

8^{ème} Forum

20 et 21 novembre 2014

Palais des Congrès
Strasbourg



Editorial

Le Cancéropôle 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**.

La coordination du CGE s'est engagée dans le nouvel élan du troisième plan cancer annoncé en février 2014 par le Président de la République ainsi que dans le renouvellement de sa labellisation.

La mesure du chemin parcouru a pris toute sa dimension à l'aube de ce virage.

Une réflexion s'est engagée quant à **4 thématiques prioritaires** afin de rendre compte dans les mois et années à venir des forces vives qui ont évolué dans nos 5 régions.

Les **thématiques prioritaires** du CGE sont pour ce troisième plan cancer :



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

(Animateurs: Francis GUILLEMIN et Didier TRUCHOT)



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

(Animateurs: Pierre FUMOLEAU et Jean-Louis MERLIN)



C – Infections Virales et Cancer

(Animateur: Christine CLAVEL et Jean-Luc PRETET)



D – Immunité et Cancer

(Animateurs: Christophe BORG et François GHIRINGUELLI)

Dans le plan cancer 3, les Cancéropôles ont huit missions :

Mission 1 : animation scientifique

Mission 2 : détection et financement de l'émergence

Mission 3 : émergence de projets en recherche clinique

Mission 4 : accompagnement des chercheurs

Mission 5 : valorisation de la recherche

Mission 6 : émergence de plateforme

Mission 7 : actions structurantes

Mission 8 : missions spécifiques à chaque Cancéropôle

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 8^{ème} édition du Forum du CGE,

Pierre Oudet, Directeur Scientifique
Patrick Dufour, Directeur médical

Comité Scientifique

Alsace

Pascal PIEDBOIS, Directeur, Centre Paul Strauss, Strasbourg (**référent régional**)

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 (**référent régional**)

Pierre FUMOLEAU, Directeur, Centre Georges-François Leclerc, Dijon (**référent régional**)

Champagne-Ardenne

Philippe BIREBAUT, Inserm UMR S903, Laboratoire Pol Bouin, CHU Reims (**référent régional**)

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

Franche-Comté

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

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

Lorraine

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

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

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

Sommaire

Programme du 8^{ème} Forum	4
<i>20 novembre</i>	4
<i>21 novembre</i>	6
Résumés des interventions et des communications orales	9
<i>20 novembre</i>	
Introduction	9
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	15
Recherche Translationnelle (Biomarqueurs, Imagerie, Essais Précoces)	18
AAP Emergence – Bilan scientifique – Expérience partagée	21
<i>21 novembre</i>	
Infections Virales et Cancer	22
Recherche fondamentale: progression tumorale, microenvironnement et cachexie	24
Résumés des posters	27
Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS	27
Recherche Translationnelle	29
Recherche fondamentale: progression tumorale, microenvironnement et cachexie	37
Plan de la manifestation	45

09h30	10h00	Accueil des participants
10h00	10h30	Mot de bienvenue (Pierre Oudet (CGE) – Laurent Burkel Conseiller Régional, Vice-président de la commission Innovation, Recherche et Enseignement Supérieur (Région Alsace))
10h30	12h30	AXE A Indicateur de Santé - Epidémiologie – SHS

Chairman : **Didier TRUCHOT** (Laboratoire de Psychologie, EA3188, Université de Besançon)

Communications orales

ANOTA Amélie (French National Platform Quality of Life and Cancer and Methodological and Quality of Life Unit in Oncology, EA 3181, University Hospital, Besançon)
Impact of bevacizumab added to temozolomide-chemoradiation on time to health-related quality of life deterioration in unresectable glioblastoma: results of a phase II randomized clinical trial

BETHUNE Benjamin (Inserm, CIC-EC CIE6, Nancy, CHU Nancy, service d'épidémiologie et d'évaluation cliniques, Vandœuvre-lès-Nancy, Université de Lorraine, APEMAC, EA 4360 - Nancy)
Effets des traits de personnalité (optimisme et anxiété) sur l'évolution de la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des deux premières années qui suivent la chirurgie

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

Is Quality of Life assessed by GPs associated with survival in elderly patients with colo-rectal cancer?

MOITRY Marie (Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg; Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg; Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse)

Prédiction du risque cumulé de deuxième cancer primitif dans les 10 ans suivant la survenue d'un premier cancer

QUIVRIN Magali (Department of Radiation Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center, Dijon, Medical Imaging Group, Laboratory of Electronics, Computer Science and Imaging, (Le2I), CNRS 6306, University of Burgundy)

Post implant MRI-based dosimetry after prostate brachytherapy with iodine seeds: The higher the dose to the dominant index lesion, the lower the PSA bounce

Remise du prix Master SHS

12h30 **14h15** **Cocktail déjeunatoire et session de posters**

12h45 **13h45** **Session parallèle** animée par les *Laboratoires Boehringer Ingelheim*

« La Recherche Boehringer ingelheim en oncologie »

Cette présentation contiendra les projets de recherche préclinique ainsi que les projets de recherche clinique soutenus par BI en oncologie. Cette présentation sera assurée par un duo :

Dr Taamma ABDELKRIM, *Directeur scientifique Oncologie Boehringer ingelheim* ;

Dr Ahmed TAIBI, *Directeur des affaires médicales Oncologie et Virologie Boehringer ingelheim*.

14h15 **14h45** **Allocution INCa**
Christelle DAVID-BASEI, Coordinatrice des affaires scientifiques et Missions évaluations

14h45 **16h00** **AXE B Recherche Translationnelle**
 Chairmen : **Pierre FUMOLEAU** (Centre Georges-François Leclerc - Dijon) + **Elisabeth QUOIX** (NHC - Strasbourg)

Communications orales

COTTARD Félicie (INSERM U1113, Team 3 « Cell signalling and communication in kidney and prostate cancer », University of Strasbourg)

Constitutively active androgen receptor variants upregulate expression of mesenchymal markers in prostate cancer cells

ENNEN Marie (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire. CNRS/INSERM/UDS. Illkirch)

Using single cell gene expression to investigate melanoma cell heterogeneity.

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

Modulation de l'expression de la claudine 1 par les thiazolidinediones dans les cellules cancéreuses mammaires.

LASTHAUS Christelle (EA3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie, Strasbourg)

Targeting MET in pediatric osteosarcomas have promising results in vitro on cell lines

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

16h30 **17h45** **AXE B Recherche Translationnelle (Suite)**

LENI Pierre-Emmanuel (Université de Franche-Comté; Laboratoire Chrono environnement / IRMA, UMR CNRS 6249 Montbéliard; IEI FC Montbéliard)

Développement d'un fantôme thoracique 4D personnalisé

MARTIN Sophie (Université de Strasbourg, LBP, CNRS UMR 7213, Illkirch)

Pivotal role of caveolin-1 in metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

SPAETY Marie-Elodie (Inserm U1113 Strasbourg)

Anticancer drugs regulated mirna in gastric cancer.

ZUBER Guy (Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg)

Investigation of pPEI for siRNA-based hepatic cancer therapy

17h45 **18h30** **AAP Emergence – Bilan scientifique – Expérience partagée**
DONTENWILL Monique (CNRS UMR 7213, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch)

Projet INTEGLIO - *Confirmation préclinique in vivo de l'intégrine $\alpha 5\beta 1$ /statut de p53 comme marqueurs prédictifs de la réponse au Témazolomide de glioblastomes humains. Application à une thérapie ciblée.*

19h00 **Repas de Gala**

09h00 10h45 AXE C Infections virales et Cancer

Chairmen : **Christine CLAVEL** (CHU, Laboratoire Pol Bouin, INSERM UMRS 903, Hôpital Maison Blanche - Reims) + **Jean-Luc PRETET** (EA 3181 Carcinogénèse Epithéliale, Université de Franche-Comté, Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Jean Minjot, Besançon)

Christine CLAVEL

Acides nucléiques circulants et ADN viral

Communications orales

HERMETET François (EA3181 Carcinogénèse épithéliale: facteurs prédictifs et pronostiques - SFR FED 4234 - Université de Franche-Comté, CHRU Besançon)

Brain angiogenesis inhibitor 1(BAI1) is a pattern recognition receptor that may mediate human primary fibroblast binding and engulfment of apoptotic HPV positive cervical cancer cells: implication in horizontal transfer of viral oncogenes.

NICOL Anaïs (Laboratoire de Biologie Tumorale, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA3430 de l'Université de Strasbourg)

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

POIRSON Juline (Equipe oncoprotéines, UMR7242, IREBS, Illkirch)

Human Papillomaviruses (HPV) Interactome: from the ubiquitin-proteasome system to the PDZ domain proteins

10h45 11h15 Pause-café et session de posters

11h15 11h45 Nos partenaires ont la parole
Suzanne SCHNELL, Sanofi Pasteur MSD
Guillaume FRASCA, Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

11h45 12h15 Patrick DUFOUR, Directeur Médical - Cancéropôle du Grand-Est

12h15 14h00 Cocktail déjeunatoire et session de posters

12h30 13h30 Session parallèle animée par le *Laboratoire Roche*
Etapes à franchir pour collaborer avec un industriel?

Dr Yannick PLETAN, *Directeur médical Roche France*

Dr Ariel SAVINA, *Responsable Partenariats Scientifiques*

14h00 16h30 Recherche fondamentale: progression tumorale, microenvironnement et cachexie

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

PARISOTTO Maxime (IGBMC, Illkirch)

Contrôle de la progression tumorale prostatique par les cellules myéloïdes

Communications orales

ABREU Paula (INSERM 1113 - Voies de signalisation du développement et du stress cellulaire dans les cancers digestifs et urologiques, Strasbourg)

Role of p53 family in muscle wasting associated with cancer

BENNASROUNE AMAR (Laboratoire Interdisciplinaire des Environnements Continentaux (LIEC), UMR 7360 CNRS - Université de Lorraine, Metz. UMR CNRS 7369 MEDyC (Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire), Université de Reims Champagne-Ardenne))

Implication du récepteur LRP-1 dans la prolifération et la migration de cellules cancéreuses dans un modèle de culture 3D de collagène de type I

BERGTHOLD Guillaume (Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, and Harvard Medical School, Boston, MA USA; Broad Institute, Cambridge, MA USA; UoS - EA 3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie, Avenue Molière - Strasbourg Cédex, France)

Expression profiles of 151 pediatric low-grade gliomas reveal molecular differences associated with location and histological subtype

ODOUL Ludivine (Laboratoire Signalisation et Récepteurs Matriciels, UMR CNRS/URCA 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDyC), Université de Reims Champagne Ardenne, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims)

Elastin-derived peptides promote breast cancer cells migration by acting on fibroblasts-epithelial cells cross-talk

SPENLÉ Caroline (Inserm U1109 MNT3 Team, Strasbourg; Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg)

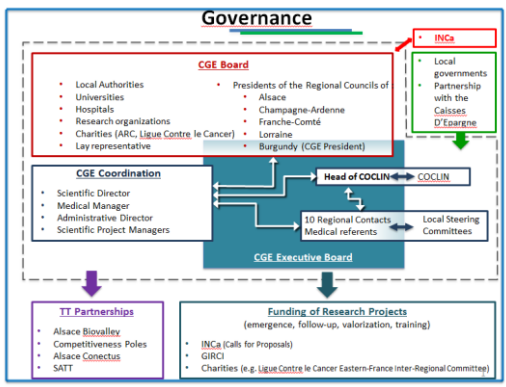
The absence of extracellular matrix molecule tenascin-C reduce tumor onset and progression in a mouse tumor model of oral squamous cell carcinoma

16h30

16h45

Remise des prix « Jeunes Chercheurs »

Introduction



Core A ● **Health Indicators – Epidemiology – Human and Social Sciences**

Health indicators – Epidemiology

- Clinical research methodology hub:
 - STROBE: STRatified Oncology and Biostatistics centre, Strasbourg
 - Clinical research data center: to help design and analyse clinical trials
- Quality of life platform: expansion from 5 (2011-14) to 7 canceropoles

Core Managers:
Pr. D. TRUCHOT (Franche-Comté)
Pr. F. GUILLEMIN (Lorraine)

Human and Social Sciences

Once every two years international seminars (next in 2015):

- Cancer and health disparities
- Cancer and work: Emotion and work, Work continuation and back to work

-> Generating multidisciplinary projects

- Inequalities in health (PARTICIPE project): focus on disadvantaged populations with breast or colorectal cancer
- Cancer and work (TRACE project): person-job, needs-supplies, demands-abilities fits

The COCLIN

- Open assembly to clinical research around its animator (Pr. Quiox) and 2 representatives per Region
- Emerging clinical and translational research
 - Evaluation and follow-up of basic research results transfer opportunities; identification and fostering of projects and cohorts with shared interest
- Importance and positioning strengthened by its role in the CGE "emergence" call for proposals.
- Strong interactions with the regional referents and the 4 cores thematic
- New initiative : interact with molecular biology pluridisciplinary committees for scientific updates and collection of specific cases (started with lung cancer).

Core B ● Translational Research, Biomarkers, Imaging Technologies and early phase trials

- Clinical research, COCLIN
 - Detection and funding of emerging research, new emergence programs (COCLIN)
- MAJOR EVENTS**
- ONCOTRANS; a bi-yearly meeting and a key event in the animation of this axis
 - focusing on translational research in association with basic and clinical researchers
 - an opportunity for young researchers for integrating different networks
 - Biomarkers workshops
 - Structuration and consolidation of biobanks
 - Fostering early phase clinical trials
 - Platforms for ensuring excellence in translational research
 - Imaging platforms; e.g. Dijon (Pharmimage, EQUIPEX), Strasbourg...
 - Proteomic platforms
 - Genomic platforms, NGS
- Core Managers:**
Pr. P. FUMOLEAU (Burgundy)
Pr. J.L. MERLIN (Lorraine)
Pr. E. QUOIX (Alsace)

Core B ● Translational Research, Biomarkers, Imaging Technologies and early phase trials

PERSPECTIVES

● Pursuing PROCAN2

- ✓ ONCOTRANS bi-yearly meeting, 2015: immunology, preclinical imaging, biomarkers and radiobiology
- ✓ New emergence programs

● Developing

- ✓ to increase patients enrolment in clinical trials (INCa requirement) integrating a strong component of translational research
- ✓ novel biological and imaging markers and early clinical trials
- ✓ interregional banking with control quality, completed clinical data and practice standardization
- ✓ preclinical imaging of tumor response to treatment

5

Core D ● Cancer Immunotherapy

• Strengths

- Complementary expertise in INSERM or CNRS research Teams –
 - * UMR866 Dijon [basic immunology]
 - * UMR1098 Besançon [cell therapy and vaccine]
 - * UMR7199 Strasbourg [Biochemistry and immunology]
- Translational research (phase I assessing NK cell therapy, phase I for the development of CD4-based vaccines (PHRC INCA 2013), phase I/II to investigate the role of neutralizing IL1 mAb in combination with chemotherapy.
- Ongoing multicentric clinical research and effective collaborations with Grand Est investigation center, national collaborative groups (IGCT, GERCOR), international team and biotech, Lausanne.

• Weaknesses

- Need to attract basic immunologists
- Promotion of intellectual property

Core Managers:

Pr. C. BORG (Franche-Comté)
Pr. F. GHIRINGHELLI (Burgundy)

• Opportunities

- Integration of the immunomonitoring platform in collaborative group (GERCOR)
- Specialize early clinical research of Dijon and Besançon for novel immunotherapies
- To organize specialized meeting (pharmacimmunology meeting in december 2014 to be hold in Besançon for the GPCO)

• Threats

- Funding of academic phase I

Core C ● Viral Infection and Cancer

• Strengths

- Internationally recognized groups participating to national and international concerted efforts from basic to clinical research
 - Structure-function studies
 - Derived screening programs

• Opportunities

- Emergence of programs dedicated to translational research: from basic concepts to clinical applications
- New dynamic and further extensions including opportunities in immunology or organized follow up of populations
- To evaluate immune responses in patients with HPV-induced cancers (before/after treatment)
- To evaluate the role of immunogenic apoptosis

E6 mediated carcinogenesis and new therapeutic approaches

Structure - function

Therapeutic approaches

- Combination of drug and virotherapy

- Horizontal gene transfer

Epithelial Mesenchymal Transition

Core Managers:

Pr. C. CLAVEL (Champagne-Ardenne)
Dr. JL. PRETET (Franche-Comté)

Treatment responses and immunity

H&N cancer response to treatment

HPV associated cancer and immunity

- Issues
- To evaluate immune responses in patients with HPV-induced cancers (before/after treatment)
- To evaluate the role of immunogenic apoptosis

Molecular epidemiology, biomarker and prevention

Molecular epidemiology

- Issues
- To develop high through put approaches for HPV characterization
- To link OMICs to HPV infection

Viral biomarkers and prevention

- Issues
- Integrating virological data and clinico-pathological data to describe cohorts of patients

6

To make easier the interactions between researchers and clinicians by:

- To make the COCLIN incentive for the clinicians and efficient as the place of discussion, exchanges and initiatives.
- Promoting the participation of researchers to clinical workshops organized jointly with Regional Oncological Networks (RON) concerning the discussion of guidelines in clinical oncology.
- A cross participation of RON and CGE to the general assembly and board as a consultant.
- A better knowledge by all biologists and clinicians of the role of CGE, GIRCI and RON and how they can support.

8

PROJECT - Research structuration

Effort will be devoted to priority **networked-based platforms** as

- **Telepathology**
- **Immunomonitoring and pharmacokinetics**
- **Hub for clinical research methodology**
- **Metabolomic**
- **Tumoral DNA circulating**

Missions 3/6/7

PROJECT – Support to Collaborative Emerging Research

Regional funding

The « Clinical and Translational Research Emergence » will be continued and amplified:

Objectives:

- Promote translational and clinical research
- Position within the CGE strategy with the key role of the COCLIN
- Foster collaborations and share of means
- Reinforce links between clinicians and researchers
- Increase the performance and visibility of teams at national/international levels
- Partnership with interregional scientific council of the **Ligue contre le Cancer**

→ Complementarity with the new focused call

Missions 4/7/8



PROJECT – Support to Emerging Research

INCa funding

Objectives:

- Increase the scientific dynamism within each core activity
- Promote interaction inside and outside
- Identify new innovative research
- Increase the performance and visibility of young teams

→ **New focused call for proposals within the priority thematic targeting young investigators:**

- Funding of 1-2 projects per core activity per year
- Projects held by young investigators
- 20-30 k€ per project for 12 months
- External evaluation
- Review process and follow-up involving the coordinators

Missions 2/4

PROJECT - Support to Emerging Research

Training initiatives



- Support to the EPHE « Translational Research on Oncology » **training course**
 - Created in 2012 – 3rd promotion (2014)
 - Increased **attractivity** of students from universities, industries and foreign countries
 - Supported by  
- Support to **workshops**
 - Bottom-up approach → close to the evolving needs for a high level research
 - Interface between researchers → increased visibility to improve participation and interactions
- Support to **the participation to congresses**
 - Develop new skills and methods → competitiveness
 - Promote the results of local research projects → opportunities for collaboration between eastern France/international teams
 - Encourage vocations → improve the forces

Mission 4

13

PROJECT - Partnerships

● Technology transfer and industrial partnering

● Strong national structuration in the past years

● Establish a partnering strategy with stake-holders

- MATWIN
- SATTs (Conectus, Nord, Grand-Est)
- BioValley and clusters



● Main role :

- Project sourcing
- Expertise provision
- Guidance to investigators

Mission 5

A federative project in GI tumors from bench to bedside (2)

A complementary plateau both for evaluation of practices and support to innovative developments:

Strasbourg: basic and translational researches, proteomic and genomic platforms, expert center for surgery, stereotaxic radiotherapy, methodology, radiobiology,...

Besancon: immunotherapy, pharmacokinetic.

Reims: experts for clinical trials in GI tumors.

Dijon: imaging, labelled center for early drug development, data center for evaluation of quality of life, head office of the French Federation for Cancer in Digestive tract (FFCD).

Nancy: radiosurgery, radiochemotherapy, expert center in innovative chemotherapy for GI tumors, expert platform for molecular diagnostic of colorectal cancers, quality of life in GI cancers.

A first seminar on GI tumors is planned in Autumn 2014 by CGE to draw up a project on preclinical and clinical research (2015-2018) based on preliminary works in each region

15

A federative project in GI tumors from bench to bedside (1)

In the absence of a SIRIC in the CGE area, this project would aggregate the required complementary expertise available in all research institutes and hospitals. It is rooted by:

- The high incidence of GI tumors in the CGE area due to nutritional habits.
- Several preclinical research teams working in this field.
- Very skilled clinical teams in surgery, radiotherapy, medical oncology which are classified in the top five in France.

14

European cooperation

- A strong support of the Council of the five regions which are already involved in several exemplary transborder programs
- DKFZ (Heidelberg) on the theme of virus and cancer
- Join meeting (EuCC) every two years between university of Basel, Fribourg and Strasbourg on experimental cancerology.
- Project of an early drug development center shared between centers of the Ortenau district (INTERREG V program).

Based on CGE initiative a task force will be progressively assembled. In the next months, joined meetings would be set in place with short term supports to finalize a transborder collaborative project.

16

CONCLUSION

PROCAN 3

↓
1 Contrat d'objectifs avec l'INCa

↓
8 missions

17

Contrat d'Objectifs (2)

Mission 3 : Stimuler la recherche clinique en région

Actions :

La mobilisation initiée par le comité de cliniciens et l'aide du responsable médical du CGE forment le socle de nos actions. Le CGE va favoriser l'interaction avec les RCCS pour mieux diffuser les protocoles de recherche clinique ouvert par région ou l'interrégion et renforcer sa présence au sein du GIRCI.

Mission 4 : Accompagnement des chercheurs et des jeunes équipes

Actions :

Avec le COCLIN, il sera organisé un accompagnement semi-personnel pour le montage de projets lors de journées dédiées et d'actions de suivis mises en place par le COCLIN et les comités de pilotage de chacun des quatre axes.

