



12^{ème} Forum

17 et 18 novembre 2021

DIJON



Editorial	3
Comité Scientifique	4
Programme du 12^{ème} Forum	5
<i>17 novembre</i>	5
<i>18 novembre</i>	9
Résumés des interventions et des communications orales	12
Radiations Ionisantes en Biologie, Thérapies combinées et Imagerie Moléculaire	13
SHS – Épidémiologie – Parcours de santé	24
Point étape Base Pancréas-CGE	30
Marqueurs et détections précoces	31
Conférence clôture (1)	38
Immunothérapie et recherches associées	39
Modifications et épigénétiques des cancers	47
Conférence clôture (2)	52
Résumés des posters	54
Radiations Ionisantes en Biologie, Thérapies combinées et Imagerie Moléculaire	55
Marqueurs et détections précoces	61
Immunothérapie et recherches associées	66
Mécanismes moléculaires et cellulaires	69



Le Cancéropôle Est mobilise chercheurs et cliniciens des CHU, Centres de Lutte contre le Cancer, Universités et organismes de recherche des deux grandes Régions (Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté). Sa mission consiste à développer et consolider une recherche compétitive et innovante sur le cancer et à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé aux progrès et défis de cette recherche.

Son activité repose sur deux piliers : le Plan Cancer piloté par l'Institut National du Cancer et la mobilisation des institutions et collectivités territoriales de l'interrégion Est.

Le Cancéropôle Est engage les membres du Comité Scientifique et Clinique, les porteurs de projets émergents, les acteurs des plateformes... et des deux grandes Régions, reconnus au niveau national.

De même nous sommes tous engagés à promouvoir et soutenir nos équipes ouvertes à des collaborations interrégionales, nationales et transfrontalières. Nous nous y appliquerons au cours de la douzième édition de notre Forum qui aura lieu à Dijon les 17 et 18 novembre 2021.

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

Une nouveauté cette année!!!! Les XVIII^{es} Journées du Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique ont également lieu à Dijon les 18 et 19 novembre 2021. Vous trouverez dans le programme de notre Forum une session commune à ces journées.

Ce Forum se veut en présentiel afin de renouer avec la communauté de chercheurs et cliniciens de notre interrégion.

Bienvenus à cette 12^{ème} édition du Forum du Cancéropôle Est,

Pierre Oudet, Directeur Scientifique

Florence Schaffner, Directrice Scientifique Adjointe

GRAND EST

Alexandre HARLÉ (ICL, Nancy)
Gabriel MALOUF (ICANS, Strasbourg)
Céline MASCAUX (CHU, Strasbourg)
Daniel METZGER (IGBMC, Strasbourg)

BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE

François GHIRINGHELLI (CGFL, Dijon)
Catherine LEJEUNE (Université de Bourgogne, Dijon)
Sylvain MANFREDI (CHU, Dijon)
Nadine MILLOT (Université de Bourgogne, Dijon)
Céline MIRJOLET (CGFL, Dijon)
Catherine PAUL (Université de Bourgogne, Dijon)

Coordination Cancéropôle Est

Pierre OUDET
Florence SCHAFFNER
Emmanuelle FAIVRE
Rachel GROUBET

Directeur Scientifique
Directrice Scientifique Adjointe
Chargée de mission
Chargée de mission

17
novembre

9h00-9h30 **Accueil des participants**

9h30-10h00 **Ouverture du Forum (Pierre Oudet et Région
BFC)**

**10h00-12h00 Radiations Ionisantes en Biologie, Thérapies
combinées et Imagerie Moléculaire**

Animation : Céline Mirjolet (Dijon) – Nadine Millot

(Dijon)

10h00-10h25 Jean-Pierre Pouget (Montpellier) *Targeted and
non-targeted effects of Auger and alpha molecular radiotherapy*

10h25-10h50 Sébastien Penninckx (Namur)

Gold Nanoparticles as a Potent Radiosensitizer :

A Transdisciplinary Approach from Physics to Patient

10h50-11h00 Sophie Pinel (Nancy), Stéphane Roux

(Besançon), Jérôme Devy (Reims) *Projet e-NanoRX*

11h00-11h10 Céline Mirjolet (Dijon) et Gilles Karcher (Nancy)

Présentation du réseau structurant: Radiations Ionisantes en Biologie,
THérapies combinées et Imagerie Moléculaire (RIBIOTHIM-onco)

Communications orales sélectionnées après appel à communication

11h10-11h20 Alexanne Bouchard (Dijon) *The GRP94 inhibitor
PUWS13 decreases M2-like macrophages in murine TNBC tumors: a
pharmaco-imaging study with 99mTc-Tilmanocept SPECT*

