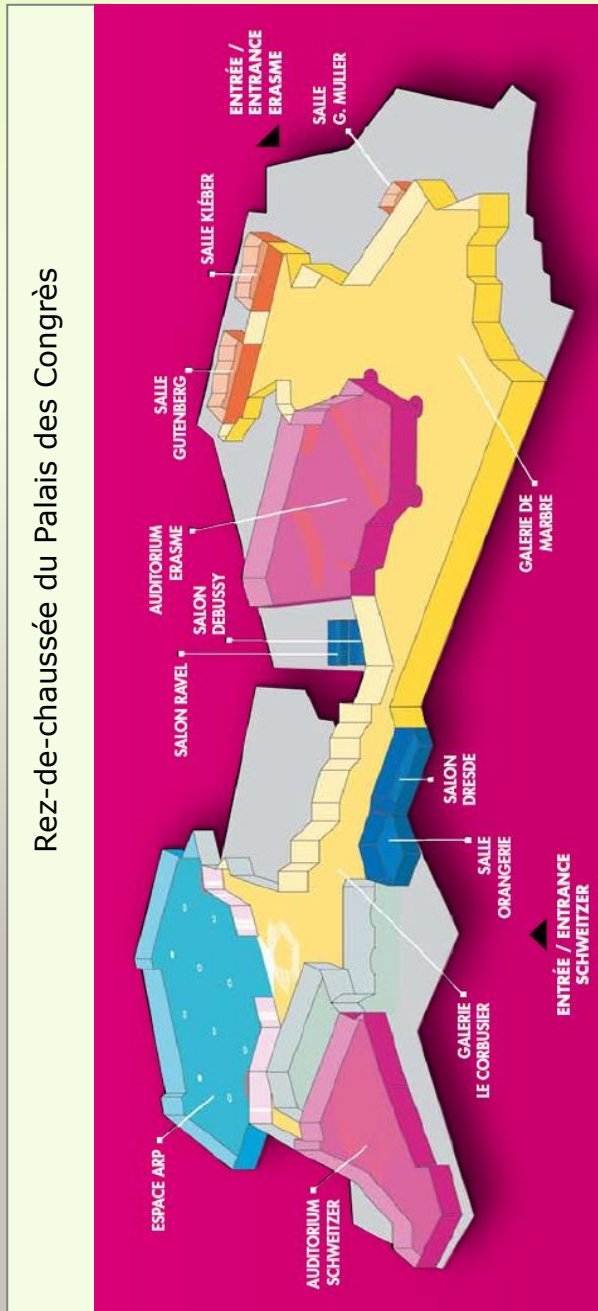
- Treatment of GvHD and refractory patients to corticosteroids
- GvHD after allogeneic marrow transplantation as treatment to many malignant hemopathies
- Industries involved in cellular immunotherapy, especially as treatment to immune disorders

YOUR CONTACT
Alexandre COILLIOT
 Business Developer
 Phone: +33 (0)6 82 40 94 86
 E-mail: alexandre.coilliot@sattge.fr

PLAN FORUM

Le 9^{ème} Forum du CGE se déroule au 1^{er} étage du Palais des Congrès.

- **Conférences** : salle SCHUMANN,
- **Posters/pauses café/cocktails déjeunatoires** : FORUM



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

Nos partenaires