18

Contrat d'Objectifs (1)

Mission 1: L'animation scientifique au service de la communauté scientifique

Actions :

Le CGE va continuer à reconnaître et soutenir les responsables d'axes leur permettant d'organiser et faciliter les échanges et soutenir des initiatives à l'intérieur de leurs axes, organiser et faciliter les échanges et collaborations entre les axes et ouvrir les échanges et collaborations avec les autres cancéropôles.

Mission 2 : Favoriser la détection et l'émergence de projets innovants

Actions :

Un AAP sera lancé par an, avec une double expertise et validée par le COCLIN. Un suivi annuel systématique pour apprécier le devenir de chaque action soutenue sera effectué.

La dynamique de la Plateforme Qualité de Vie et les rencontres des acteurs SHS (pilotage Pr. D Truchot) seront renouvelées

18

Contrat d'Objectifs (3)

Mission 5 : Valorisation de la recherche

Actions :

Les projets à forte valeur ajoutée, identifiés par le CGE ou les SATS, seront discutés régulièrement et accompagnés pour un dépôt à MATWIN et/ou dans des SATT.

Mission 6: Favoriser l'émergence de nouvelles technologies au niveau régional et interrégional

Actions :

Le CGE va poursuivre ses efforts en supportant notamment des projets déjà entamés et en favorisant l'émergence de nouvelles plateformes avec éventuellement un AAP (émergence structurante). Un suivi des actions passées et présentes est effectué. De plus une identification des besoins d'accès à des nouvelles technologies (modèles animaux, métabolites...) sera lancée.

20

Contrat d'Objectifs (4)

Mission 7: Favoriser l'émergence de nouvelles actions structurantes au niveau régional et interrégional

Actions :

Le CGE va s'appuyer notamment sur l'AAP émergence du CGE établi et suivi avec les 5 régions qui favorise les actions structurantes, puisque au minimum 2-3 régions doivent être impliquées.

Missions spécifiques

Actions :

Développement d'actions transfrontalières avec collaboration accrues et facilitées.

Montage d'un projet sur les cancers digestifs structurant et innovant et impliquant chacune des régions dans leur spécification thématique.

Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS

Communications orales

Impact of bevacizumab added to temozolomide-chemoradiation on time to health-related quality of life deterioration in unresectable glioblastoma: results of a phase II randomized clinical trial

Auteurs : ANOTA Amélie (1,2) Sandrine Dabakuyo (1,3), Loïc Feuvret (4), Luc Taillandier (5), Chantal Campello (6), Cécile Dalban (3), Jérémy Skrzypski (3), Olivier Chinot (7), Bruno Chauffert (8), Franck Bonnetain (1,2)

1 French National Platform Quality of Life and Cancer
2 Methodological and Quality of Life Unit in Oncology, EA 3181, University Hospital, Besançon

3 Biostatistics and Quality of Life Unit, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

4 Department of Radiotherapy, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris

5 Department of Neurology, University Hospital, Nancy

6 Department of Neurology, University Hospital, Nîmes

7 Department of Neuro-Oncology, University Hospital La Timone, Marseille

8 Department of Medical Oncology, University Hospital, EA 4666, Amiens

E-mail : aanota@chu-besancon.fr

Résumé

Context

Prognosis of unresectable glioblastoma (GB) remains poor, despite temozolomide (TMZ)-based chemoradiation. A French phase II clinical trial recently evaluating bevacizumab (BEV) and irinotecan (IRI) as neo-adjuvant and adjuvant treatment combined with TMZ-based chemoradiation for unresectable GB. The primary objective did not reach the increase of the progression-free survival rate at 6 months from 50% to 66%. This present study focuses on the health-related quality of life (HRQoL) analysis (secondary endpoint).

Method

HRQoL was assessed using the EORTC QLQ-C30 cancer specific questionnaire and its BN20 brain cancer module at baseline, during treatment and every 4 weeks until progression. Time until definitive HRQoL score deterioration (TUDD) was used as a modality of longitudinal HRQoL analyses (Bonnetain et al., EJC 2010), with a 10-point Minimal Clinically Important Difference including or not death and/or no follow up as an event. TUDD was estimated with the Kaplan-Meier method. Treatment effect was estimated with Hazard Ratios (HR) and its 95% confidence interval (CI) from Univariate Cox model. Multivariate Cox model investigated factors associated with TUDD.

Results

121 patients (90%) filled at least one HRQoL questionnaire among the 134 patients included from 04/2009 to 01/2011 (61 in BEV/IRI arm, 60 in TMZ arm).

For TUDD or death, patients in BEV/IRI arm presented a longer TUDD than those of the control arm for 11/15 dimensions of the QLQ-C30 and 10/11 dimensions of the BN20. To illustrate, patients in BEV/IRI arm presented a longer TUDD of motor dysfunction than those of TMZ arm (Median 4.9 months (95%CI 3.2-9.2) for BEV/IRI vs. 3.2 (95%CI 2.6-5.9) for TMZ, HR=0.70 (95%CI 0.45-1.08)).

Discussion

Patients in BEV/IRI arm presented a longer TUDD than those of the TMZ arm. The first results obtained on HRQoL are consistent to those obtained with AVAGLIO trial suggesting better HRQoL profiles for patients with bevacizumab and will be completed by multivariate models.

Effets des traits de personnalité (optimisme et anxiété) sur l'évolution de la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des deux premières années qui suivent la chirurgie

Auteurs : B. Bethune (a); F. Guillemin (a,b,c,d); F. Bonnetain (d,e,f); E. Spitz (g); M. Velten (d,h,i); T. Conroy (c,d,j); C. Rotonda (a,b,c,d)

a Inserm, CIC-EC, CIC 1433, Nancy, F-54000, France

b CHU Nancy, Pôle S2R, Epidémiologie et Evaluation Cliniques, Nancy, F-54000, France

c Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA 4360, Nancy, F-54000, France

d Plateforme nationale Qualité de Vie et Cancer, France

e Université de Franche-Comté, EA 3181, Besançon, F-25030, France

f CHU Besançon, Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie, Besançon, F-25000, France

g Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Apemac, EA 4360, Metz, F-57000, France

h Université de Strasbourg, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé publique, EA 3430, Strasbourg, France

i Centre Paul Strauss, Département d'Epidémiologie et de Biostatistiques, Strasbourg, France

j Institut de cancérologie de Lorraine, Département d'Oncologie médicale, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54519, France

E-mail : benjamin.bethune@yahoo.fr

Résumé

Contexte : Les progrès thérapeutiques dans le cancer du sein peuvent avoir des retentissements, notamment psychologique. Nous avons cherché à déterminer si l'optimisme et l'anxiété de patientes atteintes de cancer du sein invasif pouvaient prédire l'évolution de la qualité de vie (QdV) pendant 2 ans après chirurgie.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique de femmes atteintes d'un cancer du sein invasif. Les participantes ont complété un questionnaire d'optimisme (LOT) et d'anxiété-trait (STAI Y-B) uniquement avant chirurgie. L'évolution de leur QdV a été mesurée avant et après chirurgie à 1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 18 et 24 mois par 5 scores fonctionnels (physique, activité quotidienne, émotionnel, cognitif, social) et un score de QdV global avec le questionnaire EORTC QLQ-C30. Des modèles mixtes par ANOVA sur mesures répétées ont été réalisées pour chaque dimension de QdV selon 2 périodes : 0 à 6 mois (pendant les traitements adjuvants), et 6 à 24 mois.

Résultats : 466 patientes ont été suivies. Un score élevé d'anxiété était prédictif d'un score de QdV faible dans toutes les dimensions à l'inclusion. Après les traitements adjuvants, un score d'anxiété élevé était prédictif d'un score de QdV faible à sept mois dans la dimension activité quotidienne et sociale. Pour l'optimisme, un score élevé était prédictif d'une amélioration de la QdV dans la dimension activité quotidienne après les traitements adjuvants et dans la dimension émotionnelle durant toute l'étude. Nous n'avons observé aucune interaction entre l'anxiété et l'optimisme.

Discussion : Nous avons montré que l'anxiété n'était pas prédictive de l'évolution de la QdV alors que l'optimisme était prédictive de l'évolution de QdV dans la dimension activité quotidienne et émotionnelle. Le questionnaire LOT pourrait être un bon outil et doit être administré tôt pour réussir à détecter les patientes les plus psychologiquement vulnérables.

Is Quality of Life assessed by GPs associated with survival in elderly patients with colo-rectal cancer?

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

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

E-mail : efournier@chu-besancon.fr

Résumé

Introduction

Several studies have demonstrated the predictive value on survival of baseline quality of life (QoL) in colorectal cancer (CRC). Obtaining patients ratings of QoL is sometime challenging and substituting patients' ratings by more accessible proxy ratings seems attractive.

Objectives

The aim of this study was to evaluate the prognostic value of patients' personal physicians QoL assessments on survival in a population-based cohort of elderly patients with newly diagnosed CRC.

Materials and Methods

All patients aged 65 and over, diagnosed with a new CRC and registered in the Digestive Cancer Registry of Burgundy between 2003 and 2005 were eligible. At inclusion, 401 patients and their personal physician were asked to complete EORTC QoL Questionnaire QLQ-C30 for the first ones and Spitzer Index (SI) for the latter. Regression analyses were performed using Esteve model to evaluate prognosis factors for relative survival (RS).

Results

One hundred fifty-six patients replied to baseline QoL questionnaire. In univariate analysis, a SI lower than median was associated with a lower survival (57%vs80%, $p=0.013$). Similarly, scores lower than median for Physical (HR=3.6, $p=0.002$), Role (HR=3.6, $p<0.001$), Cognitive (HR=2.4, $p=0.024$), Social (HR=4.3, $p<0.001$) functioning dimension and Fatigue symptoms (HR=3.1, $p=0.011$) were associated with lower survival.

After adjustment on age, gender and tumoral extension, SI did not remain a significant predictor of survival. In contrast, all QoL dimensions estimated by patients remained significantly associated with lower survival.

Discussion

QoL is a personal and individual question. Those results illustrate that estimation of patients' QoL by their personal physician is not as meaningful and reliable as QoL rated by patients themselves. In a population of elderly patients with CRC, QoL acts as a prognostic measure of survival beyond a number of previously known biomedical parameters only when estimated by patients themselves.

Prédiction du risque cumulé de deuxième cancer primitif dans les 10 ans suivant la survenue d'un premier cancer

Auteurs : Marie Moitry (1,2,14), Michel Velten (1,2,3,14), Brigitte Trétarre (3,14), Simona Bara (4,14), Laetitia Daubisse-Marliac (5,6,14), Bénédicte Lapôtre-Ledoux (7,14), Xavier Troussard (8,14), Anne-Sophie Woronoff (9,14), Véronique Bouvier (10,14), Marc Colonna (11,14), Anne-Valérie Guizard (12,14), Jérémie Jégu (1,2,14)

- (1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, F-67085 Strasbourg, France.
- (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, F-67091 Strasbourg CEDEX, France.
- (3) Registre des tumeurs de l'Hérault, Centre de Recherche, 208 rue des Apothicaires, F-34298 Montpellier, France.
- (4) Registre des cancers de la Manche, Centre Hospitalier Public du Cotentin, 46 rue du Val de Saire, F-50102 Cherbourg-Octeville, France.
- (5) Registre des cancers du Tarn, 1 bis, rue Lavazière, BP 37, F-81001 Albi, France.
- (6) Institut Claudius Regaud - IUCT-O, Registre des cancers du Tarn, F-31059 Toulouse, France
- (7) Registre du cancer de la Somme, Service Epidémiologie Hygiène et Santé Publique, CHU Nord, F-80054 Amiens, France.
- (8) Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Unité Fonctionnelle Hospitalo-Universitaire n° 0350, Centre Hospitalier Universitaire, Avenue de la Côte de Nacre, F-14033 Caen, France.
- (9) Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort - EA3181, Centre Hospitalier Universitaire, F-25000 Besançon, France.
- (10) Registre des tumeurs digestives du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris BP 5026, F-14076 Caen, France.
- (11) Registre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble, Pavillon E BP 217, F-38043 Grenoble, France.
- (12) Registre général des tumeurs du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris BP 5026, F-14076 Caen, France.
- (13) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, 3 rue de la Porte de l'hôpital, F-67065 Strasbourg, France.
- (14) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, F-31073, France.

E-mail : marie.moitry@etu.unistra.fr

Résumé

Contexte : les personnes atteintes d'un premier cancer ont un risque augmenté d'être atteint d'un deuxième cancer primitif (DCP) par rapport à la population générale. L'objectif était de construire un outil de prédiction du risque cumulé de DCP chez les survivants d'un premier cancer.

Méthodes : Une cohorte de 131 751 patients issue des données de dix registres français des cancers a été analysée. Les patients inclus ont été diagnostiqués entre 1989 et 2004 et suivis jusqu'au 31 décembre 2007. Les taux d'incidence de DCP ont été estimés par des modèles de régression de Poisson et projetés jusqu'en 2014. Le risque cumulé de DCP a été calculé pour différents temps de suivi (1, 5 et 10 ans). Une méthode similaire a été utilisée pour estimer le risque de cancer dans la population générale et le comparer au risque de DCP.

Résultats : Parmi les 131 751 patients inclus, 9 858 ont présenté un DCP au cours du suivi (7,5%). Le risque cumulé de DCP variait de façon importante selon le site de premier cancer, de 6,2% pour un premier cancer du sein à 42,9% pour un premier cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS). Les différences de risque avec la population générale étaient élevées pour les cancers liés au tabac et à l'alcool : +33,6% pour un premier cancer des VADS et +6,7% pour un premier cancer du poumon. Des différences plus faibles étaient constatées pour un premier cancer de la prostate (+3,7%), du sein (+3,6%) et du côlon ou du rectum (+4,6% chez les femmes et 5,3% chez les hommes).

Discussion : Ces résultats permettent aux cliniciens de mieux connaître le risque de DCP et ainsi de disposer d'arguments supplémentaires pour amener les patients à modifier leurs comportements à risque après un premier cancer.

Post implant MRI-based dosimetry after prostate brachytherapy with iodine seeds: The higher the dose to the dominant index lesion, the lower the PSA bounce

Auteurs : Magali Quivrin, MD, MS 1,2, Romaric Loffroy, MD, PhD 2, 3, Magali Rouffiac Thouant, MD, MS 1,2, Luc Cormier, MD, PhD 4, Aurélie Bertaut, MD 5, Etienne Martin, MD 1, Alexandre Cochet, MD, PhD 2, 6, Frédéric Mazoyer, BS 7, Olivier Humbert, MD, MS 2, 6, Philippe Maingon, MD 1, Paul Walker, PhD 2, 6, Gilles Créhange, MD, PhD 1, 2

1. Department of Radiation Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center, Dijon, France
2. Medical Imaging Group, Laboratory of Electronics, Computer Science and Imaging, (Le2I), CNRS 6306, University of Burgundy, France
3. Department of Radiology, University Hospital Le Bocage, Dijon, France
4. Department of Urology, University Hospital Le Bocage, Dijon, France
5. Department of Biostatistics, Georges François Leclerc Cancer Center, Dijon, France
6. Department of MR Spectroscopy, University Hospital Le Bocage, Dijon, France
7. Department of Medical Physics and Radiation Oncology, Georges François Leclerc Cancer Center, Dijon, France

E-mail : magali.quivrin@gmail.com

Résumé

Purpose: The purpose of this study was to determine whether post-implanted MRI-based dose-volume parameters of the Dominant Intra-prostatic Lesion (DIL) could best predict the occurrence of Prostate Specific Antigen (PSA) bounce after prostate brachytherapy.

Material and Methods: Fifty-one patients with a localized prostate cancer had a baseline multiparametric MRI (mp-MRI) at 3T in their work-up and were treated with low dose rate 125I brachytherapy as monotherapy at a dose of 160Gy. MR images were matched with the day 30 CT-scan. For each patient, new post-implant dosimetry based on CT- MRI fusion was generated: D90, D95, V100, V150 were registered for each DIL and the entire prostate. Bounce was defined as a temporary PSA elevation > 0.2 ng/mL from the previous baseline value followed by a decrease to or below the prior nadir with no additional treatment.

Results: All men were included in the analysis after a median biochemical follow-up of 38.4 (13.2-72.0) months. A PSA bounce occurred in 19 (37%) patients. They were significantly younger than non-bouncers, on average 62 ± 4 years vs. 65 ± 5 years, $p=0.03$. The mean D90 of the DIL was significantly lower in patients who had a PSA spike: 196 ± 61 Gy vs. 235 ± 68 Gy, $p=0.047$. The mean V150 of the DIL was $56.0 \pm 31.4\%$ for bouncers vs $74.3 \pm 33.2\%$ for non-bouncers, $p=0.038$. D90, D95, V100 and V150 of the entire prostate or central gland, did not correlate with PSA bounce. Bouncers had a significantly smaller decrease in PSA one year after brachytherapy with a mean drop of 4.2 ± 1.9 ng/mL vs. 6.6 ± 3.0 ng/mL, $p=0.003$.

Conclusion: A lower D90 and V150 in the DIL were predictive of the occurrence of PSA bounce after prostate permanent implantation, in mp MRI-based post-implanted dosimetry. Patients who experienced a bounce had a particular PSA kinetics with a slower decrease in the first years following brachytherapy. This transient PSA rise could be caused by delayed cell death related to sublethal damage in the tumor.

Recherche Translationnelle

Communications orales

Constitutively active androgen receptor variants upregulate expression of mesenchymal markers in prostate cancer cells

Auteurs : Félicie Cottard*, Pauline Berthélémy*, Irène Asmane*, Eva Erdmann*, Jean-Pierre Bergerat*,^É, Jean-Emmanuel Kurtz*,^É, Jocelyn Céraline*,^É

*INSERM U1113, Team 3 « Cell signalling and communication in kidney and prostate cancer », University of Strasbourg, France
^É Haematology and Oncology Unit, Strasbourg University Hospital, France

E-mail : felicie.cottard@sfr.fr

Résumé

Androgen receptor (AR) signaling pathway remains the main target of novel therapeutics for castration-resistant prostate cancer (CRPC). However, constitutively active AR variants lacking the carboxy-terminal region lead to therapy inefficacy. Recent studies suggest that AR variants are expressed in primary prostate tumors and may contribute to tumor progression. The aim of this study was to investigate the impact of AR variants on tumor progression.

The expression of tumor progression markers was analyzed by RT-qPCR, Western blot and immunofluorescence in LNCaP cells overexpressing the wild type AR or a constitutively active AR variant. The mechanisms associated with mesenchymal markers up-regulation were studied using ChIP experiment and mi-RNA-seq analysis.

We showed here for the first time that N-cadherin expression was increased in the presence of constitutively active AR variants. Moreover, N-cadherin expression requires DNA binding of constitutively active AR variants.

Furthermore, in addition to the increased expression of N-cadherin, an upregulation of other mesenchymal markers expression such as VIMENTIN, SNAIL and ZEB1 was observed in the presence of constitutively active AR variants. Nevertheless, this mesenchymal markers up-regulation was not associated with a decrease of E-cadherin expression. These data suggest that constitutively active AR variants could be associated to partial Epithelial Mesenchymal Transition.

Finally, to have a better understanding of mechanisms leading to mesenchymal markers expression in the presence of constitutively active AR variants, we have performed a mi-RNA-seq experiment in LNCaP cells overexpressing the wild type AR or a constitutively active AR variant. At the same time, we have also analyzed RNA profile by RNA-seq in these cells in order to do correlations with mi-RNA-seq profile.

Taken together, our findings will allow us to have a better understanding of the mode of action of AR variants in prostate cancer.

Using single cell gene expression to investigate melanoma cell heterogeneity.

Auteurs : Marie Ennen, Céline Keime, Dominique Kobi, Gabrielle Mengus, Dan Lipsker, Christelle Thibault, and Irwin Davidson.

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire. CNRS/INSERM/UDS. 1 Rue Laurent Fries, 67404 Illkirch Cédex. France.

Dan Lipsker: Faculté de Médecine and Service de Dermatologie, Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.

E-mail : ennen@igbmc.fr

Résumé

A challenge to effective anti-cancer therapy is tumor cell heterogeneity. Anti-cancer agents target highly proliferative cells, however it is now believed that tumors are heterogeneous comprising not only proliferative, but also slow dividing and quiescent cells. Human melanoma is believed to be heterogeneous comprising cells with differing levels of transcription factor MITF (Microphthalmia-associated Transcription Factor).

We have used advances in microfluidics to study gene expression at the single cell level in order to accurately determine the molecular basis of tumor heterogeneity. We have combined the Fluidigm C1 single cell auto-prep with the Biomark HD qPCR system to investigate expression of 114 transcripts distinctive of the proliferative and invasive states in non-tumorigenic and tumorigenic melanoma cells under standard growth conditions, in 3D culture and in xenografted tumors. We show that 3D spheres and xenografted tumors comprise distinct cell populations that can be distinguished on the basis of their differing gene expression signatures. In particular we show that it is possible to detect rare cell populations expressing invasive and drug resistance genes in xenografted tumors that are not detected under in vitro growth conditions. We have also used this approach to identify genes preferentially expressed under distinct growth conditions and performed correlative analysis to identify genes that are regulated by MITF, many of which are direct targets associated with nearby MITF occupied sites. We demonstrate therefore that single cell gene expression analysis can be used to identify and quantify heterogeneity in melanoma.



Modulation de l'expression de la claudine 1 par les thiazolidinediones dans les cellules cancéreuses mammaires.