11h20-11h30 Malorie Privat (Dijon) *Développement d'agents
imageants bimodaux (TEMP/Fluo) ciblant des biomarqueurs d'efficacité
d'immunothérapies anti-tumorales*

11h30-11h40 Manon Douyère (Vandœuvre-Lès-Nancy) *Effet de
l'inhibition de la NRP1 par le MR438 dans la progression du
médulloblastome*

11h40-11h50 Vincent Cabaud-Gibouin (Dijon) *Characterization
of the first HSP110 inhibitors for B-cell lymphoma treatment*

11h50-12h00 Mannon Geindreau (Dijon) *Rôle des cellules NK
dans la réponse immunitaire antitumorale à la combinaison thérapeutique
associant anti-PD-1 et anti-VEGFR-2*

17
novembre

12h00-12h10 **Gabriel Malouf (Strasbourg) et Alexandre Harlé (Nancy)** *Présentation du réseau « Épigénétique des cancers »*

12h10-12h25 **Ibrahim Choual, Senior Medical Science Liaison Grand Est, Bourgogne Franche-Comté**
Seagen, nouvel acteur en Oncologie



12h25-14h00

Pause déjeuner et networking

14h00-15h30

SHS – Epidémio - Parcours de santé

Animation : Magalie Bonnet (Besançon),
Catherine Lejeune (Dijon), Christine Rotonda (Metz)

14h00-14h40

Christine Binquet (Dijon) *Combiner les*

outils de l'épidémiologie et les approches des sciences humaines et sociales : quels apports pour la pratique

Communications orales sélectionnées après appel à communication

14h40-14h50

Natacha Naoun (Nancy) *Professional and Psychological Impacts of the COVID-19 Pandemic on Oncology Residents: A National Survey*

14h50-15h00

Edith Salès-Wuillemin (Dijon) *Douleur et Souffrance : représentations croisées des Oncologues et des Patients, une étude qualitative*

15h00-15h10

Jean-Marie Nguyen (Nancy) *Déterminant de la pratique d'AP des patients atteints de cancer d'un point de vue des professionnels de santé en oncologie par une approche socio-écologique : une étude de cas*

15h10-15h20

Joris Mallard (Strasbourg) *La chimiothérapie augmente le stress oxydatif et altère l'homéostasie mitochondriale des muscles squelettiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein*

15h20-15h30

Magalie Bonnet (Besançon), Catherine Lejeune (Dijon), Christine Rotonda (Metz) *Présentation du groupe de travail « Proches aidants »*

17
novembre

15h30-15h45 **Florence Schaffner,** Cancéropôle Est,
Point étape Base Pancréas-CGE

15h45-16h00 **Emmanuel Conseiller,** Matwin
Présentation ONCOSTART



16h00-16h30 **Pause-café**

16h30-18h00 **Marqueurs et détection précoce**
Animation : Sylvain Manfredi (Dijon) et
Daniel Metzger (Strasbourg)

16h30-16h55 **Céline Mascaux (Strasbourg)** *Dissection
des étapes de la carcinogenèse bronchique précoce : rôle du
microenvironnement*

16h55-17h20 **Jean-Luc Prétet (Besançon) et
Christine Clavel (Reims)** *Comment améliorer les performances du
dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses induites par les
HPV ?*

17h20-17h30 **Céline Mascaux (Strasbourg) et Daniel
Metzger (Strasbourg)** *Présentation du réseau Lésions
prénéoplasiques*

Communications orales sélectionnées après appel à communication

17h30-17h40 **Gilles Laverny (Strasbourg)**
*Caractérisation de l'hétérogénéité et de l'évolution des lésions
précancéreuses prostatiques.*

17h40-17h50 **Hélène Dubois-Pot-Schneider (Nancy)**
*Caractérisation moléculaire de lésions précancéreuses de la peau : les
kératoses actiniques*

17h50-18h00 **Alexandre Barbaud (Besançon)**
*Modulation du clivage de la cadhérine N, un marqueur de la Transition
Epithélio-Mésenchymateuse, par la tétraspanine 15 (TSPAN15) dans le
cancer de la vessie*

18h00-18h10 **Sergen Arslan (Besançon)** *Résolution
nanométrique, caractérisation moléculaire et impact des exosomes issus
de cellules infectées par le PapillomaVirus humain de type 16*

17
novembre

18h10-18h40

**Conférence
Dominique Delmas (Dijon)**

Les polyphénols de la vigne et du vin : une source de molécules adjuvantes en chimiothérapie ?