Auteurs : Geoffroy Marine, Husson Gauthier, Kleinclauss Alexandra, Boisbrun Michel, Flament Stéphane, Kuntz Sandra, Grillier-Vuissoz Isabelle

Geoffroy Marine, Husson Gauthier, Kleinclauss Alexandra, Flament Stéphane, Kuntz Sandra, Grillier-Vuissoz Isabelle
Université de Lorraine, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506

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

Boisbrun Michel

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

E-mail : marine.geoffroy8@etu.univ-lorraine.fr

Résumé

En France, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme. Les marqueurs moléculaires ER, PR et HER2 ont permis le développement de thérapies ciblées. Malheureusement, ces thérapies sont inefficaces sur les tumeurs triple-négatives (ER-, PR- et HER2-).



De plus, 40% des tumeurs triple-négatives n'expriment plus la claudine 1, un constituant majeur des jonctions serrées, et présentent un risque accru de récidive. L'un des enjeux majeurs en cancérologie est le développement de thérapies novatrices pour ces tumeurs de pronostic très défavorable. Nous étudions les effets anticancéreux des thiazolidinediones (TZD) dans ce contexte. Nous développons des composés originaux dérivés de la TGZ, tels que la ?2-TGZ et AB186, qui présentent une activité anti-proliférative accrue et une faible toxicité hépatique. Nous avons montré par la technologie des puces à ADN que la claudine 1 est le gène le plus exprimé dans les cellules cancéreuses mammaires en réponse à un traitement par la ?2-TGZ. Notre objectif est de déterminer si la réexpression de la claudine 1 est impliquée dans l'effet pro-apoptotique de nos composés. Nous avons montré par des analyses en qPCR et Western blot que ?2-TGZ et AB186 stimulent l'expression de la claudine 1, dans les cellules hormono-dépendantes MCF-7 et triple-négatives MBA-MB-231. De plus, l'expression de la claudine 1 dans les cellules MDA-MB-231 conduit à une augmentation de la réponse apoptotique, appréciée par le clivage de PARP et de la caspase 7. A l'inverse, l'apoptose induite par la ?2-TGZ est en partie inhibée lors d'une interférence ARN ciblant la claudine 1. En conclusion, nos résultats sont en faveur d'une implication de la claudine 1 dans l'effet pro-apoptotique des TZD. Les mécanismes sous-jacents sont en cours d'investigation. A terme, ce travail pourrait contribuer à montrer que les dérivés modifiés des TZD constituent une piste thérapeutique pour le traitement des tumeurs triple-négatives "claudin 1-low".

Targeting MET in pediatric osteosarcomas have promising results in vitro on cell lines

Auteurs : Lasthaus Christelle, Litzler Marie, Nguyen Aurelia, Guenet Dominique, Entz-Werlé Natacha

Lasthaus Christelle, Strasbourg, EA3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie

Litzler Marie, Strasbourg, EA3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie

Nguyen Aurelia, Strasbourg, EA3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie

Guenet Dominique, Strasbourg, EA3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie

Entz-Werlé Natacha, Strasbourg, Pédiatrie Onco-Hématologie - HUS, EA3430 - Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie

E-mail : lasthaus.christelle@chru-strasbourg.fr

Résumé

Osteosarcomas are the most frequent pediatric primitive bone tumors. Despite the recent progress, metastatic and relapsing patients have a dismal prognosis. To increase the survival rates in these subgroups of patients, several research teams are working on new therapeutic approaches. In the past, in our Lab, we presented interestingly that patients with tumors having a MET amplification were frequently relapsing and it was correlated to the worst outcome. Therefore, with the development of MET inhibitors, especially antibodies, targeting mostly MET amplifications, we tested the Onartuzumab in osteosarcoma cell lines to understand the efficacy, sensitivity and/ resistance mechanisms.

Material and methods: The testing work with Onartuzumab was performed on commercialized human cell lines MG63 and SaOS2. The efficacy of the inhibition was assessed by a growth inhibition assay using crystal violet colorimetric method. Increasing concentrations of the drug after HGF stimulation was performed in 5 replicates. All cultures were comparing normoxic and hypoxic conditions to recreate the intra-tumor environment. IC50 were calculated using the Calcsyn Biosoft® software. To understand cell responses, an immunoblotting study was performed on protein extracts of the cells after their treatment exposure for MET, phospho MET, GAB1, phospho-mTOR, phospho-AKT and phospho-ERK. Scratch tests were also performed to analyze the impact on cell migration.

Results and discussion: The inhibition was obtained after HGF stimulation for SaOS2 and MG63, respectively; with IC50 at 0.7 µM and 0.034 µM. MG63 is presenting a minimal but continuous MET activation explaining probably its more intense inhibition. The Onartuzumab action is followed by an inhibition of the downstream signals confirming its action. The scratch tests did not show any increase of migration in case of Onartuzumab treatments on the contrary even a decrease of migration after HGF stimulation.

These results seem to be promising and could be the basis for a new therapeutic approach in relapsing pediatric patients having a MET amplification. Those results are currently finalized in a cell model presenting after transfection a higher MET amplification.

Développement d'un fantôme thoracique 4D personnalisé

Auteurs : P-E Leni 1,2, R. Laurent 1, M. Salomon 3, R. Gschwind 1, L. Makovicka 1, J. Henriot 1

1-Université de Franche-Comté - Laboratoire Chrono-Environnement/IRMA, UMR CNRS 6249 Montbéliard

2-IEI FC - Montbéliard

3-Université de Franche-Comté - Laboratoire FEMTO-ST, UMR CNRS 6174 Belfort

E-mail : pierre_emmanuel.leni@univ-fcomte.fr

Résumé

Contexte :

Pour améliorer la balistique des traitements en radiothérapie externe, l'acquisition du mouvement par un scanner 4D est de plus en plus souvent effectuée. Cependant, elle comporte parfois des défauts (artéfacts cinétiques par exemple) et conduit à une exposition supplémentaire du patient de 5 à 7 fois par supérieure à un scanner traditionnel.

Méthode :

Nous avons développé une plateforme de simulation basée sur les réseaux de neurones, qui est capable de générer un mouvement pulmonaire personnalisé, sans artéfact, à partir du modèle 3D du patient. Ainsi, la délimitation des zones tumorales est améliorée tout en assurant une meilleure radioprotection du patient.

Résultats :

Notre méthode simule un mouvement des poumons au cours du cycle respiratoire, personnalisé en fonction des caractéristiques du patient, et automatique (la mise en œuvre ne nécessite pas de connaissances particulières de la modélisation).

La simulation du contour des poumons a été validée pour plusieurs patients avec une très bonne concordance entre les volumes simulés et mesurés lors d'une acquisition par un scanner 4D.

Discussion :

En plus des résultats obtenus pour la simulation du mouvement des poumons, nous montrons la faisabilité pour d'autres organes du thorax, permettant de démontrer la flexibilité de notre approche.

Pivotal role of caveolin-1 in metastasis of head and neck squamous cell carcinoma

Auteurs : Alain C Jung², Anne-Marie Ray¹, Ludivine Ramolu², Florian Simon¹, Sonia Ledrappier², Christine Macabre², Maxime Lehmann¹, Joseph Abecassis², Monique Dondenwill¹ and Sophie Martin¹

¹Université de Strasbourg, LBP, CNRS UMR 7213, Illkirch, France,

²Laboratoire de Biologie Tumorale, EA 3430 Université de Strasbourg, CRLC Paul Strauss, Strasbourg, France.

E-mail : sophie.martin@unistra.fr

Résumé

Head and neck squamous cell carcinoma is the 6th most frequent malignancy in the world mainly due to tobacco/alcohol consumption and HPV virus infection. Despite advances in the understanding of the biological behavior of HNSCC along with its improved diagnosis and treatment, the survival rate has been unchanged in the past 30 years. Lymph node metastasis detected at the time of diagnosis and distant metastases appearing in the years following the treatment account for such persistent bad prognosis. Prognostic biomarkers are required to identify patients at higher risk of metastasis in order to provide them with tailored therapy. Caveolin-1 appears lately as a good promoter of tumor dissemination. We address here its role as a biomarker for patients at higher risk of metastasis and identified the molecular mechanisms involved. We previously conducted genome-wide integrated analysis of a core set of metastasizing and nonmetastasizing HNSCC patient samples and identified a common subgroup of patients, R1, with high propensity for distant metastasis. The R1 subgroup of patients is statistically associated with shorter metastasis-free survival. No or a very low expression of caveolin-1 was detected in primary tissue of R1 patients (RTqPCR and immunohistochemistry). Loss-of-activity of caveolin-1 in HNSCC cell lines enable cells to undergo an epithelial-to-mesenchymal transition associated with an integrin switch and an activation of matrix metalloproteases. As a consequence, caveolin-1-negative cells exert higher migration, evasion and invasion that can be prevented using specific alpha5beta1 integrin antagonist or $\alpha 1$ integrin blocking antibody. Our study identified for the first time caveolin-1 as a potential biomarker of primary tumors with high metastatic risk. It also uncovered a potential drug target, the alpha5beta1 integrin that might efficiently block the migration and the invasion of caveolin-1-negative tumors preventing therefore future metastasis.

Anticancer drugs regulated mirna in Gastric cancer

Auteurs : Marie-Elodie Spaety, Mélanie Messmer, Benoit Romain, Serge Rohr, Georg Mellitzer, Sébastien Pfeffer, Christian Gaiddon

Inserm U1113 - IBMC - CHU chirurgie digestive Hautepierre

E-mail : marie-elodie.spaety@etu.unistra.fr

Résumé

Gastric cancer (GC) is world wide the second leading cause of cancer related deaths. The gold standard of treatment is the surgical resection in combination with chemotherapy. Unfortunately, a limited number of GC respond to the treatment due to drug-resistance. Recent studies show the importance of miRNAs in the diagnosis and prognosis of cancer of the digestive tract, but their role in this context remains controversial. Therefore, it is important to understand precisely the role of miRNAs in GC in response to reference chemotherapies, like cisplatin.

To define the effect of cisplatin on the expression of miRNAs in GC, we generated and sequenced small RNA libraries to carry out a comparative study between untreated and treated GC cells. By this approach we identified and confirmed in response to cisplatin overexpressed miRNAs, like miR-140. Interestingly, we found a possible physical and functional interaction between miR140 and its potential target HDAC4. Indeed, in the presence of cisplatin, we observed a significant decrease in the expression of HDAC4 whereas at the same time miR-140 is induced. Ongoing experiments further suggest that in response to cisplatin HDAC4 is a direct target of miR140, but also show that it might be a target of additional signaling pathways. To investigate more precisely the role of HDAC4/miR140 in GC cell aggressiveness and therapeutic response we started to analyze their expression in GC biopsies. Preliminary analyzes already show a clear dissemination of cancer sub-groups according to HDAC4 expression level.

Altogether this ongoing study led to the characterization of novel miRNAs and mRNAs regulated by cisplatin in GC cells, defining potentially novel signaling pathways involved in the response and the resistance of GC to actual therapies. Additional clinical and functional studies will allow us to further characterize the physiological relevance of these signaling pathways as potential markers and/or therapeutic targets for GC.

Investigation of α PEI for siRNA-based hepatic cancer therapy

Auteurs : Jean Baptiste Gossart,^{1,2} Tao Wu,³ Emilie Heuillard,³ Florent Meyer,² Antoine Kichler,¹ Benoit Frisch,¹ Eric Robinet,³ Guy Zuber¹

1. Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg
2. Biomatériaux et Bioingénierie UMR 1121, INSERM - Université de Strasbourg
3. IHU Strasbourg

E-mail : zuber@unistra.fr

Résumé

Synthetic interfering nucleic acids (siRNAs) enable efficient and selective gene silencing of a targeted gene and might have important benefits for cancer therapy.

However, the siRNA action occurs in the cytosol and the cell membrane limit considerably entry, and hence activity, of externally applied siRNAs.

We have exploited our growing understanding of the mechanism of action of nucleic acid delivery systems to conceive a highly effective siRNA carrier, the π PEI.^[1]

In here, we describe a preclinical investigation using this π PEI carrier to deliver a pro-apoptotic siRNA in a hepatic tumor model. The π PEI is able to carry a siRNA directed against the polo-like kinase 1 (PLK1) into human HuH7 hepatic cells *in vitro*, and this in turn causes cell-arrest and induces apoptosis with high efficiency, specificity and in a dose-dependent relationship. The proliferation of HuH7 spheroids (3D cell culture) was also reduced upon addition of PLK1-siRNA/ π PEI complexes. Administration of the complexes in mice via the tail vein showed a major accumulation of labeled siRNAs into the liver, in contrast to the siRNA alone, which went rapidly, and almost exclusively, into the kidneys and in the urine. A protocol was then designed for *i.v.* injection of siRNA PLK1/ π PEI into mice bearing orthotopic HuH7 tumors. The siRNA PLK1/ π PEI appears to slow down the tumor progression in comparison to untreated cells without apparent serious side effects.

Altogether, our results show that simple and cost effective polymers readily assist access of bioactive drugs to cytosolic targets/locations with *in vitro* to *in vivo* translational activity.

Reference

[1] S. Pinel, E. Aman, F. Erblang, J. Dietrich, B. Frisch, J. Sirman, A. Kichler, A. P. Sibling, M. Dontenwill, F. Schaffner, G. Zuber, *Journal of Controlled Release* 2014, 182, 1-12.

This investigation was sponsored by the SATT conectus

AAP Emergence Recherche Translationnelle

Bilan scientifique – Partage d'expérience

INTEGLIO

Confirmation préclinique *in vivo* de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ /statut de p53 comme marqueurs prédictifs de la réponse au Témzolomide de glioblastomes humains. Application à une thérapie ciblée.

Auteurs: DONTENWILL Monique1, TAILLANDIER Luc2, GUENOT Dominique3

1. UMR 7213 CNRS, LBP - UDS, Faculté de Pharmacie, 67400 Illkirch
2. EA 4421, SIGRETO - Université de Lorraine, Faculté de Médecine, 54505 Vandœuvre les Nancy
3. EA 4438 - UDS

E-mail : monique.dontenwill@unistra.fr

Résumé

Les glioblastomes, tumeurs cérébrales les plus agressives, restent un défi en oncologie. Le traitement standard incluant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie avec le Témzolomide (TMZ-protocole Stupp) ne permet qu'une survie médiane de l'ordre de 12-15 mois. Les glioblastomes sont une famille de tumeurs très hétérogènes tant au point de vue clinique que biologique. Des données récentes montrent des hétérogénéités au niveau génomique, épigénomique, transcriptomique et protéique.

Malgré l'importance des données issues de ces analyses, des facteurs moléculaires prédictifs d'une réponse au traitement restent à identifier.

A l'aide d'approches fondamentales, nous avons montré que l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$, molécule d'adhérence à la fibronectine, se profile comme un facteur prédictif de résistance au TMZ. Nos données *in vitro* positionnent cette intégrine comme une cible thérapeutique pertinente dont l'inhibition fonctionnelle par des antagonistes spécifiques sensibilise les cellules au TMZ. Des études de cohortes de patients du Grand Est (Strasbourg et Nancy) montrent qu'une expression élevée de l'intégrine dans les tumeurs de haut grade est associée à une mauvaise survie des patients. D'autre part, dans des cellules ayant une protéine p53 sauvage, l'addition d'un antagoniste de l'intégrine sensibilise à l'action du TMZ. L'ensemble de ces résultats suggère que le couple « niveau d'expression de l'intégrine - statut de p53 » peut représenter un marqueur prédictif pour discriminer des patients potentiellement répondeurs à une thérapie ciblant l'intégrine en association avec la chimiothérapie standard.

Les objectifs du projet sont de :

1. confirmer la pertinence *in vivo* d'un traitement par un antagoniste seul ou en association avec le TMZ en fonction du taux d'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ et du statut de la protéine p53.
2. évaluer les paramètres moléculaires impliqués dans la réponse de la tumeur au traitement dans un contexte de cellules tumorales intégrées au microenvironnement.

Pour répondre à ces objectifs, l'investigation préclinique de l'effet de traitements ciblant l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$, en association ou non avec le TMZ, sera effectuée sur des xénogreffes ectopiques de tumeurs humaines chez la souris nue. Nous disposons d'une cohorte de xénogreffes déjà caractérisées pour l'expression d' $\alpha 5 \beta 1$ et du statut de p53, représentatives de l'hétérogénéité des glioblastomes. La croissance des tumeurs et les paramètres moléculaires pertinents au niveau transcriptionnel et protéique seront comparés dans les tumeurs traitées ou non et mis en relation avec les caractéristiques initiales des tumeurs (expression faible ou élevée de l'intégrine/ p53 sauvage ou mutée).

L'ensemble de ce projet permettra de proposer l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ et le statut de p53 comme des biomarqueurs émergents dont l'exploration deviendrait indispensable à la prise en charge de patients pour une thérapie ciblant l'intégrine. A ce jour, de tels biomarqueurs, permettant de définir une population de patients potentiellement répondeurs à une thérapie ciblant l'intégrine, font défaut.

Infections virales et Cancer

Acides nucléiques circulants et ADN viral : revue

Auteur: CLAVEL Christine

CHU Reims, Laboratoire Pol Bouin, INSERM UMRS 903, Hôpital Maison Blanche, 45 rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS Cedex

E-mail : cclavel@chu-reims.fr

Résumé

Depuis quelques années, l'utilisation des acides nucléiques (AN) circulants de types ADN (ADN génomique et mitochondrial) et ARN (mRNA et miRNA), relargués et circulant dans le sang de patients atteints par exemple de cancers (tumeurs primaires et micrométastases) a été documentée mais reste complexe. Lors de pathologies tumorales, une importante apoptose cellulaire et aussi de la nécrose, vont générer de l'ADN circulant tumoral (ctDNA), en quantité et en taille variables ; le processus de phagocytose pouvant être débordé. Les différents AN circulants détectés dans le plasma ou le sérum sont prometteurs pour servir de « biopsies liquides », avec de nombreuses applications pronostiques et thérapeutiques.

D'autre part, de l'ADN viral circulant (HPV, EBV, HBV) peut aussi être détecté dans certaines tumeurs et la difficulté relève alors de la distinction entre certaines infections bénignes et d'autres malignes. Ainsi, dans le cas des HPV, pour augmenter la spécificité, des sites d'intégration virale ont été étudiés chez des patientes avec un cancer du col utérin. L'insertion mutationnelle étant spécifique pour chaque patient, des séquences d'ADN de jonctions cellule-virus pourraient constituer des marqueurs ctDNA spécifiques chez les patients porteurs de carcinomes HPV-induits.

Les enjeux techniques sont importants, tant au niveau de l'extraction des AN circulants que des analyses qualitatives et quantitatives (PCR digitale, NGS). Globalement, la sensibilité de la détection de ctDNA sera augmentée via ces nouvelles technologies, afin de faciliter l'emploi des ctDNA en oncologie clinique et le suivi clinique des patients via une médecine personnalisée.

Communications orales

Brain angiogenesis inhibitor 1 (BAI1) is a pattern recognition receptor that may mediate human primary fibroblast binding and engulfment of apoptotic HPV positive cervical cancer cells: implication in horizontal transfer of viral oncogenes.

Auteurs: Hermetet François 1, Launay Sophie 1, Jacquin Elise 1, Gaiffe Emilie 1, Oudet Pierre 2, Prétet Jean-Luc 1, Mougin Christiane 1

1. EA3181 Carcinogénèse épithéliale: facteurs prédictifs et pronostiques - SFR FED 4234 - Université de Franche-Comté, CHRU Besançon, F-25000, France
2. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg, F-67000, France

E-mail : francois.hermetet@univ-fcomte.fr

Résumé

In many cancers, high apoptotic index is correlated to tumor progression and poor patient prognosis. We provided evidence that apoptotic cervical cancer cells harboring integrated HPV16 or HPV18 DNA transform human primary fibroblasts after horizontal transfer of viral oncogenes (Gaiffe, 2012). These results highlight a new mechanism of HPV-associated carcinogenesis via recognition, tethering and uptake of cell corpses, which may be involved in the

progression of tumors and recurrence after treatment.

However, the detailed internalization mechanisms underlying horizontal gene transfer remain unknown. We thus examined how fibroblasts are involved in the clearance of apoptotic cancer cells at various stages of cell death.

Apoptotic cells (AC) derived from Ca Ski cells (HPV16+) and HeLa cells (HPV18+) were obtained after UV-B irradiation and staurosporine treatment for 6 or 48h. Adherent fibroblasts were co-cultured at 37°C with either early apoptotic cells (EAC) or late apoptotic cells (LAC) for 2 to 72h. Co-cultures were also performed at 4°C, in presence of EDTA or chemical inhibitors of endocytosis. Differential fluorescent labeling of AC and fibroblasts allowed quantification of internalized cell corpses by flow cytometry and image analysis by confocal microscopy.

Efferocytosis by fibroblasts occurs in a time-, temperature- and calcium-dependent manner. LAC are preferentially internalized compared with EAC with a high efficiency at 72h post-exposure. Cytochalasin D and dimethylamloride prevent internalization of AC suggesting the contribution of phagocytosis/macropinocytosis in this process. The recognition of phosphatidylserines (PtdSer) on AC drives their engulfment and BAI1 expressed by fibroblasts might be required to recognize and clear AC.

Our data show that endocytosis of AC by non-professional cells is mediated by phagocytosis involving PtdSer recognition and may likely contribute to horizontal transfer of viral oncogenes from apoptotic cervical cancer cells.

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

Auteurs: Anais NICOL, Sonia LEDRAPPIER, Sylvie JOB, Aurélien DE REYNIES, Bohdan WASYLK, Joseph ABECASSIS, Alain C. JUNG

Laboratoire de Biologie Tumorale, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA330 de l'Université de Strasbourg, F. 67065 Strasbourg, France.

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

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 : anicol@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Contexte : Les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx induits par les papillomavirus humains (HPV) sont un sous-groupe de tumeurs des voies aérodigestives supérieures de bon pronostic. L'infiltration du microenvironnement tumoral par des lymphocytes T jouerait un rôle dans cette amélioration du pronostic. En revanche, certaines tumeurs HPV+ génèrent des métastases agressives de localisation atypiques.

Méthodes : Dans le but d'identifier des sous-groupes différents de patients HPV+, une analyse non supervisée en composante principale du transcriptome de 8 échantillons oropharyngées HPV+ a été réalisée. Une méta-analyse utilisant les gènes les plus différenciellement exprimés a été menée sur 2 jeux de données publiques indépendants (Slebos et al, Clin Can Res 2006 ; Pyeon et al, Cancer Res 2007).

Les survies sans progression et globale des patients ont été étudiées par la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse des interactions fonctionnelles entre les facteurs identifiés au moyen de string.db.

Résultats : 2 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 », « cell adhesion », et en relation avec la répression de l'immunité sont enrichis dans le Groupe 2. Ils sont retrouvés dans 2 jeux de données publiques indépendants. Les survies sans progression et globale des patients du groupe 2 sont significativement plus faibles. Des gènes appartenant au « Epidermal Differentiation Complex » sont surexprimés dans les tumeurs du groupe 2. Ils codent entre autres des protéines de la famille S100, qui présentent de nombreuses relations fonctionnelles, et jouent un rôle dans la différenciation terminale des keratinocytes.

Discussion : Nos résultats suggèrent une hétérogénéité des tumeurs HPV+ et mettront à jour des biomarqueurs pertinents dans le cadre de thérapies dédiées aux patients HPV+ de bon pronostic.



Human Papillomaviruses (HPV) Interactome: from the ubiquitin-proteasome system to the PDZ domain proteins

Auteurs: Juline Poirson*, Marie-Laure Straub*, Patricia Cassonnet§, Caroline Demeret§, Gilles Travé*, Yves Jacob§, Murielle Masson*

*Equipe oncoprotéines, UMR7242, IREBS, 67412 Illkirch, France
§Unité Génétique Moléculaire des Virus ARN (GMVR), URA3015, Institut Pasteur, 75017 Paris, France

E-mail : jpoirson@unistra.fr

Résumé

The aim of our study is to understand the mechanisms by which oncogenic viruses hijack the cellular machinery. These viruses preferentially interact with the ubiquitin-proteasome system (UPS) effectors and with the PDZ domain proteins, involved in cellular polarity.

Our work is focused on the human papillomavirus viruses (HPV), which are the archetype of DNA oncogenic viruses. Nowadays more than 180 HPVs different genotypes are identified, only a few are closely associated with the development of cancer. High-risk mucosal HPVs (HPV16 and HPV18) are the mainly forms involved in several cancers. These HPVs are implicated in 95% of cervical cancer, the third most prevalent cancer in women worldwide. Despite the elaboration of vaccination, HPV infection is still an important public health problem. Moreover, some high-risk cutaneous HPVs, involved in skin lesions, appear to be implicated in the development of non-melanoma skin cancer and in epidermodysplasia verruciformis. The HPV oncogenic properties are mainly due to the expression of two viral proteins E6 and E7. These could hijack the UPS effectors to induce the degradation of cellular proteins like members of the p53 and pRb family and could interact with some PDZ domain proteins (MAGI-1, SCRIB), which contribute to carcinogenesis.

The identification of new cellular proteins targeted by HPV relies on a high throughput screening of interactions between E6 and E7 and the UPS effectors or the PDZ domains with a protein-protein interaction assay, the protein complementation assay (PCA), based on the Gaussia princeps luciferase.

Two cDNA libraries, adapted to the PCA, dedicated to the effectors of the UPS and to the PDZ domains, were generated. The first screenings with E6 and E7 have already identified new potential partners, one of which is involved in antiviral innate immunity. The results will provide novel insights on viral strategies to manipulate the regulatory networks in innate immunity and on viral carcinogenesis.

Recherche Fondamentale: progression tumorale, microenvironnement et cachexie

Contrôle de la progression tumorale prostatique par les cellules myéloïdes

Auteurs: Maxime Parisotto, Yongyuan Dai, Julie Terzic, Doriane Eckert, Jean-Marc Bornert, Laetitia Gargowitsch, Rocco Malivindi et Daniel Metzger
IGBMC Illkirch

E-mail : parisott@igbmc.fr

Résumé

Le cancer de la prostate étant la seconde cause de décès par cancer chez les hommes, sa prise en charge est un enjeu majeur de santé publique. Les tumeurs se développent à partir de cellules de l'épithélium de la prostate : tout d'abord des néoplasies prostatiques intra-épithéliales (PIN) apparaissent, certaines évoluent en adénocarcinomes invasifs. Ces derniers, lorsqu'ils dérivent en cancers métastatiques, conduisent généralement au décès des patients.

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), une phosphatase des phosphoinositides membranaires, notamment du PIP3, est le suppresseur de tumeur le plus souvent muté ou délété dans les cancers de la prostate. La perte de la fonction de PTEN est plus particulièrement associée à un pronostic défavorable et à l'apparition de métastases.

Ainsi, afin de préciser le rôle de PTEN dans la tumorigénèse, nous avons généré des souris PTEN^{pe/-} par excision des allèles de PTEN sélectivement dans les cellules de l'épithélium de la prostate après la puberté. Ces souris développent des PIN après deux mois et des carcinomes invasifs en moins d'un an. Pour caractériser les processus oncogéniques en jeu, nous avons réalisé le transcriptome de PIN isolées par microdissection laser. L'analyse de ces données a révélé une augmentation des niveaux de transcrits de nombreux gènes impliqués dans les processus liés à l'inflammation et à la réponse immunitaire, et des études complémentaires ont mis en évidence l'infiltration des cellules épithéliales déficientes en PTEN par des cellules myéloïdes particulières, les MDSC (myeloid-derived suppressor cells), connues pour favoriser la progression tumorale par leurs activités immunosuppressives et anti-sénescences. Nos résultats démontrent l'existence d'un dialogue entre les MDSC et les cellules des PIN, et ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement du cancer de la prostate en ciblant les voies mises en jeu.

Communications orales

Role of p53 family in muscle wasting associated with cancer

Auteurs: [Abreu Paula](#), Gaiddon Christian, Melizger Georg, Grabowiecki Yannick

INSERM 1113 - Voies de signalisation du développement et du stress cellulaire dans les cancers digestifs et urologiques

E-mail : paula_abreu1@hotmail.com

Résumé

Striated, smooth and cardiac muscle atrophy can be directly or indirectly under influence of certain cancer treatments or the disease itself, such as doxorubicin or in terminal phase of cancer. The underlying molecular mechanisms are still poorly understood, but the literature suggests that p53 family members may play a role in controlling proliferation, differentiation and death of precursors or muscle fibers. Each of these genes encode several isoforms fall into two groups, TA and ?N, generally being considered antagonists. In this context, our work suggests that p63 is regulated during muscle atrophy and seems to be involved in this process. It has been identified a new potential target gene of Tap63, Murf-1, which encodes an ubiquitin ligase known for its role in muscle atrophy in response to metabolic alterations. Our goal is to characterize their interaction in the muscle atrophy context and so clarify the molecular mechanism involved in its pathophysiological process associated with cancer. To access that we used sequencing approached in order to identify alterations in mRNA expression of mouse myoblast cells (C2C12) treated with doxorubicin. Experiments were carried out in a comparative manner in vivo using mice that have undergone or not cachexia. We observed a decrease in Tibialis muscle mass and an increase in Murf-1, Atrogin, Tap63 and Tap73 in wild type mice treated with doxorubicin. Such results were also found in vitro. From a kinetic curve we were able to detect that Atrogin, Murf-1 and Tap63 start to increase at the same time point in a concentration dependent manner, suggesting a connection between them. We intend to analyze further this interaction by performing transfections experiments using p63 and p73 plasmids as well as siRNA for p63. Furthermore, doxorubicin is known to stimulate catabolism in C2C12 cells via production of ROS in the mitochondria and so we will investigate if there is a direct correlation between such fact and p53 family.

Implication du récepteur LRP-1 dans la prolifération et la migration de cellules cancéreuses dans un modèle de culture 3D de collagène de type I

Auteurs: Amar Bennasroune, Aline Appert-Collin, Christine Terryn, Anthony Le Cigne, Jérôme Devy, Pierre Jeannesson, Hamid Morjani, Stéphane Dedieu

Laboratoire Interdisciplinaire des Environnements Continentaux (LIEC), UMR 7360 CNRS - Université de Lorraine, 57070 Metz. Unité de Recherche "Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire" (MEDyC), UMR CNRS/URCA N° 7369, Université Reims Champagne-Ardenne, 51100 Reims

Plateforme Imagerie Cellulaire et Tissulaire, Pôle Santé, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51 rue Cognacq-Jay, 51100 Reims

E-mail : amar.bennasroune@univ-lorraine.fr

Résumé

LRP-1 (Low density lipoprotein receptor-related protein 1) est un récepteur d'endocytose multifonctionnel régulant différentes voies de signalisation intracellulaire. En effet, après avoir été décrit comme simple récepteur d'endocytose, LRP-1 s'est révélé être un acteur majeur dans de nombreux processus cellulaires normaux et pathologiques. Grâce à ses propriétés d'endocytose et de renouvellement des protéines des points d'adhérence focaux, du cytosquelette ou encore des intégrines, LRP-1 apparaît comme un acteur essentiel de la transition épithélio-mésenchymateuse, contribuant à l'agressivité des cellules cancéreuses (Dedieu et al., 2008). Il a été montré ultérieurement que le microenvironnement, en particulier les protéines matricielles pouvaient avoir un impact sur la capacité de LRP-1 à interagir dans un système de coating 2D avec certains récepteurs et moduler les propriétés de progression tumorale. Dans cette étude, nous avons étudié l'impact de LRP-1 sur les propriétés de prolifération et de migration des cellules de carcinome thyroïdien FTC-133 dans un système de culture 3D de collagène de type I afin de recréer le plus possible les conditions physiologiques, et de se rapprocher de leur état in vivo.

Nous avons évalué la prolifération et le potentiel migratoire des cellules FTC-133 exprimant LRP-1, mais aussi en présence d'un antagoniste de LRP-1 (RAP) ou de shRNA dirigé contre LRP-1 par vidéomicroscopie. Les premiers résultats suggèrent un rôle de LRP-1 dans la prolifération et la migration des cellules FTC-133. En effet, l'inhibition de LRP-1 ou la régulation négative de son expression diminuent significativement le taux de prolifération ainsi que la vitesse de migration des cellules FTC-133. Ces données démontrent pour la première fois dans un modèle de culture 3D, le rôle de LRP-1 dans la prolifération et la migration des cellules tumorales et font de ce récepteur un marqueur potentiel de la progression tumorale in vivo.

Expression profiles of 151 pediatric low-grade gliomas reveal molecular differences associated with location and histological subtype

Auteurs: Guillaume Bergthold^{1,2,11*}, Prati Bandopadhyay^{1,2,3*}, Yujin Hoshida⁴, Shakti Ramkissoon^{5,6}, Lori Ramkissoon⁶, Benjamin Rich⁵, Cecile L Maire⁶, Brenton R Paoella^{1,2}, Steven E Schumacher^{1,2}, Barbara Tabak^{1,2}, Ruben Ferrer-Luna^{1,2}, Memet Ozek⁷, Aydin Sav⁸, Sandro Santagata⁵, Patrick Yung Wen⁵, Liliana C Goumnerova^{3,9}, Azra H Ligon⁵, Charles Stiles¹, Rosalind Segal¹, Todd Golub², Jacques Grill¹⁰, Natacha Entz-Werle¹¹, Keith L Ligon^{5,6,12}, Jennifer A Chan^{5,1}, Mark W. Kieran^{3†}, Rameen Beroukhi^{1,2†}

¹Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, and Harvard Medical School, Boston, MA USA

²Broad Institute, Cambridge, MA USA

³Pediatric Neuro-Oncology Program. Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center. Dana-Farber Cancer Institute and Boston Children's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA USA

⁴Liver Cancer Program, Tisch Cancer Institute, Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai

⁵Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA USA

⁶Center for Molecular Oncologic Pathology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

⁷Department of Neurosurgery, Acibadem University Medical Center, Istanbul, Turkey

⁸Department of Pathology, Acibadem University Medical Center, Istanbul, Turkey

⁹Department of Neurosurgery, Boston Children's Hospital, Boston, MA USA

¹⁰Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy and Unité Mixte de Recherche 8203 du Centre National de la Recherche Scientifique, Université Paris-Sud, Villejuif, France

¹¹UDS - EA 3430, Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie, Avenue Molière - 67098 - Strasbourg Cédex, FRANCE

¹² Department of Pathology, Boston Children's Hospital, Boston, MA USA

* contributed equally

† contributed equally

E-mail : guillaume.bergthold@gmail.com

Résumé

Background. Pediatric low-grade gliomas (PLGGs), the most frequent pediatric brain tumor, comprise a heterogeneous group of diseases. Recent genomic analyses suggest that these tumors are mostly driven by MAPK pathway alterations. However, little is known about the molecular characteristics inherent to their clinical and histologic heterogeneity.

Methods. We performed gene expression profiling on 151 paraffin-embedded PLGGs from different locations, ages and histological subtype. Using unsupervised and supervised analyses, we compared molecular features with age, location, histologic subtype, and *BRAF* genomic status.

We compared molecular differences to normal pediatric brain expression profiles to observe whether those patterns were mirrored in normal brain expression.

Results. Unsupervised clustering distinguished three molecular groups that correlated with location in the brain and histological subtype. NOS tumors did not constitute a unified class. Supratentorial pilocytic astrocytomas (PAs) were significantly enriched with genes involved in pathways related to inflammatory activity compared to infratentorial tumors. Differences based on tumor location were not mirrored in location-dependent differences in expression within normal brain tissue.

We identified significant differences between supratentorial PAs and diffuse astrocytomas as well as between supratentorial PAs and dysembryoplastic neuro-epithelial tumors, but not between supratentorial PAs and gangliogliomas. Similar expression patterns were observed between childhood and adolescent PAs. We identified differences between *BRAF*-duplicated and V600E-mutated tumors, but not between primary and recurrent PLGGs.

Conclusions. Expression profiling of PLGGs reveals significant differences associated with tumor location, histology, and *BRAF* genomic status. Supratentorial PAs, in particular, are enriched in inflammatory pathways that appear to be tumor-related.

In addition, MMP2 expression level was increase in MDA-MB-231 cultured with fibroblasts-CM. In order to establish direct or indirect participation of MMP2 and uPA in MDA-MB-231 migration, experiments are ongoing to test proteases inhibitors for their ability to block fibroblasts pro-migratory effects. These results demonstrate that EDPs promote breast cancer cells migration through inducing the expression or secretion of factors by tumor fibroblasts that might in turn alter fibroblasts-epithelial cells cross-talk.

The absence of extracellular matrix molecule tenascin-C reduce tumor onset and progression in a mouse tumor model of oral squamous cell carcinoma

Auteurs: Caroline Spenlé1, 3, Olivier Lefebvre 1, Anne Sudaka 2, Annick Klein 1, Christiane Arnold 1, Hélène Burckel 3, Georges Noël 3, Ellen Van Obberghen-Schilling 4, Gertraud Orend 1

1: Inserm U1109 MNT3 Team, Strasbourg
2: Department of Pathology, Centre Antoine Lacassagne - Institut Universitaire de la Face et du Cou (IUFC), Nice
3: Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, Strasbourg
4: CNRS UMR7277 - INSERM U1091 - UNS, Université de Nice-Sophia Antipolis, Nice

E-mail : cspenle@unistra.fr

Résumé

Tobacco, alcohol consumption and human papillomavirus are the major risk factors for oral squamous cell carcinoma (OSCC) development. The microenvironment plays a significant but poorly understood role in OSCC. The extracellular matrix (ECM) molecules tenascin-C (TNC) and fibronectin (FN) are highly expressed in OSCC often at the same site and presumably play an instrumental role in tumorigenesis as accomplices. Here, the tumor microenvironment and in particular expression and function of FN and TNC is determined in human cancer samples and in a murine OSCC model. Therefore, OSCC is induced by the carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) administrated in the drinking water of mice invalidated or not for TNC (TNCKO). Similar to the human disease multiple lesions occurred those are characterized by tissue staining and qRT-PCR. The role of TNC in OSCC was addressed determining size and abundance of dysplastic lesions, angiogenesis and expression of immune cells. We demonstrate that body weight loss of TNCKO tumor mice was 2-fold lower than that of control WT tumor mice. Whereas TNC is absent from the normal tongue, it is abundant in dysplasia and carcinoma *in situ*. Both genotypes developed tumors with 4-NQO, however tumor frequency and aggressiveness was reduced in TNCKO mice. Whereas WT mice showed invasive carcinomas they were absent from the TNCKO mice. This phenotype correlated with an aberrant distribution of different immune cells. In a syngeneic OSCC grafting model the contribution of tenascin-C to the observed phenotypes is currently addressed.

Elastin-derived peptides promote breast cancer cells migration by acting on fibroblasts-epithelial cells cross-talk

Auteurs: Ludivine Odoul1, Stéphanie Salessel1, Pauline Malherbe2, Corinne Mascaux2, Laurent Duca1, Laurent Martiny1, Christian Garbar2, Laurent Debelle1

1 Laboratoire Signalisation et Récepteurs Matriciels, UMR CNRS/URCA 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (MEDYC), Université de Reims Champagne Ardenne, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Reims, France.
2 Département de Biopathologie, Institut Jean-Godinot, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer, (UNICANCER), Reims, France

E-mail : ludivine.odoul@univ-reims.fr

Résumé

Altered epithelial-stromal dialogue plays a major role in breast tumor development. In particular, extracellular matrix (ECM) remodeling and tumor cells migratory/invasive behavior seem to be strongly influenced by an aberrant dialogue with adjacent fibroblasts designated Cancer-associated fibroblasts (CAFs). In human breast cancers, a correlated increase in the ECM component Elastin biosynthesis and degradation was reported with age. Interestingly, Elastin-derived peptides (EDPs) produced by protease-mediated elastin degradation have several biological effects on a wide range of cells including normal fibroblasts and tumor cells. Current data show that EDPs can contribute to tumor progression. To investigate whether EDPs affect the epithelial/fibroblast cross-talk correlated with the invasive phenotype of breast tumor cells, mammary cancer cells (MDA-MB-231) migration were first tested in presence of conditioned medium (CM) of kappa-elastin (?E)-treated fibroblasts isolated either from breast tumor (CAFs) or distal normal breast tissue (NFs).

MDA-MB-231 cells migrate 3,41 fold more toward CAFs CM as compared with NFs CM, demonstrating different biomodulatory properties between CAFs and NFs.

Interestingly, ?E-treatment improves both NFs and CAFs CM pro-migratory effects by respectively 64% and 48%. Zymography analyses show that both Matrix Metalloproteinase 2 (MMP-2), and urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) increase in ?E-treated CAFs and NFs CM.

Indicateurs de Santé, Epidémiologie, SHS

1

Quality of life in population based studies: Evaluation by clinicians compared to self-evaluation

Auteurs : Fournier Evelyne, Truchot Didier, Jooste Valérie, Quipourt Valérie, Woronoff Anne-Sophie, Bouvier Anne-Marie, Mercier Mariette

Fournier Evelyne - Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181 - Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Truchot Didier - Laboratoire de Psychologie, Université de Franche-Comté UFR SLSH

Jooste Valérie - Registre Bourguignon des cancers digestifs Inserm U866, Université de Bourgogne - CHU de Dijon Faculté de médecine

Woronoff Anne-Sophie - Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181 - Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Quipourt Valérie - Unités de Coordination en Oncogériatrie, Centre Gériatrique de Champmahlott - Centre Hospitalier Universitaire de Dijon

Bouvier Anne-Marie - Registre Bourguignon des cancers digestifs Inserm U866, Université de Bourgogne - CHU de Dijon Faculté de médecine

Mercier Mariette - Université de Franche-Comté, EA3181 - Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire, CHU Jean Minjoz

2ème affiliation pour cet auteur - Plateforme Qualité de Vie et Cancer

E-mail : efournier@chu-besancon.fr

Résumé

Objectives

Obtaining patients ratings of quality of life (QoL) is sometime challenging in the context of population-based studies. Substituting patients' ratings by more accessible proxy ratings seems attractive especially when QoL is collected as a confusion factor in epidemiological studies. Our aim was to explore the agreement between colorectal cancer (CRC) patients' self-reported level of QoL and the level of QoL provided by their general practitioner.

Methods

All patients aged 65 and over, diagnosed with a new CRC and registered in the Digestive Cancer Registry of Burgundy between 2003 and 2005 were eligible. Patients were asked to complete the EORTC QLQ-C30 QoL questionnaire at inclusion and at 3, 6 and 12 months after diagnosis. The Spitzer Index was completed by each general practitioner at the same time points. The kappa concordance coefficient was used to estimate agreement. The evolution of agreement with time and factors influencing disagreement were investigated using multinomial regressions.

Results

Patients' response rate to questionnaires was equivalent to general practitioners' (61%). A moderate agreement between the two assessments was shown. General practitioners' under-estimation of patients' QoL level decreased significantly after one year of follow-up. Female general practitioners showed an increased risk of under-estimating their female patients' QoL for role (RR=3.48, $p=0.032$), emotional (HR=3.11, $p=0.041$) and fatigue (RR=6.3, $p=0.003$) compared to male patients estimated by male general practitioners. Conclusions

The moderate concordance between self-rated and other-rated QoL shows that physician's rating cannot be used to estimate patients' QoL level, even when used as confusing factors in epidemiological studies.