18h40-19h40

**Présentation des posters - Wine and
cheese**

Chaque auteur de poster se tient devant son poster pour rencontrer autour d'un verre les membres du jury et autres participants du Forum pour discuter de leurs travaux.

20h00

Dîner de Gala (sous réservation)

18
novembre

08h45-10h45

Immunothérapie et recherches associées

Animation : Catherine Paul (Dijon) et
Frédérique Vegran (Dijon)

8h45-9h10

Agathe

Dubuisson

(Paris),

Immunodynamics of explanted human tumors for immuno-oncology

Communications orales sélectionnées après appel à communication

9h10-9h20

Théo Accogli (Dijon) *Identification des fonctions non-canoniques de NLRP3 dans les lymphocytes Th17 - Intérêts thérapeutiques pour promouvoir la réponse immunitaire anti-tumorale I*

9h20-9h30

Blandine Caël (Besançon) *Utilisation de sang placentaire pour la production d'un CAR123 dans la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes*

9h30-9h40

Silvia Ghione (Dijon) *Study of the immunogenic effect of a protein kinase inhibitor in colon cancer immunotherapy*

9h40-9h50

Caroline Laheurte (Besançon) *Interplay between dendritic cells and tumor-specific T cell responses in peripheral blood of lung cancer patients*

9h50-10h00

Emeric Limagne (Dijon) *Autonomous TLR9 activation in cancer cells during optineurin-dependent mitophagy dictates chemoimmunotherapy efficacy in cold tumors*

10h00-10h10

Amélie Marguier (Besançon) *MDSC-TIE2+ suppress tumor-specific T cell responses in melanoma*

10h10-10h40

Pause-café

18
novembre

10h40-12h00

Modifications épigénétiques des cancers

Animation : Paul Peixoto (Besançon)

10h40-11h05

Rachel Deplus (Bruxelles)

Modifications épigénétiques des ARNs et Cancer

11h05-11h30

Paul Peixoto (Besançon)

Les modifications épigénétiques de l'ADN et la chromatine comme nouvelles cibles diagnostics et thérapeutiques des cancers

Communications orales sélectionnées après appel à communication

11h30-11h40

Alex Overs (Besançon) *Biomarqueurs*

épigénétiques du cancer du côlon: analyse bio-informatique de données publiques et validation de concept

11h40-11h50

Camille Sauter (Dijon) *PRMT2: an anti-*

inflammatory epigenetic factor involved in acute myeloid leukemia aggressiveness



12h00-12h15

Michael Deau, Directeur des

Partenariats Scientifiques et des Opérations Stratégiques Médicales.

La mission de soutien de MSD France à la recherche clinique et académique en oncologie.

12h15-14h00

Pause déjeuner et networking

18
novembre

GPCO

unicancer

18 & 19
novembre
2021
DIJON

XVIII^{ES}
JOURNÉES

DU GROUPE DE
PHARMACOLOGIE
CLINIQUE
ONCOLOGIQUE



Relever les défis
de la pharmacologie
clinique oncologique

14h00-15h00 Session commune avec le GPCO (en direct de la salle du GPCO)

14h00-14h30

Joseph Ciccolini (Marseille) *Nouvelles cibles en tumeurs solides : quels critères de choix pour établir de nouvelles cibles ?*

14h30-15h00

Yann Godet (Besançon) *CAR-T cells en tumeurs solides*

15h00-15h30

Olivier Adotévi (Besançon) *Vaccination : le point sur les essais en cours/UCPVax*

15h45-16h15

Conférence de Clôture

Patrick Hillon (Dijon) *La révolution « microbiotique » en cancérologie. De la nécessité d'une approche multidisciplinaire dans la recherche et la prise en charge des malades en oncologie.*

16h15-16h45

Remise des prix « jeunes chercheurs » meilleure communication orale et meilleur poster



Reconnue d'utilité publique



Conférence de Coordination
InterRégionale Est (CCIR Est)

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



Sessions Plénières

Radiations Ionisantes en Biologie, Thérapies combinées et Imagerie Moléculaire

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

Auteur : Jean-Pierre POUGET

IRCM, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, Université de Montpellier, Institut régional du Cancer de Montpellier, Montpellier, F-34298, France

E-mail : jean-pierre.pouget@inserm.fr

Résumé

With the development of new therapeutic radiopharmaceuticals in oncology, it is important to determine the contribution of targeted and non-targeted (bystander and systemic) effects of targeted radionuclide therapy. In the last decade, our team investigated the contribution of non-targeted cytotoxic and genotoxic effects *in vitro* and *in vivo* (WT C57BL/6J and athymic nude mice) during alpha ($^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, ^{213}Bi) and Auger (^{125}I) radioimmunotherapy (RIT).