2

Le refus du sevrage tabagique malgré les recommandations des médecins oncologues

Auteurs : Jonathan Graffi, Elisabeth Quoix, Anita Molard, Marie-Christine Kopferschmitt-Kübler, Marie-Frédérique Bacqué

Docteur GRAFFI Jonathan, Service de pneumologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg + Laboratoire SULISOM, EA-3071, Professeur Elisabeth Quoix, Docteur Anita Molard, Docteur Marie-Christine Kopferschmitt-Kübler, Service de pneumologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Professeur Marie-Frédérique Bacqué, Laboratoire SULISOM, EA-3071, Université de Strasbourg

E-mail : jonathan.graffi@chru-strasbourg.fr

Résumé

1) Contexte :

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer. L'annonce du diagnostic n'est pas sans effet psychique sur les patients et les confrontent aussi à une double annonce : celle du cancer et celle de l'arrêt du tabac. Les bénéfices du sevrage sont ceux que l'on observe chez les sujets en bonne santé mais surtout il y a un impact thérapeutique majeur. Cependant, environ un tiers des fumeurs continuent de fumer malgré les directives médicales.

2) Méthode :

Une étude sur les raisons psychologiques de ce refus est en cours dans le service d'oncologie thoracique du CHU de Strasbourg. Au total 50 patients présentant un tabagisme actif au moment de l'annonce du diagnostic seront inclus. Un entretien est prévu quelques jours après l'annonce puis un second à distance, ce dernier sera complété par des questionnaires (Test de Fagerström, Test H.A.D.S., SCL 90R) et des méthodes projectives (T.AT. et Rorschach).

3) Résultats :

Actuellement, 35 patients ont été inclus (30 hommes/5 femmes), 19 ont réalisé pour le moment toutes les visites dont 7 patients sevrés. Le maintien du tabagisme ne semble pas lié au déni de l'information médicale, ni à un état de résignation ou bien à des différences de dépendance nicotinique entre les deux groupes. La cigarette est plutôt perçue comme une continuation de soi (cigarette-identité), un réel compagnon de la vie quotidienne (cigarette-relation), une tentative d'auto-thérapie (cigarette-médicament).

4) Discussion :

La question du maintien du tabac est restée longtemps peu explorée. Nos premiers résultats permettent de penser que la cigarette prend part à l'identité du fumeur, à son mode de fonctionnement et à ses tentatives d'auto-thérapie. Cette étude permettra à l'avenir de mieux saisir l'enjeu de ce refus du sevrage et d'adapter les pratiques d'aide au sevrage.

Mots clés : sevrage tabagique - cancer du poumon - fonctionnement psychique

5) Bibliographie

- (1) <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>
- (2) Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology*. 2010;78(5-6):289-301. Epub 2010 Aug 11
- (3) Nakanishi R, Nakagawa M, Tokufuchi H, Okumura T, Kuboi S, Kido M. Effects of smoking on video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer. *J UOEH*. 2010 Mar;132(1):45-52
- (4) Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, Blackstone EH. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):362-70; discussion 370-1

(5) Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, Van Schil P. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Dec;40(6):1432-7; discussion 1437-8. Epub 2011 Apr 17
(6) Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2005 Mar;47(3):351-9
(7) Cooley ME, Sipples RL, Murphy M, Sarna L. Smoking cessation and lung cancer: oncology nurses can make a difference. Semin Oncol Nurs. 2008 Feb;24(1):16-26

3

Using Item Response Theory to validate the psychometric properties of the French version of Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)

Auteurs : Anne-Sophie Mariet^{1,2} ; **Amélie Anota**^{1,2,3} ; Anne-Valérie Guizard⁴ ; Pascale Grosclaude⁵ ; Michel Velten⁶ ; Mariette Mercier^{2,3} and FRANCIM network
1 Unité méthodologique et de qualité de vie en cancérologie - CHU Besançon

2 EA 3181, Université de Franche-Comté, Besançon
3 Plateforme qualité de vie et cancer, France

4 Registre General des Tumeurs du Calvados, Cancers & Préventions - Inserm U1086, Centre Francois Baclesse, Caen

5 Registre des cancers du Tarn, Centre Claudius Régaud, Toulouse
6 Registre des Cancers du Bas-Rhin, Strasbourg

E-mail : asmariet@hotmail.fr

Résumé

Aims: Prostate cancer is the most common cancer in France. There are few French prostate cancer specific validated questionnaires to assess health-related quality of life. The major aim of this study was to evaluate the psychometric properties of the French version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) using item response theory (IRT) in a based-population study.

Methods: EPIC questionnaire includes 50 items organized in four domains: urinary, bowel, sexual, hormonal. EPIC was completed by 308 healed cases of prostate cancer for ten years from ten French cancer registers in the QaliPro case-control study. IRT analyses were conducted separately for each of the eight subscales of EPIC with partial credit model. We examined the fit of the data to the model expectations and tested whether the model assumptions of unidimensionality, monotonicity and local independence were respected. Classical test theory (CTT) analyses tested also the main psychometric properties: convergent and divergent validity, and internal consistency.

Results: The two lowest response categories were combined in one category because of the low floor effect. Each subscales fitted poorly to the IRT model, except sexual bother subscale. The fundamental assumptions of the Rasch model were checked. The principal component analysis allowed to validate unidimensionality. Most of the local dependence concerns items of the urinary function, sexual bother and hormonal bother subscales. Monotonicity was not perfectly established for bowel and hormonal functions subscales and items. Convergent and divergent validities were correct in all subscales. Internal consistency was good, except for hormonal and bowel functions subscales.

Conclusion: This study highlighted some misfitting and redundant items in subscales of EPIC with IRT analysis. Response categories and some items of EPIC have to be reformulated and the number of response categories must be reduced to improve its properties.

4

Management of brain and lung metastasis after primary treatment of Bartholin's gland adenoid cystic carcinoma

Auteurs : **Rajeev Ramanaha**, Edith Allam-Ndoul; Claire Baeza; Didier Riethmuller

Pôle Mère-Femme, CHRU Besançon, Université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France

E-mail : rajeev.ramanah@univ-fcomte.fr

Résumé

Adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland is a very rare disease. We report an exceptional case of brain and lung metastasis of the carcinoma after radical tumor excision, ipsilateral inguino-femoral lymphadenectomy and adjuvant pelvic and inguinal radiotherapy. The diagnosis, imaging and management strategy are described.

Keywords: adenoid cystic carcinoma, vulval cancer, Bartholin gland, lung metastasis, brain metastasis.

5

Impact du nombre de cycles de chimiothérapie néoadjuvante sur les cancers avancés de l'ovaire : Étude rétrospective multicentrique

Auteurs : **Stéphanie Schrot-Sanyan**, Laure-Emilie Rebstock, Anne Karol, Gerlinde Averous, Michel Hummel, Laure De Cock, Thierry Petit, Karolina Afors, Frédéric Marchal, Jérémie Jégu, Cherif Akliadios

Stéphanie Schrot-Sanyan, MD, Département de Gynécologie Obstétrique, Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg,

Laure-Emilie Rebstock, MD, Institut de Cancérologie de Lorraine, Département de Chirurgie oncologique, Nancy

Anne Karol, Département de Radiologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg, France
Gerlinde Averous, MD, Département d'Anatomopathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Michel Hummel, MD, Département de Gynécologie Obstétrique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Laure De Cock, MD, Département d'Héματο-Oncologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Thierry Petit, MD, PhD, Département d'Oncologie médicale, CLCC Paul Strauss

Karolina Afors, MD, Département de Gynécologie Obstétrique, Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Frédéric Marchal, MD, PhD, Institut de Cancérologie de Lorraine, Département de Chirurgie oncologique, Nancy, France
Jérémie Jégu, MD, PhD, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg / Service de santé publique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Cherif Akliadios, MD, PhD Département de Gynécologie Obstétrique, Hôpital de Haute-pierre, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

E-mail : stephschrot@gmail.com

Résumé

Objective

To evaluate the overall survival (OS) of patients with initially inoperable advanced ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by cytoreductive surgery, according to the number of cycle performed.

Methods

This study was conducted in three main oncology centres in the East of France, reviewing all patient's charts who underwent NAC between 1998 and 2011. All patients were followed-up until their death or until April, 30th 2014.

We performed a survival analysis using multivariate Cox regression models adjusted on potential confounders. We analysed progression free survival (PFS), chemotherapy and surgery related morbidity.

Results

Over 154 patients included, 57 (37.0 %) underwent 4 or less NAC cycles and 97 (63.0 %) 5 or more. Five-year survivals were respectively 17.5 vs. 14.4 %. This difference was non-significant (HR = 1.03 [0.66 - 1.59], $p = 0.90$). We found no differences in PFS or morbidity in patients undergoing chemotherapy or surgery.

Conclusions

The number of NAC cycles does not seem to play a role in OS of patients with advanced ovarian cancer. Further evidence is needed to demonstrate the value of high/low number of NAC cycle among these patients.

Recherche Translationnelle

6

Target deconvolution of anti-top2 drugs VP 16 and Doxorubicin in human cancer cell lines

Auteurs : Claire Batisse¹, Marion Recher², Claire Bedez¹, Alain Wagner² and Valérie Lamour^{1,3}.
1)IGBMC, Integrated Structural Biology Department, INSERM U964 UMR7104 CNRS Uds, 1 rue Laurent Fries, BP10142, 67404 Illkirch-Graffenstaden (France)
2)Laboratory of functional Chemo-Systems UMR 7199, 74 Route du Rhin, 67401 Illkirch-Graffenstaden (France)
3) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Avenue Molière, BP49, 67098 Strasbourg (France)

E-mail : batisse@igbmc.fr

Résumé

With increasing difficulties to lead new drugs on the market, an interesting alternative is to improve existing molecules that were sometimes poorly characterized despite of their extensive use. Major drawbacks of most FDA-approved drugs are secondary effects, drug administration and drug elimination. To limit such problems, we propose to use the recent developments of bioorthogonal chemistry by derivatizing drugs to further use in affinity purification and fish out protein drug targets.

We actually focused on 2 molecules widely used in oncology: the epipodophylotoxin VP16 and the anthracycline doxorubicine which both target the human topoisomerases type II (Top2).

The proteins targeted by these derivatized drugs were extracted through pulldown assays from a cell lysate and identify by mass spectroscopy.

Using the etoposide probe, experiments were performed on leukemia RS4.11 and pleura epidermoid carcinomic Calu-1 cell lines. Although topoisomerases were not fished out, 11 and 6 proteins were identified from pulldowns respectively in RS4.11 and Calu-1 cell lysates. Among these proteins, only one was found in pulldowns from both cell lines and known to be involved in regulating cancer cell activities. Another interesting protein found in pulldowns from RS4.11 was known to interact with DNA and to stimulate the Topoisomerase 1 activity.

Using the doxorubicine probe, experiments on leukemia RS4.11 cell lines allowed the detection of 4 proteins among which a DNA repair complex that was not previously reported to bind doxorubicin.

This first proteomic analysis of the anti-Top2 drug targets reveal that these drugs interact with a variety of cellular targets, not necessarily with their expected primary target, the human Top2. Therefore, the action mechanism of such drugs might be more complex than previously anticipated. This work sets the ground for further analysis of the drugs side-effects and potential off-targets that could be exploited for future therapies.

7

Etude métabolomique par spectroscopie RMN HR-MAS dans les différents types d'hyperparathyroïdie

Auteurs : Stéphanie Battini², Alessio Imperiale^{1,2}, David Taieb⁴, Karim Elbayed², Frédéric Sebag³, Laurent Brunaud⁵, Izzie-Jacques Namer^{1,2}

¹Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

²Laboratoire ICube, Equipe IMIS, UMR 7357, Université de Strasbourg/CNRS et FMST, Strasbourg, France

³Service de chirurgie endocrinienne, Hôpital La Timone, Université Aix-Marseille, France

⁴Hôpital La Timone, Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale, Université Aix-Marseille, Marseille, France

⁵Service de chirurgie endocrinienne hépato-biliaire et digestive, Université, Nancy, France.

E-mail : battini@unistra.fr

Résumé

Le métabolome, produit final de l'expression des gènes, est défini comme l'ensemble des petites molécules qui, avec les protéines, gèrent le fonctionnement de la cellule. La métabolomique est une technique qui permet d'identifier et de quantifier l'ensemble des petites molécules (métabolites) de masse moléculaire inférieure à 1000 Da dans les échantillons biologiques.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au métabolisme des différents types d'hyperparathyroïdie (HPT). L'objectif principal consiste en la recherche d'un éventuel métabolisme tissulaire différent entre les hyperparathyroïdies primaire (HPT1), secondaire (HPT2) et tertiaire (HPT3). Nous avons ainsi élaboré des modèles statistiques qui permettent d'établir les profils métabolomiques des glandes selon qu'il s'agisse d'une atteinte uniglandulaire (Single Gland Disease, SGD) ou multiglandulaire (Multi Gland Disease, MGD). A ce jour, seule une analyse histologique permet de distinguer dans l'HPT1, les atteintes SGD des atteintes MGD.

Les modèles obtenus mettent en évidence une distinction nette des profils métabolomiques entre les différents types d'hyperparathyroïdie.

Des différences significatives ont également été observées entre les cartes métabolomiques des HPT1 SGD et des HPT1 MGD.

L'établissement des profils métabolomiques de tissu parathyroïdien pourrait prédire, de façon fiable et rapide, le type d'hyperparathyroïdie.

8

$\Delta 2$ -Troglitazone and 2-Deoxyglucose inhibit breast cancer cell proliferation: a consequence of the alteration of the cancer cell metabolism?

Auteurs : A. Berthe, M. Boisbrun, S. Flament, S. Mazerbourg

BERTHE, MAZERBOURG, FLAMENT :

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

CNRS, CRAN, UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506 BOISBRUN :

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

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

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

Résumé

Background: Resistance to conventional therapies and the absence of targeted therapy for triple negative mammary tumors are strong arguments for the search for new therapeutic agents.

In cancer cells, the dependency on glycolysis for energy generation provides a biochemical basis to preferentially kill the malignant cells by inhibiting glycolysis. Thiazolidinediones display antiproliferative effects in vitro and in vivo which could be the result of mechanisms targeting cell metabolism. Our objective is to characterize the modifications of breast cancer cell metabolism after $\Delta 2$ -Troglitazone ($\Delta 2$ T) exposure and to compare it with the effects of 2-deoxyglucose (2-DG), a well known inhibitor of glucose metabolism.

Methods: The triple-negative breast cancer cell line MDA-MB231 cells were exposed to $\Delta 2$ T and 2-DG. Cell numbers were assessed by crystal violet staining assay. Cell proliferation was determined by BrDU incorporation assay. Gene expression was analysed by RT-PCR. Protein expression was analyzed by immunoblotting and immunolocalisation.

Results: 48h cell treatment with increasing concentrations of $\Delta 2$ T (0-100 μ M) and 2-DG (0.10mM) inhibited cell proliferation in a dose-dependent manner. Nevertheless, cell viability was not as much affected suggesting that $\Delta 2$ T and 2-DG mainly slowed down cell cycle. Concomitantly, both compounds induced endoplasmic reticulum stress. In contrast to 2-DG, the effect of $\Delta 2$ T was not reversed by addition of an excess of glucose. At the metabolic level, NAD⁺/NADH ratio was increased after a 24h treatment with $\Delta 2$ T or 2-DG. Under the same conditions, the mRNA levels of two key glycolysis enzymes, hexokinase and phosphofruktokinase, were reduced.

Conclusion: Our studies show that $\Delta 2$ T and 2-DG induce changes in triple-negative breast cancer cell metabolism. The importance of the metabolic deregulation in the antitumor effect of $\Delta 2$ T has now to be demonstrated.

9

Role of alpha5 beta1 integrin in EGFR oncogenic activity in glioblastoma

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

CNRS UMR 7213, 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. Amplification of the epidermal growth factor receptor (EGFR) is detected in about 50% of patients with GBM. Clinical trials using anti-EGFR therapies for the treatment of GBM reveal limited efficacy. Our team previously showed that overexpression of the fibronectin receptor, $\alpha 5 \beta 1$ integrin, is associated with a poor prognosis for patients. It is well established that integrins can cross-talk with growth factor receptors. The aim of my thesis is to characterize the functional interaction between EGFR and $\alpha 5 \beta 1$ integrin in GBM cells and to determine its potential involvement in resistance to anti-EGFR targeted therapy.

Using three different glioblastoma cell lines, we first showed by western blotting that $\alpha 5 \beta 1$ integrin overexpression potentiates EGFR signaling cascade. The expression level of $\alpha 5$ had no impact on cell proliferation or cell sensitivity towards Cetuximab (CTX) of Gefitinib (anti-EGFR drugs). By contrast with experiment on culture plates, overexpression of $\alpha 5$ increased cell growth in 3D soft agar anchorage-independent colony formation assay. Growth of $\alpha 5$ integrin low expressing colony were inhibited by CTX but the high $\alpha 5$ expressing colony are resistant toward CTX or Gefitinib effects.

Finally, using Boyden chamber assay, we showed that combination of CTX and an $\alpha 5$ selective antagonist was required to efficiently block U87 MG cell migration. Our results revealed that $\alpha 5 \beta 1$ integrin potentiates EGFR signaling and may trigger resistance to anti-EGF therapy in GBM cells. We will address the putative formation of a physical complex between EGFR / $\alpha 5 \beta 1$ integrin by FRET-FLIM microscopy on cell expressing genetically encoded fluorescent proteins.

11

Long chain alkylphenol mixture promotes mammary epithelial cell metaplastic phenotype through an ER α 36-mediated mechanism.

Auteurs : Clémence Chamard-Jovenin, Emmanuel Bresso, Taha Boukobza, Marie-Dominique Devignes, Malika Smaïl-Tabbone, Amand Chesnel and Hélène Dumond

1CNRS-Université de Lorraine, UMR 7039, Centre de Recherches en Automatique de Nancy, BP239, Vandœuvre lès Nancy, F-54506, France.

2LORIA, CNRS, UMR 7503, Vandœuvre-lès-Nancy, France, INRIA, Villers les Nancy, France.

E-mail : clemence.jovenin@univ-lorraine.fr

Résumé

Background : Growing source of evidence suggests that exposure to estrogen mimicking agents is a risk factor for breast cancer onset and progression. Long chain alkylphenols are man-made compounds still present in industrial and agricultural processes. Their main use is domestic and they are widespread in household products, cleansers and cosmetics, leading to a global environmental and human contamination. These molecules are known to exert estrogen-like activities through binding to classical estrogen receptors. *In vitro*, they can also interact with the G-protein coupled estrogen receptor. Recently, we have demonstrated that a realistic mixture of 4-tert-octylphenol and 4-nonylphenol can stimulate proliferation and modulate epigenetic status of testicular cancer germ cells through a rapid, Estrogen Receptor alpha 36 (ER α 36) - phosphatidylinositol 3-kinase (*PI3-kinase*) non genomic pathway.

Since expression of ER α 36, a variant of the canonical estrogen receptor alpha (ER α 36) was shown to mediate mitogenic signal, stimulate migration and was described as a marker of poor prognosis in breast tumors, we addressed the question of its involvement in response to alkylphenol exposure in MCF10A mammary epithelial cell line.

Methods : Specific pharmacological inhibitors, microarray analysis of the mixture target genes and gene-silencing strategies were used in MCF10A cells in order to characterize the molecular phenotype of exposed cells. A customized database was designed to analyze comprehensive gene expression results, nonlinear correlation analyses, and mutual information computations helpful for the modeling of ER α 36-dependent pathways.

Results : Our results highlight a key role for ER α 36 in alkylphenol non genomic src protein kinase / *PI3-kinase* / serine-threonine kinase Akt / nuclear factor-*kappa* B signaling in non cancerous epithelial breast cells. Hence, ER α 36-dependent control of the proliferation, adhesion and survival pathway opens the way for understanding the link between endocrine disruptor exposure and the burden of hormone sensitive cancers.

Conclusion : This study indicates that ER α 36 could represent a key node into a novel pathway involved in metaplastic transformation of breast epithelium during tumor initiation.

10

Développement de lecture optique des gels dosimétriques par méthode de diffusion à 90° : Application aux traitements par rayonnements ionisants

Auteurs : Olivier BLEUSE (1), Régine GSCHWIND (1), Yannick BAILLY (2), Libor MAKOVICKA (1)

(1) IRMA "Informatics and Radiation physics for Medical and technical Applications" Laboratoire CE - UMR CNRS 6249

Pôle Universitaire du Pays de Montbéliard - 25200 MONTBÉLIARD

(2) MIE / Département Energie / Institut FEMTO-ST - Parc Technologique 2 Avenue Jean Moulin - 90000 BELFORT

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

Résumé

A l'heure actuelle, on estime que plus de 50% des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie externe ou une autre technique utilisant des rayonnements ionisants. Les techniques les plus avancées (RCMI, ArcThérapie ...) ont la particularité de fournir des distributions complexes de la dose afin de cibler au mieux le volume tumoral à traiter, tout en protégeant les tissus sains avoisinants le volume cible. Le contrôle qualité requiert donc un système dosimétrique capable de réaliser une cartographie 3D de la distribution de la dose, avec pour but de vérifier en toute fiabilité les traitements à effectuer.

Actuellement, aucun détecteur de routine 3D, équivalent tissu, n'évalue correctement et directement les distributions complexes de la dose absorbée obtenues par la superposition de plusieurs faisceaux d'irradiation. Une des solutions envisagées serait le développement des gels dosimétriques en clinique. Or, leur développement t est freiné à la fois par leur élaboration complexe et par leur lecture à l'aide de la résonance magnétique nucléaire (RMN), appareil coûteux et peu disponible. C'est la raison pour laquelle, au sein de l'équipe IRMA, (laboratoire CE - UMR 6249 CNRS), en collaboration avec l'équipe MIE (Institut FEMTO-ST), nous travaillons sur une nouvelle méthode de lecture des gels. Cette méthode optique est basée sur l'acquisition, à l'aide d'une caméra CCD, de la lumière monochromatique diffusée à 90 degrés. On exploite en particulier, l'apparition de microdomaines radioformés assimilés à des structures diffusantes, dont la taille peut être reliée à la dose reçue localement.

La présentation sera focalisée dans une première partie sur l'état de l'art. Dans un deuxième temps, nous introduirons succinctement les principes théoriques de la lecture optique par diffusion à 90 degrés. Nous présenterons ensuite nos premiers résultats, illustrant la visualisation des micros domaines formés suite à une irradiation. Enfin, nous concluons sur les futurs travaux et perspectives.

Mots clés : gels dosimétriques, lecture optique, diffusion à 90°

12

Phase I study of non-pegylated liposomal doxorubicin in children with refractory high grade gliomas.

Auteurs : P. Chastagner¹, B. Devicor², B. Goerger³, F. Doz⁴, P. Leblond⁵, D. Frappaz⁶, J-C. Genet⁸, S. Bracard⁷, S Pall-Kondolf¹, N. André^{8,9}.

1. Paediatric oncology department, Nancy,
2. Pharmacokinetic and toxicology laboratory, hospital la timone, Marseille,
3. Paediatric oncology department, Gustave Roussy, Villejuif,
4. Paediatric oncology department, Curie Institute, Paris,
5. Paediatric oncology department, Oscar Lambret, Lille,
6. Institut d'hémo-oncologie pédiatrique, Lyon,
7. Neuroradiology department, university hospital, Nancy,
8. Paediatric oncology department, university hospital la timone, Marseille,
9. INSERM UMR 911, Centre de Recherche en Oncologie biologique et en Oncopharmacologie, Aix-Marseille Univ, Marseille, France.

E-mail : p.chastagner@chu-nancy.fr

Résumé

Purpose: to determine the maximum tolerated dose and pharmacokinetics of Myocet, non pegylated liposomal doxorubicin in children with recurrent or refractory high grade gliomas (HGG).

Experimental design: Children with refractory HGG previously treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy were eligible. Cohort of at least 3 patients each received escalating doses of Myocet starting at 60 mg/m² at 3-week intervals for a maximum of 6 courses. If no dose-limiting toxicity occurred, dosages were escalated by increments of 15 mg/m² in subsequent cohorts. Periodic blood samples were collected and plasma DXR concentrations were quantified to characterize the PK of Myocet.

Results: Between October 2010 and January 2013, 13 patients aged 6-17 years entered the study. Patients received 1 to 6 courses (median 2) corresponding to 60 to 360 mg/m² cumulative doses (median 120 mg/m²). Myocet was escalated to a dosage of 75 mg/m². At that level, grade 4 neutropenia lasting more than 7 days occurred in 2 of 6 children, defining dose limiting toxicity. No cardiac toxicity was observed. No response was observed, however, 2 patients in stable disease after 4 and 6 courses and who received additional chemotherapy and surgery are alive in PR and CR at 18 and 19 months from the start of Myocet. 60% of the circulating DXR was encapsulated. Median estimates of PK values of T_{1/2} (h), Cl (L/h/m²), and V_{ss} (L), were respectively: 32.9, 33.7, and 527 for free DXR; 34.8, 15, and 24.8 for total DXR.

Conclusion: The maximum tolerated dose of Myocet administered every 3 weeks to pediatric patients was 60 mg/m². This study could be considered as the first step towards switching DXR for Myocet® and combining Myocet® with radiotherapy for high grade gliomas.

13

Sélection d'aptamères ARN ciblant l'intégrine α5β1

Auteurs : Laurence Choulier⁽¹⁾, Pierre Fechter⁽²⁾, Anne-Marie Ray⁽¹⁾, Anne-Florence Blandin⁽¹⁾, Guillaume Renner⁽¹⁾, Fanny Noulet⁽¹⁾, Nelly Etienne-Selloum⁽¹⁾, Isabelle Lelong-Rebel⁽¹⁾, Sophie Martin⁽¹⁾, Maxime Lehmann⁽¹⁾, Monique Dontenwill⁽¹⁾

1. Laboratoire de Conception et d'Application de Molécules Bioactives, UMR 7199, CNRS - Université de Strasbourg
2. Biomatériaux et Bioingénierie UMR 1121, INSERM - Université de Strasbourg
3. IHU Strasbourg

E-mail : laurence.choulier@unistra.fr

Résumé

Introduction. L'intégrine α5β1, surexprimée dans différentes tumeurs solides et dans les cellules endothéliales des néo-vaisseaux tumoraux, est une nouvelle cible en oncologie. Elle se positionne comme un marqueur diagnostique et pronostique des glioblastomes (GBM), et comme une cible thérapeutique lorsqu'elle est sur-exprimée par les cellules d'une tumeur primitive, mais aussi après récidives suite à des thérapies ciblées. Or, en vue d'applications cliniques, les ligands spécifiques de α5β1 sont très peu nombreux.

Méthodologie. Nous avons utilisé une approche originale pour identifier de nouveaux ligands de l'intégrine α5β1. Ces ligands, appelés aptamères, sont des molécules d'ARN généralement de fortes affinité et spécificité pour leur cible. Ils sont générés par une méthode nommée SELEX ('systematic evolution of ligands by exponential enrichment'), qui permet d'amplifier les séquences ayant le plus d'affinité avec une cible donnée, en réalisant plusieurs cycles de sélection/amplification de plus en plus stringents.

Résultats. La banque d'ARN de départ que nous avons utilisé comprend 10¹⁴ séquences différentes. L'intégrine α5β1 a été utilisée comme cible, à la fois sous sa forme recombinante purifiée, mais aussi dans son environnement cellulaire (en utilisant une lignée tumorale humaine de GBM, U87MG sur-exprimant la sous-unité α5 et la lignée CHO B2, transfectée par la sous-unité α5 humaine). A l'issue de 18 cycles de SELEX, 82 séquences ont été analysées. Parmi elles, nous avons sélectionné les cinq séquences les plus souvent représentées.

Discussion. Ces cinq aptamères sont potentiellement de très bons candidats ciblant l'intégrine α5β1. Notre objectif est maintenant de les caractériser en termes d'affinité pour α5β1, de sélectivité, de localisation cellulaire, puis de les optimiser. A long terme, les aptamères anti-intégrine pourraient servir de molécules de ciblage de tumeurs mais aussi potentiellement d'agents thérapeutiques.

14

Mécanismes moléculaires de l'hypersécrétion dans les phéochromocytomes et son impact sur le développement tumoral

Auteurs : Pauline Croisé (1), Sébastien Houy (1), Joel Lanoix (2), Valérie Calco (1), Laurent Brunaud (3), Eustache Paramithiotis (2), Daniel Chelsky (2), Petra Tryoen (1), Stéphane Ory (1) and Stéphane Gasman (1)

- (1) Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI), CNRS UPR 3212, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg cedex, France.
- (2) Caprion Proteome, Inc., 201 avenue Président-Kennedy, suite 3900, Montréal, Québec, CANADA H2X 3Y7.
- (3) Service Chirurgie Digestive, Hépatobiliaire et Endocrinienne, CHU Nancy-Brabois, 11 allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre les Nancy, France

E-mail : pauline-l.croise@orange.fr

Résumé

Les phéochromocytomes sont des tumeurs neuroendocrines caractérisés par une libération excessive de catécholamines. A ce jour, les mécanismes induisant de telles perturbations de la sécrétion et l'impact de l'activité sécrétrice des phéochromocytomes sur leur développement n'ont jamais été étudiés.

Par analyse ampérométrique de la sécrétion des cellules humaines de phéochromocytomes, nous montrons une augmentation du nombre d'évènements d'exocytose dans les cellules tumorales, suggérant que l'hypersécrétion observée dans les phéochromocytomes est une conséquence directe d'une dérégulation de la sécrétion à un niveau cellulaire. Les GTPases Rho étant impliquées dans la tumorigénèse et dans le contrôle de la sécrétion neuroendocrine, ces protéines pourraient avoir un rôle dans le défaut de sécrétion et dans le développement des phéochromocytomes. Nous montrons une diminution de l'activité de Rac1 et de Cdc42 et une diminution de l'expression de deux facteurs activant les GTPases Rho (ARHGEF1 et FARP1) dans les phéochromocytomes humains. Nous avons confirmé que l'inhibition de ARHGEF1 et FARP1 in vitro induit une inactivation de Rac1 et Cdc42, respectivement. Des xénotreffes de deux clones de lignées cellulaires de phéochromocytomes de rat chez des souris Nude ont révélé que les souris ayant reçu l'injection des clones sécrétant présentent un développement tumoral plus rapide que les souris ayant reçu l'injection des clones non sécrétant, suggérant que l'absence d'activité sécrétrice réduit le développement tumoral. Nos résultats montrent une dérégulation de l'activité sécrétrice à un niveau cellulaire, une altération de la voie de signalisation des GTPases Rho et suggèrent l'importance de la sécrétion dans le développement tumoral. La compréhension des mécanismes conduisant à une sécrétion incontrôlée pourra permettre de développer des stratégies thérapeutiques visant à cibler l'hypersécrétion et ainsi réduire la croissance tumorale et les risques cliniques associés.

15

Repositionnement du bisacodyl comme agent cytotoxique sur les cellules souches de glioblastome. Effet sur des cultures 3D mimant des mini-tumeurs.

Auteurs : Jihu DONG, Maria Zeniou, Marie Feve, Luiz Gustavo Dubois, Elias A. El-Habr, Josette Cadusseau, Pascale Varlet, François Daubeuf, Nassera Tounsi, Marie-Pierre Junier, Hervé Chneiweiss, Jacques Haiech, Marie-Claude Kilhoffer

Jihu Dong, Maria Zeniou, Marie Feve, François Daubeuf, Nassera Tounsi, Jacques Haiech, Marie-Claude Kilhoffer : Laboratoire d'Excellence Medalis, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Université de Strasbourg / CNRS, UMR7200, Faculté de Pharmacie, Illkirch

Luiz Gustavo Dubois, Elias A. El-Habr, Marie-Pierre Junier, Hervé Chneiweiss : Neurosciences Paris Seine, Institut de Biologie Paris Seine, Université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR8246, Inserm U1130, UMCRI18, Paris

Josette Cadusseau : UMR INSERM 955-Team 10, Université de l'Est parisien, Créteil

Pascale Varlet : Hôpital Sainte-Anne, Département de Neuropathologie, Paris

E-mail : jihu.dong@etu.unistra.fr

Résumé

Contexte.

Les glioblastomes (GBMs) sont des tumeurs cérébrales de haut grade et de très mauvais pronostic. Des cellules souches cancéreuses (CSCs), responsables du maintien tumoral et de la récurrence après traitement, ont été identifiées dans les GBMs. Pour augmenter l'efficacité des traitements, il est indispensable de cibler les CSCs localisées dans des « niches » spécifiques au sein de la tumeur, caractérisées par une hypoxie et une acidité extracellulaire, favorisant la quiescence des cellules. Ces caractéristiques doivent être pris en compte lors de la recherche des molécules thérapeutiques contre les glioblastomes (GBM).

Méthode.

Un criblage de chimiothèques a été réalisé sur des CSCs de GBMs humains (GSCs), dans des conditions proliférative et quiescente. La touche a été testée sur un modèle de culture 3D des GSCs.

Résultats.

Le criblage a mené à la découverte du bisacodyl, molécule déjà utilisée en thérapeutique comme laxatif. Cette molécule montre une cytotoxicité spécifique sur les GSCs cultivées dans des conditions de quiescence. Nous avons généré des tumorsphères de grande taille (environ 1 mm de diamètre) à partir d'une seule GSC. Ces sphères présentent une hétérogénéité cellulaire et micro-environnementale mimant certaines caractéristiques des tumeurs. Le bisacodyl et son dérivé desacétylé induisent la désagrégation des sphères et la mort des cellules qui les compose.

Discussion.

Un criblage différentiel des GSCs a permis d'identifier une molécule ayant un profil original. Elle induit la mort des GSCs dans les conditions mimant celles présentes dans la niche tumorale (hypoxie, acidité, quiescence). Cette molécule se présente comme un candidat médicament potentiel pour traiter les GBM en association avec les traitements actuels.

16

Preclinical validation of the therapeutic potential of neuropilin-1 targeting transmembrane peptide in glioblastoma

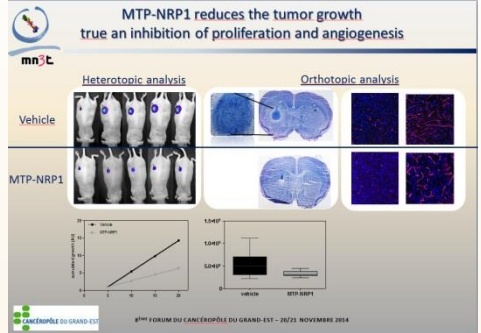
Auteurs : Justine FRITZ, Laurent JACOB, Aurore FERNANDEZ, Dominique BAGNARD

INSERM U1109 "Microenvironnemental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy" MN3T lab, University of Strasbourg, France 3, avenue Molière 67200 Strasbourg

E-mail : justine.fritz@etu.unistra.fr

Résumé

The median survival of patients with glioblastoma multiform, the most severe brain tumor, is not exceeding 15 months. This poor prognosis indicates the inefficiency of the current therapeutic arsenal. We have developed in the lab a novel strategy based on the use of a peptide (MTP-NRP1) disrupting the neuropilin-1 receptor (NRP1) signaling platform by antagonizing its transmembrane domain. As previously described, this peptide inhibits the proliferation, the migration and the tumor development in vivo of glioblastoma rat (C6) and human (U373MG) cell lines (C. Nasarre, et al. Oncogene 2010). To further validate the anti-tumoral activity of MTP-NRP1, we evaluated its therapeutic potential using another glioblastoma cell line (U118MG highly expressing NRP1) in heterotopic and orthotopic xenografting models. Our results show that MTP-NRP1 significantly reduces tumor development in the heterotopic model as exemplified by the determination of the RECIST criteria identifying 10% of mice presenting stable disease while 90% exhibited partial responses (>30% diminution of the tumor volume increase). Strikingly, intraperitoneal delivery of MTP-NRP1 every three days for a period of three weeks had a beneficial impact on the tumor development in the orthotopic model as it reduced the tumor volume by 50%. This effect related to the inhibition of the proliferative index (-38%; $p=0.023$) and to a mild but significant inhibition of the vascular density (-11%; $p=0.0394$). Hence, the inhibition of tumor growth in vivo can be explained by an anti-proliferative and an anti-angiogenic effect of MTP-NRP1 mirroring the results obtained with in vitro assays.



17

Predisposition to Burkitt lymphoma in Williams-Beuren syndrome

Auteur : David GUENAT

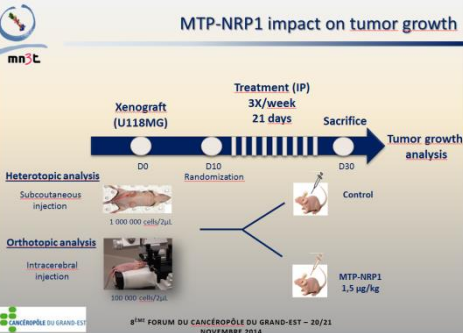
InsERM UMR1098, Besançon

E-mail : david.guenat@univ-fcomte.fr

Résumé

Williams-Beuren Syndrome (WBS) is a multisystem disorder caused by a 1.5 Mb hemizygous deletion at chromosome 7q11.23. Here, we report two novel cases of Burkitt lymphoma in WBS children. With the addition of these latest two case reports the number of pediatric cancer reported in WBS has reached 11 cases. Strikingly, 8 (73%) of them were Burkitt lymphoma. In addition, a sporadic Burkitt lymphoma in a third child without WBS but carrying a somatic deletion of the WBS critical region was investigated. Array-based Comparative Genomic Hybridization and Next Generation Sequencing were used to analyze the DNA isolated from normal tissues and lymphoma cells of the 3 patients. Microsatellite instability was also investigated. The constitutional hemizygous deletion observed in the normal DNA of the 2 WBS patients corresponded to the typical WBS critical region and there was no evidence of homozygous deletion or mutation at 7q11.23 in the tumor DNA. Remarkably, the somatic deletion observed in the sporadic NHL was similar to the one observed in WBS patients. Microsatellites were stable in the 3 patients. A number of genes mapping to the WBS critical region are involved in DNA repair (PMS2L, BAZ1B, RFC2, GTF2I family genes). Haploinsufficiency of one or of a combination of these genes could be involved in the predisposition to Burkitt lymphoma in patients with WBS. More generally, this observation illustrates the putative role of genes located at 7q11.23 in lymphomagenesis, thus pointing to potentially new targets for anti-cancer therapies

MTP-NRP1 impact on tumor growth



18

Discovery and Investigation of Anticancer Ruthenium–Arene Schiff-base (RAS) Complexes via A Novel Three- Component Assembly Reaction

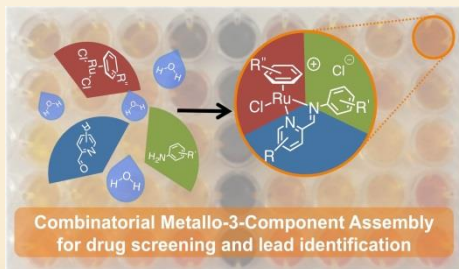
Auteurs : Chow Mun Juinn, Cynthia Licona, Daniel Wong Yuan Qiang, Giorgia Pastorin, Christian Gaiddon, Ang Wee Han

Inserm U1113, 3 Avenue Molière, Strasbourg France,
National University of Singapore, Singapore

E-mail : A0037979@nus.edu.sg

Résumé

Metal-based drug design offers several advantages in the identification and development of new anticancer therapeutics. Techniques such as Multicomponent Reactions, Combinatorial Coordination Chemistry and High-throughput Screening are useful techniques in drug discovery but they are seldom used for metal-based drug design. We demonstrate their effective use through the optimization and validation of a new combinatorial, three-component reaction for the library-synthesis of 442 Ruthenium-Arene Schiff-base (RAS) complexes. This library of RAS complexes was then screened for their anticancer activity and several cytotoxic lead compounds were identified. Several of the lead compounds displayed low micromolar IC50 values in ovarian cancers (A2780, A2780cis), breast cancer (MCF7), colorectal cancers (HCT116, SW480) and gastric cancers (AGS, KATOIII). However, the mode-of-action of these lead compounds is not yet known and is the subject of current studies. Preliminary studies suggest that the lead compounds may induce apoptosis independently of the p53 tumor suppressor gene frequently mutated in cancer. This, coupled with DNA-interaction experiments and expression studies of DNA-damage protein markers, seems to show that DNA is not the primary target. Other possible targets that are being investigated are the Endoplasmic Reticulum (ER) and the Mitochondria.



19

Interactions of heparan sulfate and fibroblast growth factor 7 are influenced by 3-O-sulfotransferase 3A in breast cancer cells

Auteurs :Xianqing Mao^{1,4}, Michael WH Coughtrie², Catherine Bui³, Caroline Gauche⁴, Sandrine Gulberti⁴, Nick Ramalanjaona⁴, Dominique Dumas^{4,5}, Nathalie De Freitas Caires⁶, Jacques Magdalou⁴, Patrick Netter⁴, Mohamed Ouzzine⁴ and Sylvie Fournel-Gigleux (PI)⁴

¹Laboratory of Cellular and Molecular Oncology, Oncology Department, CRP Santé, Luxembourg; ²Division of Cancer Research, Medical Research Institute, University of Dundee, Dundee, UK; ³INSERM U781, Hôpital Necker, Paris XV, France; ⁴UMR 7365 CNRS - University of Lorraine, Faculty of Medicine, Biopôle, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ⁵Cellular and Tissue Core Imaging Facility, PTIBC IBISA Nancy, FR3209 CNRS, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ⁶INSERM, U1019E11, Lille, France
E-mail : Xianqing.Mao@crp-sante.lu

Résumé

Disruption of heparan sulfate (HS) biosynthesis critically influences the behavior of tumour cells; however the underlying mechanisms are still poorly understood. One of the key mechanisms by which HS controls cancer is by regulating interactions between cells and signalling molecules in the tumour-stroma microenvironment, particularly fibroblast growth factors (FGFs). FGFs represent a family of heparin-binding growth factors, which influence cell growth and differentiation as well as cancer progression. Among them, FGF-7 is suggested to be the most structurally specific FGF in respect to its requirement for the 3-O-sulfate structure of HS that coordinates the ligand-receptor complex assembly on the cell surface.

Our recent studies provide compelling evidence that glucosaminyl-3-O-sulfotransferase 3A (3-OST3A) was responsible for the regulation of malignant phenotype in the chondrosarcoma cell line H-HEMC-SS cells. If this were a common phenomenon in tumour cells, it would point to a novel role for 3-OST3A in the tumorigenesis.

Here, we examined the mechanism of epigenetic regulation of 3-OST3A gene expression in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells, compared to that in the non-tumorigenic MCF-10A epithelial cell line. We also studied the influence this enzyme has on the behavior of these cancer cells *in vitro* and, importantly, on tumorigenesis *in vivo*. We investigated the modulative effect of 3-OST3A on the interactions between HS and FGF-7 as well as on FGFR2 signalling. This important HS-processing enzyme may be a promising target for drugs targeting epigenetic reprogramming therapeutics in breast cancer. Whether 3-O-sulfation of HS regulates FGFR2-FGF7 interactions in breast cancer development is still under investigation.