In vitro, we showed that bystander effects contributed to 7-36% and 27-29% cell killing during alpha RIT and Auger RIT, respectively. We demonstrated that the bystander cell response was partly mediated by lipid raft-mediated activation of p38 kinase and c-JUN N-terminal kinases (JNK). We then showed that RIT efficacy was reduced *in vitro* and *in vivo* when RIT was combined with ASMase inhibitor (imipramine) or with drugs modifying cholesterol metabolism such as filipin, methyl-beta-cyclodextrin (or pravastatin). Reactive oxygen species also played a significant role in these bystander effects. Using autoradiography and voxel dosimetry, we confirmed the occurrence of bystander effects *in vivo* also, during Auger and alpha RIT. We isolated extracellular vesicles from the secretome of cells exposed to RIT and showed that they were responsible for decreased clonogenic survival decrease *in vitro* and for tumor growth delay *in vivo* after intratumoral injection. We also showed that the latter therapeutic efficacy was enhanced in immune competent mice suggesting a role of immune cells.

In conclusion, we confirmed that non-targeted effects play a central role in Auger and alpha RIT and that drugs modifying cholesterol metabolism can modify RIT efficacy.

Ladjohounlou R, Lozza C, Pichard A, Constanzo J, Karam J, Le Fur P, Deshayes E, Boudousq V, Paillas S, Le Blay M, Jarlier M, Marcatili S, Bardiès M, Bruchertseifer F, Morgenstern A, Torgue J, Navarro-Teulon I and Pouget J-P. Drugs that modify cholesterol metabolism alter the p38/JNK-mediated targeted and off-target response to alpha and Auger radioimmunotherapy Clin Cancer Res. 2019 May 6. 25(15):4775-4790.

Pouget JP, Georgakilas A, Ravanat J-L. Targeted and off-Target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: redox mechanisms and risk/benefit analysis. Antioxid Redox Signal. 2018 Nov 20;29(15):1447-1487.

Paillas S, Ladjohounlou R, Lozza C, Pichard A, Deshayes E, Jarlier M, Sevestre S, Le Blay M, Boudousq V, Sosabowski J, Chardes T, Teulon I, Mairs R, Pouget JP. Localized irradiation of cell membrane by Auger electrons is cytotoxic through oxidative stress-mediated non-targeted effects. Antioxid Redox Signal. 2016 Sep 10;25(8):467-84.

Gold Nanoparticles as a Potent Radiosensitizer : A Transdisciplinary Approach from Physics to Patient

Auteurs : S. Penninckx^{1,2}, N. Daems³, AC. Hesukin², C. Michiels², S. Lucas²

¹ Institut Jules Bordet, Radiotherapy Research Unit; 1 rue Héger-Bordet, 1000 Brussels BE

² Université de Namur, Namur Research Center for Life Sciences; 61rue de Bruxelles, 5000 Namur – BE

³ Belgian Nuclear Research Centre (SCK.CEN), Radiobiology Research Unit, Institute for Environment, Health and Safety, Mol - BE

E-mail : sebastien.penninckx@bordet.be

Résumé

Cancer is the second leading cause of mortality worldwide, responsible for an estimated 9.6 million deaths in 2018. Amongst all the treatment modalities available, it was estimated that half of all cancer patients receive radiotherapy, alone or in combination with other techniques, during their treatment. Unfortunately, modern radiotherapy is still limited by the side effects caused to healthy tissues surrounding the tumor. One of the current challenges is to maximize the differential radiation dose deposited in the tumor and in normal healthy tissues (the so-called “therapeutic ratio”). For this purpose, the development of nanomedicine has offered the possibilities to take advantage of nanoscale materials in a range of diagnosis and therapeutic applications. Therefore, the growing interest in the improvement of radiation therapies has led to the development of gold-based nanomaterials as radiosensitizer.

Although the radiosensitization effect was initially attributed to a dose enhancement mechanism, an increasing number of studies challenge this mechanistic hypothesis and evidence the importance of others contributions such as chemistry and biology. Despite extensive experimental validation, the debate regarding the mechanism(s) of gold nanoparticle radiosensitization is limiting its clinical translation.