20

The LIM domain cysteine-rich protein 2 (CRP2) contributes to breast cancer progression via remodeling of both extracellular matrix and actin cytoskeleton

Auteurs : Xianqing Mao^{1,4}, Céline Hoffmann¹, Monika Dieterle¹, Flora Moreau¹, Anaïs Oudin², Paul Demebele¹, André Steinmetz¹, Clément Thomas (PI)¹
¹Laboratory of Cellular and Molecular Oncology and ²NorLux Neuro-Oncology Laboratory, Oncology Department, CRP Santé, Luxembourg;

E-mail : Xianqing.Mao@crp-sante.lu

Résumé

Central steps in cancer progression and metastasis, e.g. uncontrolled cell division, loss of adhesion and increased migration, largely depend on actin cytoskeleton remodeling. Accordingly, the primary actin cytoskeleton regulators, namely actin-binding proteins (ABPs), represent attractive candidates for targeted therapy and/or diagnosis. Over the last years, actin-bundling proteins, a subset of ABPs specialized in the crosslinking and stabilization of actin filaments into parallel arrays, have been shown to be frequently deregulated in cancer and to represent novel potential targets. In this context, we recently identified an actin-bundling protein, namely the cysteine rich protein 2 (CRP2), whose up-regulation correlates with mesenchymal- and basal-like subtypes associated with poor prognosis.

We use loss-of-function (short hairpin RNA) strategies to manipulate CRP2 levels in the highly metastatic, mesenchymal-like, human breast cancer cell line MDA-MB-231 (ER-, PR-, HER2-).

Our data showed that, 1) CRP2 display direct actin filament-binding, -stabilizing and -bundling activities; 2) CRP2 knockdown in MDA-MB231 cells reduces the growth of 3-D cell spheroids; 3) CRP2 knockdown lowers the secretion of the proactive and active forms of the matrix metalloproteinase (MMP) 9; 4) coherently, CRP2 knockdown decreases the ability of MDA-MB-231 cells to digest gelatin matrix; 5) CRP2 knockdown represses mesenchymal makers including vimentin, smooth muscle actin and nuclear translocation of β -catenin in MDA-MB231 cells. However, so far we could not induce EMT by ectopic expression of CRP2 in epithelial MCF-7 cells.

Taken together, our data support that CRP2 promotes breast cancer progression through remodeling of ECM and actin cytoskeleton.

21

Stimulation of Breast Cancer Cell Lines by Post-Surgical Drainage Fluids

Auteurs : Ludvine Ramolu¹, Dominique Christ², Joseph Abecassis¹ and Jean-François Rodier²

- (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) Département de Chirurgie, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss, EA3430 de l'Université de Strasbourg, F. 67065 Strasbourg, France.

E-mail : lramolu@strasbourg.unicancer.fr

Résumé

Context: Surgery, which remains a conventional treatment of breast tumors, may induce the secretion of growth factors in wound healing that support angiogenesis and wound healing. These factors are suspected to trigger carcinoma cell division and promote tumor relapse. We addressed this question by culturing breast cancer cell lines in the presence of wound fluid harvested after surgery.

Method: Wound fluids were collected from patients who underwent either breast reconstruction, tumor resection, or tumor resection after neoadjuvant chemotherapy. MCF-7 [estrogen receptor (ER)+/progesterone receptor (PgR)+, HCC1937 (ER/PgR-, human epidermal growth factor receptor/neuralized (HER2/neu-)] and MCF-10A (used as a negative control) cell lines were grown in culture media supplemented with wound fluids.

Results: Wound fluids drained during the three categories of procedures significantly stimulated the proliferation of MCF-7 and HCC1937 cells in a similar manner. Conclusion: This stimulatory effect on tumor cell proliferation could be attenuated by therapeutic targeting against growth factors and inflammation processes in order to avoid tumor relapse.

22

Targeting $\alpha 5 \beta 1$ integrin improves the pro-apoptotic arm of p53 activation in glioblastoma.

Auteurs : Guillaume RENNÉ, Hana JANOUSKOVA, Anne-Marie RAY, Fanny NOULET Laurence CHOULIER, Nelly ETIENNE-SELLOUM, Maxime LEHMANN, Isabelle LELONG-REBEL, Sophie MARTIN, Monique DONTENWILL

CNRS UMR 7213, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, Illkirch, France

E-mail : guillaume.renner@etu.unistra.fr

Résumé

INTRODUCTION

Glioblastoma is the most aggressive and malignant form of brain tumours. Despite advances in standard therapy, the prognosis for patients with glioblastoma remains unfavourable and there is an urgent need to find new therapeutic options. We demonstrated that $\alpha 5 \beta 1$ integrin is a promising anti-cancer target in high grade glioma. We characterized an inverse crosstalk between this integrin and the tumor suppressor p53. The aim of this study was to investigate the potential benefit of combining $\alpha 5 \beta 1$ integrin antagonists with a non genotoxic p53 activator, Nutlin-3a, in glioma cells.

MATERIAL AND METHOD

U87MG (p53wt) cells overexpressing or depleted in $\alpha 5$ integrin subunit were treated with K34c (a RGD-like integrin antagonist) and/or Nutlin-3a. U373 (p53 mutant) and LN2308 (p53 KO) cells were similarly investigated. p53 activation was determined by analysis of p53 target genes. Apoptosis level was recorded by flow cytometry analysis, by western blots of cleaved caspases and by dosage of caspase activity. RESULTS

Nutlin-3a activated the p53 pathway and allowed an increase in pro-apoptotic genes and a decrease in anti-apoptotic genes (birc5/survivin) but was unable to trigger apoptosis. Integrin antagonist alone affected the PI3K/AKT signalling and impacted PEA-15, an anti-apoptotic protein, but was unable to trigger apoptosis. Combined treatment of K34c + Nutlin-3a showed a huge increase in apoptosis in p53wt cells. Combining K34c with siRNA targeting survivin recapitulated apoptosis in p53wt expressing cells.

DISCUSSION

We confirm the existence of an $\alpha 5 \beta 1$ integrin-p53 crosstalk which may be relevant for high grade glioma treatment. Convergent anti-apoptotic pathways, including survivin and PEA-15, were unraveled in this study. Re-activation of p53 by non genotoxic drugs in combination with $\alpha 5 \beta 1$ integrin targeted therapy may be a new therapeutic option in the subset of high-grade glioma expressing a functional p53 protein and a high level of $\alpha 5 \beta 1$ integrin.

23

Bile analysis using FT-IR spectroscopy combined with chemometrics for the diagnosis of malignant biliary structures: a pilot study in 57 patients

Auteurs : V. Untereiner¹, G. Thiéfin^{1,2,3}, R. Garnotel^{1,2}, C. Gobinet^{1,2}, F. Ramaholimihaso³, F. Ehrhart³, M-D. Diébold^{1,2,4}, G.D. Sockalingum^{1,2*}.

1- Université de Reims Champagne-Ardenne, MéDIAN-Biophotonique et Technologies pour la Santé, UFR de Pharmacie, 2- CNRS, UMR 7369-MEDyC, Reims, France.

3-CHU de Reims, Service d'Hépatogastroentérologie, Reims, France.

4-CHU de Reims, Laboratoire Central d'Anatomie-Pathologique, Reims, France.

E-mail : valerie.untereiner@univ-reims.fr

Résumé

The differential diagnosis between malignant and benign biliary strictures is a challenging task for clinicians. Clinical, biochemical and radiological characteristics are non-specific and tissue or cell diagnosis is difficult to obtain preoperatively. Given all these limitations, there is a need for the development of new diagnostic modalities. This study aimed at determining whether FTIR spectroscopy is potentially able to distinguish bile samples from patients with and without malignant biliary strictures. Bile samples were collected in 19 patients with malignant biliary strictures and 38 with benign biliary diseases during endoscopic procedures. FTIR spectra were acquired on dried drops of whole bile, aqueous and organic phases obtained after lipid extraction. Data were analyzed by principal component analysis and by the support vector machine classification using a leave-n-out cross validation procedure. This was applied to the whole set of spectra and the mean and median spectra of each patient. By leaving one patient out, the classifier allowed discriminating patients with and without malignant biliary strictures with a sensitivity between 82% and 95% and a specificity between 85% and 100%. The overall accuracy rate was 84%-96%. To verify the robustness of these findings, we tested SVM classification using a randomized leave-n-out cross validation with n=2 to 10 patients on mean spectra of the three phases. A decrease of about 5 to 15% was observed in the sensitivity rates whereas specificity rates were stable above 85%. This pilot study suggests that FTIR spectroscopy combined with chemometrics can differentiate between bile samples from patients with malignant biliary strictures and those with benign biliary tract diseases. Separate analysis of bile aqueous and organic phases does not appear to significantly increase the diagnostic performance compared with analysis of the whole bile, but is rather time consuming and requires more biological material.

Recherche Fondamentale: progression tumorale, microenvironnement et cachexie

24

Implication de la cadhérine atypique Mucdhl dans les cancers du côlon

Auteurs : BARANGER M., MELLITZER G., MARTIN E., FREUND J.-N., GROSS I.

UMR_S 1113 INSERM Université de Strasbourg, 3 avenue Molière 67200 Strasbourg

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

Résumé

Contexte :

Identifiée par notre équipe comme cible transcriptionnelle du suppresseur de tumeurs Cdx2 (1), Mucdhl est une cadhérine atypique, principalement détectée à l'apex des cellules intestinales différenciées (microvillosités). De manière intéressante, cette expression est fréquemment réduite dans les cancers colorectaux chez l'homme. Or, l'expression ectopique de Mucdhl dans les cellules cancéreuses coliques s'oppose à la formation de colonies in vitro et de tumeurs chez la souris nude. Sur le plan fonctionnel, Mucdhl se lie à la β -caténine et inhibe son activité transcriptionnelle. Ce travail vise à mieux appréhender la fonction de Mucdhl dans la physiopathologie intestinale.

Méthode et résultats :

La structure, le fonctionnement et la sensibilité à la tumorigenèse spontanée ou induite (traitement AOM / haploinsuffisance du gène Apc) de souris dépourvues de Mucdhl et de souris sauvages ont été comparés. L'analyse des conséquences de la perte d'expression de Mucdhl indique clairement qu'elle est impliquée dans la structure et le fonctionnement de l'intestin chez la souris. De plus, nos résultats suggèrent que cette cadhérine atypique ne semble pas avoir d'effet sur l'initiation tumorale, mais qu'elle pourrait être impliquée dans les phases tardives du développement cancéreux.

Discussion :

Les résultats obtenus permettent une meilleure compréhension de la fonction de Mucdhl et démontrent, pour la première fois, les conséquences de sa perte pour la cancérogenèse colique. Cette cadhérine originale qui a été très peu étudiée, interagit avec des acteurs clés de la physiopathologie intestinale (β -caténine, Cdx2), joue un rôle très particulier dans l'intestin et s'oppose à la progression tumorale.

(1) Hinkel et al., Gastroenterology. 2012 Apr;142(4):875-885.e3.

25

Rôle de la protéine DDB2 dans les mécanismes d'adhérence des cellules tumorales mammaires.

Auteurs : Claire Barbieux, Grégory Francius, Rémi Klotz, Marie Ennen, Vanessa Besancenot, Emilie Brunner, Charles Soussen, David Brie, Sabine Mazerbourg, Sandra Kaminski, Stéphanie Grandemange, Philippe Becuwe

UMR 7039 CNRS-Université de Lorraine CRAN, Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Nancy (C Barbieux, R Klotz, M Ennen, V Besancenot, E Brunner, C Soussen, D Brie, S Mazerbourg, S Grandemange, P Becuwe)

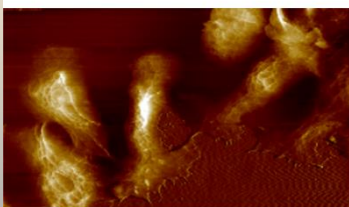
UMR 7564 CNRS-Université de Lorraine LCPME, Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement, Nancy (G Francius)

EA 7300 SIMPA, Stress, Immunité, Pathogène, Nancy (S Kaminski)

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

Résumé

La protéine Damaged DNA Binding 2, connue pour son rôle dans la réparation de l'ADN, régule positivement l'expression du gène codant l'EBP3, diminuant ainsi les capacités invasives des cellules tumorales mammaires. L'acquisition d'un phénotype invasif étant souvent associé à des modifications d'adhérence et d'architecture des cellules, notre travail actuel consiste à approfondir le rôle de DDB2 dans le contrôle de ces paramètres pouvant être liés aux capacités invasives des cellules tumorales mammaires. Nous avons évalué les capacités d'adhérence de nos cellules à différentes protéines de la matrice extracellulaire : la fibronectine, les collagènes I et IV, la laminine et la vitronectine. Les cellules surexprimant DDB2 adhèrent plus à toutes les protéines, en accord avec la diminution de leurs capacités à migrer mise en évidence auparavant. Par ailleurs, des expériences réalisées à l'aide de la microscopie de force atomique ainsi qu'un marquage du cytosquelette d'actine à la phalloïdine nous indiquent que les cellules exprimant DDB2 seraient plus souples et présentent un cytosquelette moins dense, particulièrement sous la membrane plasmique. D'un point de vue moléculaire nous nous sommes intéressés à différents gènes impliqués dans la modulation de ces modifications d'élasticité et d'adhérence cellulaire. Dans ce sens, la voie du TGF β a retenu notre attention de par son implication dans la modulation de ces paramètres cellulaires. Des expériences de gène rapporteur ont permis d'établir que la voie de signalisation induite par le TGF β 1 est inhibée lorsque la protéine DDB2 est exprimée. Bien que le rôle exact de DDB2 dans la modulation de cette voie de signalisation reste à déterminer, ces travaux devraient permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'acquisition de capacités invasives des cellules tumorales mammaires et de renforcer l'idée que la protéine DDB2 pourrait être un bon marqueur de la progression métastatique des tumeurs mammaires.



Cellules cancéreuses mammaires imagées par Microscopie de Force Atomique

26

Synthesis of cis-Platinum (II)-NHC-phosphine by ligand exchange

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

Université de Strasbourg - PCMS UMR 7504-DMO 23 rue du Loess - Strasbourg

E-mail : m.bouche@unistra.fr

Résumé

Since the discovery of cisplatin by Rosenberg in 1965 and its approval by the FDA in 1978, the potential anticancer activity of platinum complexes has been highlighted. Nevertheless, the latter suffers severe side effects, which lead to the research of novel active complexes offering lower toxicity and resistance.

Among these, platinum N-Heterocyclic Carbene (NHC) complexes have demonstrated very promising results as anticancer agents. Recently interesting biological activity have been depicted using metal-complex bound to a phosphorus atom. The lability of a trans pyridine ligand in an NHC-Pt(II)-pyridine complex can be exploited giving an access to a wide diversity of platinum complexes. Indeed, pyridine can be substituted with various phosphorous-based ligands to yield the corresponding Pt-complexes, and can be further extended to the corresponding arsine ligands.^{3,4}

Thus we developed a modular, simple and high-yielding method allowing the introduction of a range of phosphorous ligands and also synthesized the first example imidazolylidene-Ptarsine complexes. Neutral cis complexes were obtained as well as cationic NHCdiphosphine/arsine species.⁵

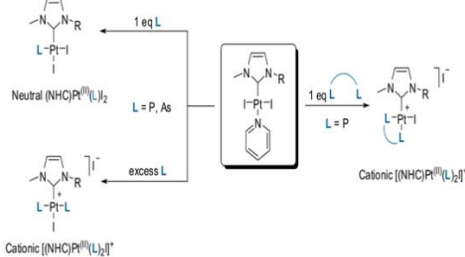


Figure 1: Ligand exchange toward phosphine or arsine NHC- platinum(II) complexes

A few complexes were assayed against several cancer cell lines and preliminary results showed higher cytotoxic activities than cisplatin. These promising results lead us to investigate antiproliferative activities of remaining complexes.

1. W. Liu, R. Gust, Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 755.
2. A. Amin, M. 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.

27

Mesures AFM des forces d'adhésion entre cellules tumorales et matrice extracellulaire

Auteurs : L. Chièze, A.Le Cigne, A.Wahart, S.Dedieu, N.Percu, M. Molinari et J. Devy

L. Chièze : LRN et MEDyC, URCA, REIMS

A.Le Cigne : LRN et MEDyC, URCA, REIMS

A.Wahart : MEDyC, URCA, REIMS

S.Dedieu : MEDyC, URCA, REIMS

N.Percu : LRN, URCA, REIMS

M. Molinari : LRN, URCA, REIMS

J. Devy : MEDyC, URCA, REIMS

E-mail : lionel.chieze@univ-reims.fr

Résumé

LRP-1 (LDL Receptor related Protein 1) participe activement à internaliser/dégrader de nombreuses enzymes protéolytiques fortement impliquées dans l'invasion tumorale et régule les niveaux d'expression et l'activité de certaines métalloprotéases matricielles (MMPs). Or les MMPs ont un rôle majeur dans le remodelage tissulaire lors du développement tumoral et de la dissémination métastatique. Pourtant, si l'inhibition d'expression de LRP-1 crée l'accumulation des MMPs à la surface des cellules FTC-133, des résultats de notre laboratoire ont montré que le renforcement des structures d'adhésion/motilité cellulaire diminuait fortement le potentiel invasif (1,2). Afin de mieux comprendre l'effet de LRP-1 sur l'adhérence de FTC-133, nous avons développé une méthode de mesure des forces d'adhésion par indentation des cellules avec une pointe AFM (Atomic Force Microscopy) recouverte de Gélatine. La force d'adhésion mesurée augmente avec la durée du contact pour les cellules exprimant LRP-1 (ShCtrl) ou non (ShLRP-1), indiquant un recrutement d'hétérodimères d'Intégrine. Par ailleurs, l'augmentation de la force est significativement plus grande pour les cellules shLRP-1 versus shCtrl (X1.5). Ces résultats corroborent nos précédents résultats et permettent une quantification précise des forces d'adhésion entre la cellule tumorale unique et la matrice extracellulaire. Ce développement méthodologique nous permettra de mesurer/différencier les forces d'adhésion en différents points de la cellule (front de migration, queue de rétractation) en présence/absence de LRP-1 et de mieux comprendre le rôle régulateur de ce récepteur dans la dynamique des protéines de l'adhérence cellulaire.

1. Sid, B. et al. Int J Biochem Cell Biol. 38, 1729-1740(2006)
2. Dedieu, S. et al. M.C.B. 28, 2980-2995(2008)

28

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

Auteurs : G. Dahm a; E. Chardon a; B. Borré a; G. Guichard b; S. Bellemin-Laponnaz a

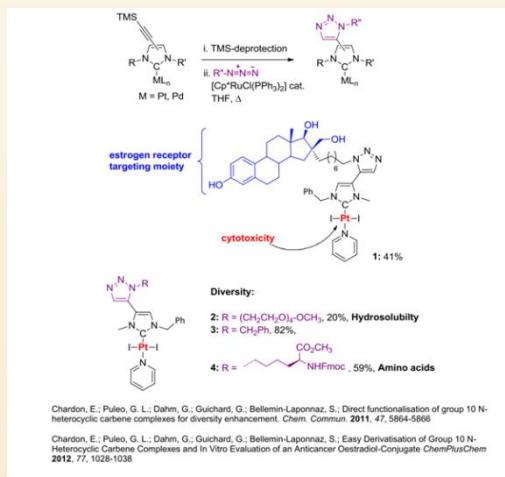
a Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Département des Matériaux Organiques, UMR 7504, Strasbourg, France.

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

E-mail : dahm@ipcms.unistra.fr

Résumé

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



29

Les outils d'imagerie en cancérologie et les innovations en macroscopie multiphotonique disponibles sur la plate-forme PTIBC IBISA-NANCY

Auteurs : Dominique Dumas, Sébastien Hupont, Didier Mainard

Biopôle, Campus Médecine-Santé, Université de Lorraine.
FR3209 CNRS et UMR 7563 CNRS

E-mail : dominique.dumas@univ-lorraine.fr

Résumé

La Plate-Forme d'imagerie cellulaire et tissulaire PTIBC fait partie des plateformes technologiques IBISA opérationnelles (description sur <http://www.ptibc-imaging.fr>) au sein de l'IFR3209 CNRS. Les méthodes d'imageries classiques (Microscopies Photoniques à Excitation Continues et Pulsées) déployées pour l'observation de tissus biologiques épais, denses et opaques (lignées tumorales, sphéroïdes, organes) dans le domaine de la cancérologie se heurtent à des limitations de performance majeures d'ordre optique. Pour dépasser ce verrou technologique, le PTIBC a réalisé le premier Macroscopie Laser Multi-modalités (brevet 2011/54545, extension internationale WO 2012/160312 A2). Il s'agit d'une innovation majeure dans le concept d'imagerie biomédicale en collaboration publique (PTIBC IBISA Nancy, GIGA Liège, CRP Luxembourg, GIS IBISA) et privée (IEE Luxembourg, Leica GmbH, PicoQuant GmbH et OPTON-Laser France) à travers les services de valorisation des universités de Lorraine-CNRS.

De par sa capacité à préserver l'intégrité et la nature même du tissu (peau, vaisseau, etc) et ceci sur des grands champs d'observation (plusieurs cm²), le Macroscopie Laser multi-modalités (fluorescence, signal SHG du collagène) se caractérise comme un outil réellement non invasif (pas d'introduction d'agent de contraste comme en imagerie traditionnelle en fluorescence, Petscan, IRM etc) et non intrusif (sans coupe physique).

En bio-ingénierie tissulaire, des tests sont effectués au laboratoire avant la réimplantation clinique de biomatériaux mais il est essentiel de préserver la stérilité ou l'intégrité physique des biomatériaux. En cancérologie, le Macro-Multiphoton-SHG complète le panel des instruments disponibles (FRAP-FRET-FLIM-spectral, 1) pour l'observation des tissus denses (2) et épais et en particulier pour les tumeurs au niveau du petit animal (3).

1- System identification of the fluorescence recovery after photobleaching in gap junctional intracellular communications. Jean-Baptiste Tylcz et al. The IEEE Control Systems Society Conference Management System December 10-13, 2013, Firenze, Italy.

2- New system for non-invasive exploration of synthesized collagen network inside mesenchymal stem cell functionalized biomaterials dedicated to clinical implantation in cartilage lesion. D. Dumas, et al. Osteoarthritis and Cartilage, Volume 20, S129-S130, 2012.