In this presentation, we will report the development of gold nanoparticles conjugated to Cetuximab, a commercially available antibody (called “Erbix”) targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR). We will present proof-of-concept results of its use in combination with proton and X-ray irradiation on various carcinoma cells. By addressing how gold nanoparticles exert their radiosensitizing effects from a transdisciplinary perspective, we will be able to discuss the current and future challenges to go towards a successful clinical translation of this promising therapeutic approach.

Projet e-NanoRX

Auteur : Sophie PINEL

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

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

Résumé

Le projet *eNanoRX* vise à étudier l'intérêt de nanoparticules originales à base d'or et de chélates de gadolinium (Au@DTDTPA(Gd)) comme aide à l'imagerie et à la radiothérapie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales. Développées pour amplifier les micro-dépôts de dose lors de l'irradiation, ces nanoparticules se sont avérées particulièrement intéressantes pour réduire la capacité des cellules tumorales gliales à migrer. En effet, malgré l'absence de cytotoxicité directe, les nanoparticules d'or et de gadolinium ont affecté les propriétés biomécaniques intrinsèques des cellules de gliome, telles que la rigidité cellulaire, l'adhésion et les forces de traction générées, et ont réduit de manière significative la formation de protrusions nécessaires au déplacement. Par ailleurs, les cellules tumorales infiltrantes émergeant après irradiation voient leur potentiel invasif et leur potentiel souche fortement altérés par l'exposition aux Au@DTDTPA(Gd). Compte-tenu du rôle majeur que jouent ces cellules infiltrantes dans les récives tumorales et les échecs thérapeutiques, ces résultats fournissent un argument supplémentaire sur l'intérêt d'associer radiothérapie et nanoparticules d'or. Soutenu par le Cancéropôle Est et financé par les régions Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté, la réalisation de ce travail a été possible grâce **(i)** à la collaboration étroite entre 6 laboratoires qui combinent leurs domaines d'expertise et leurs savoir-faire en chimie, biologie cellulaire et animale, en imagerie et en sciences numériques et **(ii)** à l'accès privilégié aux plateformes technologiques de l'Interrégion Est.

CONTRIBUTION

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

Maxime DURAND, Alicia CHATEAU, Justine JUBREAUX, Muriel BARBERI-HEYOB, Pascal CHASTAGNER

Université de Reims-Champagne-Ardennes, UMR CNRS/URCA 7369, MEDyC, F-51100 Reims, France

Elodie LELIEVRE, Jérôme DEVY

Université Bourgogne Franche-Comté, UMR CNRS 6213-UBFC, UTINAM, F-25000 Besançon, France

Gautier LAURENT, Stéphane ROUX, Rana BAZZI

Université de Reims-Champagne-Ardennes, EA 4682, F-51100 Reims, France

Alexandre BERQUAND

Abberior Instruments GmbH, F-13008 Marseille

Frederic EGHIAIAN

Université de Strasbourg, CNRS UMR 7021 – Strasbourg, France.

Philippe RONDE, Philippe CARL

Présentation du réseau structurant: Radiations Ionisantes en Biologie, THérapies combinées et Imagerie Moléculaire (RIBIOTHIM-onco)

Auteurs : Céline MIRJOLET ^{1,2} et Gilles KARCHER³

¹ Equipe de Recherche en Radiothérapie Préclinique et Radiobiologie, Dept de Radiothérapie, CGFL, DIJON

² INSERM1231, Equipe CADIR, DIJON

³ NANCYCLOTEP-GIE, Médecine Nucléaire , CHRU Nancy

E-mails : cmirjolet@cgfl.fr; g.karcher@chru-nancy.fr

Résumé

L'utilisation de radiations ionisantes est au cœur de la prise en charge des cancers.

Dès le diagnostic de la maladie, l'imagerie nucléaire (scintigraphie, Pet-Scan, Pet-IRM, SPECT-CT) permet de pouvoir détecter les lésions mais aussi de les caractériser plus précisément grâce au développement de nouveaux traceurs. Ces images permettent également un suivi précis des patients afin de détecter précocement une évolution de leur maladie et personnaliser leur traitement.

Au moment du traitement les radiations ionisantes ont également toute leur place. La radiothérapie externe est un traitement clé dans la prise en charge de nombreux cancers et les évolutions technologiques des 10 dernières années permettent à présents de multiplier les cibles à irradier et ainsi à prendre «également en charge des indications métastatiques.

En parallèle, la radiothérapie interne vectorisée, basée sur l'utilisation d'émetteurs beta, gamma ou alpha transportés dans les tumeurs par des vecteurs moléculaires, est à l'heure actuelle en plein essor avec plusieurs indications cliniques déjà validée et un très fort potentiel pour de nouvelles applications. Cette thématique fait l'objet d'une forte activité de recherche académique et industrielle au niveau mondial.

Enfin afin de pouvoir potentialiser les effets de ces RI, deux types de traitements sont à l'heure actuelle en développement : les nanoparticules radio-sensibilisantes et les immunothérapies. Les combinaisons des différentes modalités de radiothérapies avec ces traitements sont prometteuses mais nécessitent des connaissances mécanistiques pour optimiser l'efficacité des schémas d'association.

Au niveau du Cancéropôle Est, de nombreuses équipes de chercheurs en biologie et radiobiologie, radiochimistes et radiopharmaciens, cliniciens et physiciens développent des projets basés sur l'utilisation de ces radiations ionisantes en oncologie mais aussi sur leurs effets sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Les compétences de ces équipes sont riches et complémentaires et peuvent s'appuyer sur les structures techniques lourdes du territoire (Imagerie pre-clinique, irradiateurs, cyclotrons, radiochimie,...) ainsi que sur un réseau de structures cliniques (CHU, CRLCC) permettant de garantir la faisabilité de la recherche amont ainsi que le transfert rapide en recherche clinique.

Cet axe structurant a pour ambition de faciliter les interactions entre les équipes travaillant sur ces thématiques afin d'inciter des projets collaboratifs ambitieux. La pluridisciplinarité des forces en présences au sein du territoire de notre Cancéropôle est un atout majeur pour le développement de projets innovants

The GRP94 inhibitor PUWS13 decreases M2-like macrophages in murine TNBC tumors: a pharmaco-imaging study with ^{99m}Tc-Tilmanocept SPECT

Auteurs : **Alexanne Bouchard**^{1,2}, Hugo Sikner¹, Anaïs-Rachel Garnier¹, Marie Monterrat¹, Mathieu Moreau³, Emeric Limagne⁴, Carmen Garrido^{2,5}, Evelyne Kohli^{2,6,7*}, Bertrand Collin^{1,3,6*}, Pierre-Simon Bellaye^{1,2*}

¹Centre George-François Leclerc, Service de médecine nucléaire, Plateforme d'imagerie et de radiothérapie précliniques, labellisée équipement d'excellence (Equipex) IMAPPI, Dijon, France ²UMR INSERM/uB/AGROSUP 1231, Team 3 HSP-Pathies, labellisée Ligue Nationale contre le Cancer and Laboratoire d'Excellence LipSTIC, Université de Bourgogne Franche-Comté Dijon, France ³Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, UMR CNRS/uB 6302, Université de Bourgogne Franche-Comté, labellisée équipement d'excellence (Equipex) IMAPPI, Dijon, France ⁴Centre George-François Leclerc, Plateforme de transfert en biologie cancérologique, Dijon, France ⁵Centre George-François Leclerc, labellisée équipement d'excellence (Equipex) IMAPPI, Dijon, France ⁶UFR des Sciences de Santé, Université de Bourgogne, Dijon, France ⁷CHU Dijon, France

* These authors contributed equally to this work

E-mail : abouchard@cgfl.fr

Résumé

Triple-negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancers and is not eligible for hormone and anti-HER2 therapies. Identifying therapeutic targets and associated biomarkers is a clinical challenge to improve patients' outcome and management. High infiltration of CD206+ M2-like macrophages in the tumor microenvironment (TME) indicates poor prognosis and survival in cancer. As we previously showed that membrane expression of GRP94, an endoplasmic reticulum chaperone, was associated with the anti-inflammatory profile of human PBMC-derived M2 macrophages, the aim of our study was to assess if M2-like macrophages (i) could be tracked in vivo in the TME with SPECT imaging and (ii) could be modulated by the inhibition of GRP94.

Tissues from mouse triple negative breast cancer (TNBC, 4T1 cell line) were analyzed by immunohistochemistry (IHC) to detect the presence of GRP94 and CD206 in the TME. Specific CD206 in vivo imaging on 4T1 tumor bearing mice receiving or not a specific inhibitor of GRP94 (PUWS13) was performed with ^{99m}Tc-Tilmanocept SPECT (i.v injection, 15MBq/mouse). Images were We have demonstrated in our preclinical model of TNBC that (i) CD206-expressing M2-like macrophages in the TME of TNBC can be specifically quantified using in vivo SPECT imaging with ^{99m}Tc-Tilmanocept, (ii) the inhibition of GRP94 with the chemical inhibitor PUWS13 induces a decrease in CD206-expressing M2-like macrophages in the TME. This result correlated with reduced tumor growth and collagen content as well as an increase in CD8+ cells in the TME. ^{99m}Tc-Tilmanocept SPECT imaging might represent an innovative non-invasive strategy to quantify CD206+ tumor-associated macrophages as a biomarker of tumor aggressiveness and/or anti-GRP94 therapy efficacy.