3- Tumor vascular responses to antivascular and antiangiogenic strategies: looking for suitable models. Jihane Mriouah et al. Trends in Biotechnology, 30(12), 649-658, 2012.

30

Role of Ikaros transcription factor in B cell differentiation and B-ALL

Auteurs : Beate Heizmann 1, Philippe Kastner 1,2 and Susan Chan 1

1 Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Department of Functional Genomics and Cancer, 67404 Illkirch, France

2 Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

E-mail : heizmann@igbmc.fr

Résumé

B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a heterogeneous disease of B cell progenitors, which affects both children and adults. About 35% of patients do not survive 5 years, given the current regimen of combination chemotherapies. Prognosis differs markedly among B-ALL subtypes, but the mechanisms behind these differences remain poorly understood.

The IKZF1 gene, which encodes the Ikaros transcription factor, is deleted or mutated in >80% of BCR-ABL+ B-ALL. IKZF1 mutations are also detected in BCR-ABL-negative patients with CRLF2 amplifications or activating JAK2 mutations. To examine the potential role of Ikaros during normal B cell differentiation and in the process of B-ALL, we generated a conditional knock-out (cKO) mouse line that allows the specific deletion of Ikaros at the earliest stages of B cell development. The cKO mice show an absolute block in the large pre-B to small pre-B cell transition. We show that Ikaros antagonizes the interleukin-7 (IL-7)-dependent regulation of >3,000 genes, many of which are up or down-regulated between large and small pre-B cells in vivo. This is interesting because BCR-ABL, CRLF2 amplifications and JAK2 mutations all hijack the JAK-STAT pathway used by IL-7 to drive the proliferation of pro- and pre-B cells in normal B cell development. Our results therefore suggest that Ikaros deficiency may contribute to B-ALL development by antagonizing STAT5 function. Indeed, STAT5 binding to its target genes is strongly decreased in the presence of Ikaros. Altogether our data identify Ikaros as a central regulator of pre-B cell development and of IL-7 signaling that may account for its tumor suppressor function

31

Investigating the Influence of LRP-1 Silencing on the Migratory Potential of FTC-133 Cancer Cells by Dynamic Cell Studies And Atomic Force Microscopy

Auteurs : Anthony Le Cigne (1), Lionel Chieze (1), Stéphane Dedieu (2), Laurent Martiny (2), Michaël Molinari (1)*, Jérôme Devy (2)*

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

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

*These authors contributed equally to this work

E-mail : anthony.le-cigne@univ-reims.fr

Résumé

The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) mediates the clearance of various pericellular molecules such as proteinases involved in cancer progression. As a potential target against cell invasion, LRP-1-dependent endocytosis has been widely studied, and was found to have prognostic value.

In addition to this role, LRP-1 is able to regulate other membrane-anchored proteins. Modulating extracellular proteolysis through LRP-1 could thus affect cell-to-matrix adhesion-deadhesion balance and cytoskeleton dynamics, and could lead to contradictory effects depending on the cellular context.

Recent data has indeed provided evidence that cell migration can be decreased by LRP-1 silencing, despite an increase in proteolysis.

Here, we correlated cellular dynamics studies and atomic force microscopy (AFM) experiments carried out on a human thyroid carcinoma cell line silenced for LRP-1. Results show that LRP-1 silencing induces morphological changes such as increased cell area and circularity, accompanied by a decrease in cell velocity and by an altered directional persistence, both on gelatin and fibronectin. Young's modulus determination by AFM shows that these morphological and behavioural alterations are correlated with a significant increase in Young's modulus on gelatin, but not on fibronectin. In order to confirm that these changes were not due to differences in the cytoskeleton distribution, an alternate thin-film model has been used to probe the cell periphery. The influence of LRP-1 silencing on integrin clustering dynamics have also been investigated through AFM adhesion experiments, and results involving tip functionalization with antibodies directed against integrin subunits will allow to fine-tune our knowledge of the effects of LRP-1 silencing. These results show that AFM is a promising non-invasive tool to establish a quantitative link between mechanical and adhesive cellular profiles and the evolution of a cellular disorder such as metastasis.

32

GalaxEast: an open and powerful Galaxy instance for integrative Omics data analysis

Auteurs : [Stephanie Le Gras](#), Serge Uge, Matthieu Jung, Xaviere Lornage, Julien Seiler

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC. Strasbourg, France.

E-mails : serge@igbmc.fr, jung@igbmc.fr, xavi.lor@orange.fr, seilerj@igbmc.fr

Résumé

The exponential growth of high-throughput Omics data has posed a great technical challenge to experimentalists who lack bioinformatics skills and computing power. Moreover, integrative analysis of data from various sources is needed to provide biological insights into biological systems. We present hereby GalaxEast, an open and powerful public web-based platform for integrative analysis of Omics data (<http://www.galaxeast.fr/>).

GalaxEast is based upon Galaxy, one of the most popular bioinformatics workflow management systems, which is becoming a standard for sharing bioinformatics tools worldwide. As a Galaxy platform, GalaxEast aims at providing a large range of bioinformatics tools for the analysis of various types of Omics data. It supports reproducible computational research by providing an environment for performing and recording bioinformatics analyses.

GalaxEast is open to the entire academic scientific community with a guaranteed availability. Unlike other public Galaxy platforms, GalaxEast is designed for intensive computing as it relies on a high performance computing cluster. The platform grants each user 50GB of storage and more storage can be granted temporarily if needed. Moreover, the available storage will be extended soon.

GalaxEast allows complete analyses from different sources of data from various research projects.

It provides access to tools and algorithms devoted to Next Generation Sequencing (NGS) of epigenome (MACS, Homer), transcriptome (Cufflinks, HTSeq, TopHat), statistical analyses (DeepTools, S-mart, DESeq) and genomic sequence e.g tools for variant detection (GATK, Samtools) and variant annotation (Snpeff, SnpSift). In the future, GalaxEast will implement tools for other research fields (proteomics and imaging) to go toward a complete integrative analysis platform.

GalaxEast implements up-to-date standard Galaxy tools, plus bioinformatics developments from local research institutes. Local developments are packaged and released through the open GalaxEast Toolshed (<http://toolshed.galaxeast.fr/>). GalaxEast also grants access to workflows developed for Omics data analyses either by the GalaxEast team or by the scientific community.

33

Identification et caractérisation des composés organométalliques

Auteurs : LICONA Cynthia, VIDIMAR Vania, GUENOT Dominique, GUERIN Eric, PFEFFER Michel, MELLITZER Georg, GAIDDON Christian

INSERM U1113, Equipe « Mécanismes moléculaires de la réponse au stress et pathologies du système digestif », Strasbourg. EA3430 "Progression tumorale et microenvironnement. Approches translationnelles et épidémiologie", Strasbourg.

Institut de Chimie, CNRS, Strasbourg

E-mail : cynthia.licona@etu.unistra.fr

Résumé

Aujourd'hui, le cancer est devenu la 1^{ère} cause de mortalité dans les pays industrialisés. Afin de traiter le cancer la chimiothérapie en combinaison avec la chirurgie est l'approche la plus utilisée. Des composés organométalliques tel que les sels de platine représentent une référence en clinique, comme par exemple le cisplatine et l'oxaliplatine

Cependant, les molécules chimiothérapeutiques comportent certaines limites qui sont des toxicités sur les tissus sains, et le développement de résistances qui rendent le traitement inefficace. Afin de surmonter ce problème notre équipe, en collaboration avec le Dr. Pfeffer (CNRS, Institut de Chimie) ont développé une chimiotèque contenant plusieurs formes de Composés à Base de Ruthénium (RDC) et à base d'Osmium (ODC).

Les résultats *in vivo* comme *in vitro* obtenus par notre laboratoire ont mis en évidence le composé RDC11 comme étant actuellement le meilleur candidat des RDCs. Afin de développer des nouveaux composés nous avons modifié les ligands et nous avons substitué le Ruthénium par l'Osmium, ce changement de métal pourrait potentiellement interférer avec certaines enzymes cellulaires, et améliorer l'efficacité des composés.

En ce qui concerne son mécanisme d'action, nos travaux ont permis d'établir que les RDC interagissent avec l'ADN mais aussi que le stress du réticulum endoplasmique est un mode d'action essentiel à son activité anticancéreuse. De plus, le potentiel redox de ces composés constitue un facteur important dans l'activité des composés puisqu'ils peuvent interagir et réguler des enzymes via leur potentiel redox. C'est de cette façon que les RDC pourraient ainsi altérer le métabolisme cellulaire.

Les résultats générés montrent que les RDC et ODC sont capables d'induire différents mécanismes d'action. Cette caractéristique constitue une propriété intéressante car ils pourraient surmonter les mécanismes de résistances, ainsi que diminuer les effets toxiques et permettre un spectre d'utilisation plus large.

34

The high throughput cell-based screening facility of IGBMC

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

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

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

E-mail : maglottr@igbmc.fr

Résumé

Founded in 2005 by the Cancéropôle Grand Est, this platform provides high throughput solutions for research projects in biology and its main objective is to identify genes or small molecules with high therapeutic potential for a variety of cellular processes. For this we develop high throughput cell assays using siRNA or chemical compound libraries combined with whole-well intensity readout or single cell high content phenotypic analysis to speed up the characterization of a particular cellular mechanism.

The platform's core team consists of five engineers and one technician, with strong experience in RNA interference, gene expression, mammalian cell culture and cellular biology as well as in high content image analysis. High throughput cell transfection are operated on a TECAN robotic station in Class II cabinet. Phenotypic analysis are done on two automated fluorescence microscopes equipped with high throughput image analysis softwares which allow multiparametric measurements (fluorescence intensity, morphology, objects counts, ...). According to these measured features we developed a statistical method of data analysis to calculate the percentage of cells showing the phenotype of interest using intra-plate positive and negative controls. After hit identification we proceed to their validation and are able to go further in the characterization of the target role in the studied cellular mechanism.

Because of its powerful potential in Drug Discovery and in the understanding of the biology of the cell functions, the development of this facility is well suited to give support to diverse research projects covering Development, Virology, Cancer or other Pathological issues.

In 2012, the facility joined the RNAi Global Initiative consortium and acquired human and mouse genome siRNA libraries. The platform also joined the Ingestem national infrastructure to develop and screen novel cell models for studying cell differentiation processes using chemical or siRNA libraries

35

Human cells contain natural double-stranded RNAs with key regulatory potential

Auteurs : Maximiliano M. Portal*, Valeria Pavet, Cathie Erb and Hinrich Gronemeyer*

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC, Strasbourg, France.

*Corresponding authors: Dr. Hinrich Gronemeyer (hg@igbmc.fr) and Dr. Maximiliano Portal

E-mail : maximiliano.portal@igbmc.fr

Résumé

High throughput sequencing technologies have disveiled an enormous diversity of RNA transcripts arising from unexplored regions within the genome. However, these technologies have not reached full potential and do not reveal the entire human RNA catalog. In particular, the transcriptional profile of hundreds of genomic regions displaying disease-associated markers such as chromosomal rearrangements and single nucleotide polymorphisms remain largely unexplored. By using a novel RNA capture approach followed by strand-specific RNA sequencing, we demonstrate that a plethora of RNAs map on both sense and antisense strands from an unexplored ~500 kb region which is critically involved in retinoic acid induced differentiation and contains multiple disease-associated SNPs. Notably, sense/antisense overlapping transcript patterns suggested the existence of double-strand RNAs expressed from this region. Although overlapping sense/antisense transcription has been widely reported, we demonstrate that sense-antisense RNA pairs coexist within the same cell and generate stable long natural double-strand RNAs (ndsRNA). We evidenced that ndsRNAs are mainly localized in the nucleus and establish specific interactions with nuclear components. Particularly, we demonstrate that nds-2a interacts with the mitotic RAN/RANGAP1-SUMO1/RANBP2 complex in a RAN-dependent manner and displays differential nuclear localization throughout the cell cycle. Notably, an increased number of bi/multi-nucleated cells and chromatin bridges were observed upon nds-2a overexpression, whereas strand-specific nds-2a knockdown leads to mitotic catastrophe and cell death. Finally, global strand-specific RNA sequencing show that ndsRNA signatures are genome wide interspersed and revealed that ndsRNA molecules are modulated upon cellular cues. Taken together this study reveals ndsRNAs as novel members of the natural RNA-repertoire in human cells that are likely to be involved in a plethora of regulatory processes.

36

Opposite role of FAK in migration and invasion of mouse melanoma cells.

Auteurs : Philippe Rondé, Kaouther Kolli-Bouhafs, Emilie Sick, Fanny Noulet, Jean-Pierre Gies, Jan De Mey

CNRS, UMR 7213, Laboratoire de Biophotonique et Pharmacologie, Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, 67401 Illkirch, France

E-mail : philippe.ronde@unistra.fr

Résumé

Patients with spreading melanoma diseases have a very poor prognosis with a five year survival rate less than 5%. The metastatic spread of melanoma is a complex process involving several genetic alterations. In melanoma, as in many highly invasive cancer cell types like head and neck squamous cell carcinoma or breast carcinoma, specialized matrix degrading organelles termed invadopodia have been identified. Invadopodia consist of dynamic actin-based protrusions of 0,1 to 2µm in diameter emanating from the ventral edge of tumor cells. These structures are enriched in proteolytic enzymes such as MMPs, which mediate ECM degradation. On the other hand, FAK, the major kinase of focal adhesions is required for cell migration and thus, overexpression, hyperphosphorylation and/or elevated activity of FAK have been reported in a variety of human cancers, including sarcomas and carcinomas of the breast, colon, thyroid, prostate, liver, stomach and o vary. In human melanoma cell lines, early studies reported high FAK expression and requirement of FAK for cell substrate adhesion. In this study, we investigated the role of FAK in the regulation of invasion. We report that suppression of FAK in melanoma cells led to increased invadopodia formation and invasion through Matrigel, but impaired migration. These effects are rescued by FAK WT but not FAKY397F re-expression. Invadopodia formation requires local Src activation downstream of FAK and in a FAK phosphorylation-dependant manner. FAK deletion correlates with increased phosphorylation of Tks-5 and ROS production. In conclusion, our data show that FAK is able to mediate opposite effects on cell migration and invasion. Accordingly, beneficial effects of FAK inhibition are context-dependent and may depend on the cell response to environmental cues and/or on the primary or secondary changes that melanoma experienced through the invasion cycle.

37

Tenascin-C regulates tumor angiogenesis through direct and indirect mechanisms

Auteurs : Tristan Rupp1, Benoit Langlois1, Elise Naudet1, Thomas Husseinet1 and Gertraud Orend1

1 INSERM U1109 - MN3T team, The Microenvironmental Niche in Tumorigenesis and Targeted Therapy, 3 Av. Molière, Strasbourg

E-mail : t.rupp@unistra.fr, orend@unistra.fr

Résumé

Tenascin-C (TNC) is an extracellular matrix glycoprotein that plays a key role in the cancer microenvironment by promoting tumor angiogenesis, invasion and metastasis. TNC expression is correlated with poor prognosis of cancer patients. In a previous study we have shown that TNC promotes tumor angiogenesis in the spontaneous Rip1Tag2 insulinoma mouse model, where ectopically (transgenic) expressed TNC promotes the angiogenic switch and induces aberrantly shaped and leaky blood vessels (Saupe et al., 2013, Cell Reports).

To better understand the role of TNC in tumor angiogenesis at cellular and molecular level, we studied a direct and indirect impact of TNC on vascular cell behavior (endothelial cells, pericytes). Our results showed that a direct interaction of vascular cells with TNC altered classical hallmarks of angiogenesis. Conversely, medium conditioned by tumor cells that had been cultured on a TNC-containing cell-derived matrix increased hallmarks of angiogenesis.

Our results suggest that contact of tumor cells with a TNC substratum triggers them to secrete factors that promote an angiogenic behavior of endothelial cells. On the contrary a direct contact with a TNC substratum has a negative effect on the vascular compartment and thus may contribute to vessel pruning. These observations may explain the increased leakiness of the tumor vasculature in Rip1Tag2 tumors with ectopic TNC expression.

Currently, we are in progress to acquire information about the TNC specific secreted proangiogenic factors involving BMP and nodal signaling pathways. This information could be important for blocking TNC associated tumor angiogenesis and achieving normalized tumor vessels.

Deciphering the role of death receptors in the triggering of apoptosis vs survival signaling in cancer cells undergoing fractional killing upon TRAIL challenge

Auteurs : Yelyzaveta Shlyakhtina, Valeria Pavet, Hinrich Gronemeyer

Department of Functional Genomics and Cancer IGBMC - 1 rue Laurent Fries, BP 10142 - 67404 Illkirch Cedex, CU Strasbourg

E-mail : shlyakht@igbmc.fr

Résumé

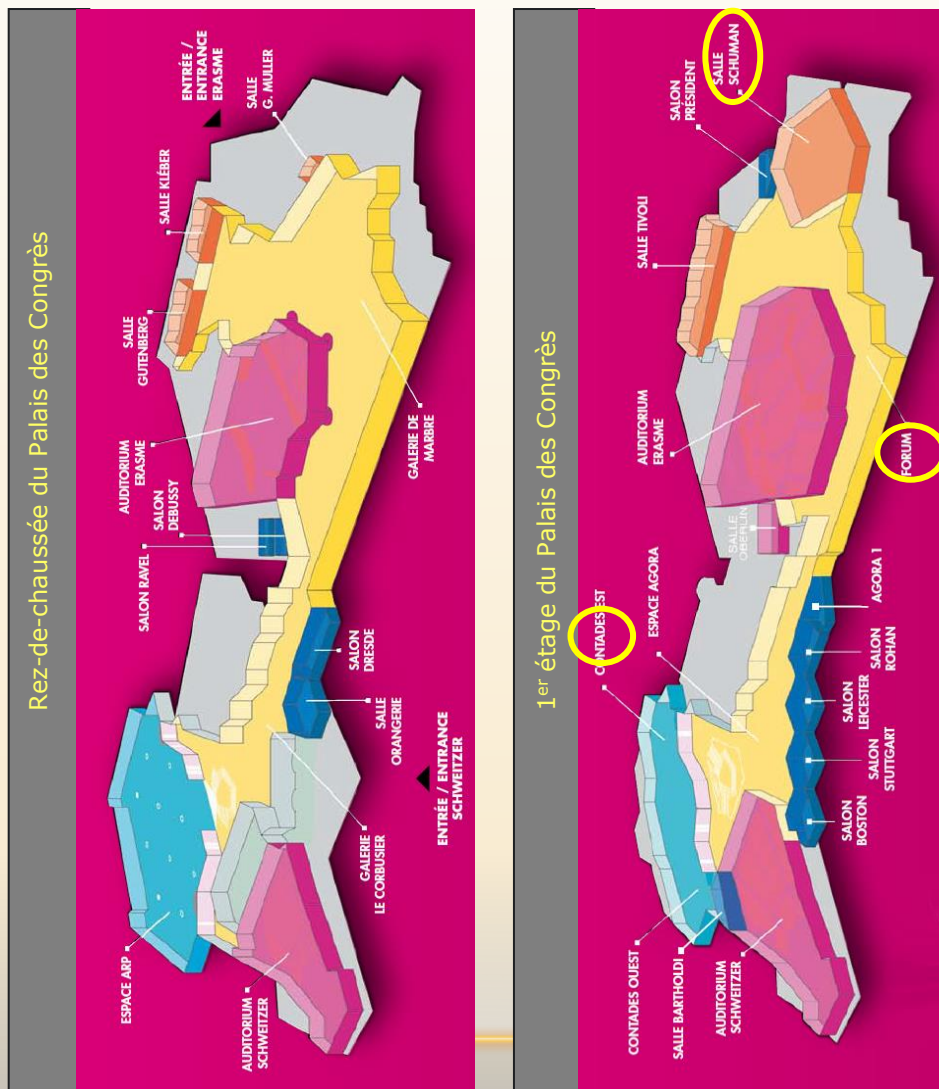
TRAIL (Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand) opens an opportunity for cancer-selective therapy as this cytokine selectively induces apoptosis in a broad range of human cancer cell lines while sparing normal tissues. Four TRAIL-specific receptors have been described, two death receptors (DR4 and DR5) that are able to trigger apoptosis and two decoy receptors that bind TRAIL but do not transmit apoptotic signaling.

TRAIL binds to its receptors and induces formation of the Death Inducing Signaling Complex (DISC) following by apoptotic signaling activation. However, TRAIL also activates pro-survival pathways (Erk1/2, p38, Akt, NF- κ B) in cancer cells resistant to TRAIL-induced apoptosis. Contrary to the well-described molecular mechanisms modulating TRAIL-induced cell death, those underlying TRAIL-induced survival remain largely elusive. In our project we use stepwise tumorigenesis models in which normal cells are sequentially transformed into cancer cells by the introduction of defined genetic elements: hTERT, SV40 early region, HRasV12. Importantly, we showed that cancer cells from this system undergo fractional killing upon TRAIL treatment, meaning that only a fraction of the cell population dies while another survives the treatment and proliferates. We evidenced, that TRAIL activates both mechanisms of cellular response: apoptotic and prosurvival. Notably, we observed that the triggering of both apoptotic and survival signaling is DR5-mediated; evidencing that one receptor is responsible for the activation of dual signaling within the population of cancer cells. Based on our data, we hypothesize that the decision between life vs death may strongly rely on the initial stages of TRAIL signaling, particularly during DISC formation. Thus, our aim is to characterize the molecular mechanisms modulating the dual response to TRAIL through a single death receptor in populations of cancer cells displaying fractional killing upon TRAIL challenge.

Plan du Forum

Le **8^{ème} Forum du CGE** se déroule au 1^{er} étage du Palais des Congrès.

- **Conférences** : salle SCHUMANN,
- **Posters/pauses café/cocktails déjeunatoires** : FORUM,
- **Dîner de gala** : Salle CONTADES EST.



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

Nos partenaires