Développement d'agents imageants bimodaux (TEMP/Fluo) ciblant des biomarqueurs d'efficacité d'immunothérapies anti-tumorales

Auteurs : Malorie Privat, Robin Lescure, Aurélie Massot, Franck Denat, Christine Goze, Ewen Bodio, Catherine Paul

Laboratoire Immunologie et Immunothérapie des Cancers (LIIC), 7 Bd. Jeanne d'Arc, 21000 Dijon Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB), 9 Av. Alain Savary, 21000 Dijon

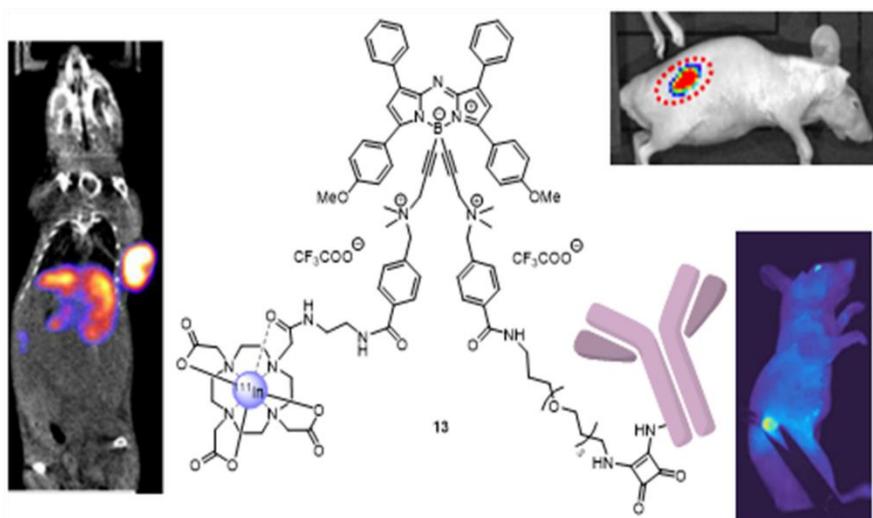
E-mail : malorie_privat@etu.u-bourgogne.fr

Résumé

La détection de biomarqueurs permettant de diagnostiquer, traiter ou prédire l'efficacité de thérapies est un enjeu majeur dans la lutte contre le cancer. La quantification de l'expression tumorale de ces biomarqueurs, tels que HER-2 et PD-L1, est couramment réalisée via une biopsie qui est une technique invasive et qui ne prend pas en compte l'hétérogénéité spatio-temporelle. Ainsi, la conjugaison d'anticorps (Ac) ciblant ces biomarqueurs à des sondes d'imagerie multimodale (SPECT et Fluorescence) représente un réel avantage.

Nous avons développé une sonde bimodale ^{111}In -aza-BODIPY, fluorescente dans le proche infra-rouge (NIR), détectable par SPECT, hydrosoluble et facilement bioconjuguable sur un Ac. Cette sonde a été conjuguée de manière site spécifique ou aléatoire sur des Acs ciblant HER-2 ou PD-L1 avant d'être testée pour ses propriétés physiques, son affinité et sa stabilité. Les études réalisées dans un modèle de tumeurs mammaires surexprimant HER-2 ou de tumeurs coliques surexprimant ou non PD-L1 murin ou humain nous ont permis de montrer que ces Acs conjugués à la sonde bimodale détectaient spécifiquement les cellules tumorales exprimant ces différents biomarqueurs et étaient visibles aussi bien en SPECT qu'en Fluorescence. L'étude comparée des Acs conjugués de manière aléatoire ou site spécifique avec la sonde bimodale a mis en évidence l'intérêt du greffage site spécifique pour conserver l'affinité de cet Ac. Enfin, nous avons également pu montrer l'intérêt d'utiliser ces agents d'imagerie pour la chirurgie assistée par fluorescence.

Ces différents travaux illustrent l'intérêt d'utiliser cette plateforme d'imagerie bimodale aussi bien dans un but diagnostique que thérapeutique, en permettant le choix des thérapies mais également son utilisation pour de la chirurgie assistée par fluorescence.



Effet de l'inhibition de la NRP1 par le MR438 dans la progression du médulloblastome

Auteurs : **Manon DOUYERE** (1), Nadia PELLEGRINI-MOISE(2), Pascal CHASTAGNER(1,3), Cédric BOURA(1)

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

(2) L2CM, UMR 7053, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy

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

E-mail : manon.douyere@univ-lorraine.fr

Résumé

Le Médulloblastome (MB) est la plus fréquente des tumeurs cérébrales pédiatriques malignes. Malgré le développement de thérapies combinées de radio-chimiothérapie, la morbidité et le risque de récurrences chez les patients restent importants. Les travaux de Snuderl et al (Cell 2013) ont mis en lumière l'implication du récepteur NRP1 dans la progression du MB. Nos précédents travaux sur un peptidomimétique ciblant spécifiquement NRP1, le MR438, ont permis de mettre en évidence le lien entre NRP1 et le statut indifférencié des cellules de MB. Cibler ce récepteur avec ce composé apparaît comme étant une thérapie intéressante notamment en association avec la radiothérapie pour freiner la progression du MB. Nous nous intéressons maintenant à comprendre l'effet de l'inhibition de ce récepteur dans un modèle orthotopique de MB.

Des cellules DAOY-Luciférase positives (DAOY-Luc) ont été xénotransplantées dans le cervelet de souris nude et l'évolution de la tumeur a été suivie par une approche d'imagerie par bioluminescence non invasive. Les souris ont été traitées un mois après l'injection cellulaire, par MR438 (10 mg/kg) et/ou radiothérapie (RT ; 2Gy). A la fin du suivi, des analyses immunohistochimiques ont été réalisées sur les cervelets des souris.

Les résultats ont montré que le MR438 en association avec RT diminue significativement la croissance tumorale et augmente la survie des animaux comparé au groupe contrôle. Les analyses immunohistochimiques réalisées une semaine après la fin du traitement ne révèlent pas de différences significatives entre les différents groupes pour l'expression de NRP1, en revanche le MR438 associé à la RT tend à diminuer la prolifération et l'expression du marqueur de cellules souches cancéreuses, CD15, comparé au groupe non-traité.

L'ensemble de ces résultats montrent que l'inhibition de NRP1 avec un composé peptidomimétique en association avec la RT diminue la progression du MB avec probablement un effet direct sur les cellules souches de MB.

Characterization of the first HSP110 inhibitors for B-cell lymphoma treatment

Auteurs : Vincent CABAUD-GIBOUIN, BOUESCO Christophe, DURAND Manon, HERMETET François, GARRIDO Carmen, JEGO Gaëtan
Lipides - Nutrition - Cancer (LNC), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1231 - Université de Bourgogne - UFR de santé - 7, boulevard Jeanne d'Arc - BP 87900 - 21079 Dijon Cedex - France

E-mail : vincent.cabaudgibouin@gmail.com

Résumé

Context

During malignant transformation, tumor cells acquire a biological dependence on stress proteins including heat shock proteins (HSPs). They control a wide range of cellular functions. HSP110, a high molecular weight HSP plays a major role in the proliferation of cancer cells. Three HSP110 inhibitors have been identified and my goal is to validate the activity, efficacy, and specificity of these compounds in Activated B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Method

I have tested the effects of the 3 inhibitors on cell growth in vitro and on the expression of the anti-apoptotic molecules BCL-2 and BCL-XL. I have studied their effects on the TLR/MyD88 and BCR/SYK pathways, both leading to the NF- κ B activation which controls lymphoma growth. Finally, to test the efficacy of HSP110 inhibitors in vivo, I have done subcutaneous xenograft of lymphoma cells in NSG mice. Two doses of inhibitors were injected every three days after detection of the tumor.

Results

I have shown that the inhibitors block the interaction of HSP110 with MyD88, leading to a decrease in cell growth and survival, confirmed by a decrease in the BCL-2 and BCL-XL expressions. The inhibitors reduce the activation of the NF- κ B pathway and actors of the BCR pathway. I have shown that HSP110 binds to the kinase SYK, which could explain the impact of the inhibitors on the BCR pathway. In NSG mice, I have observed a significant decrease in tumor development. The combination of those HSP110 inhibitors with an approved drug, Copanlisib (pan-PI3K inhibitor), totally blocked the tumor progression in NSG mice.

Discussion

These results suggest that the HSP110 inhibitors disrupt some essential cell survival mechanisms leading to lymphoma cell death. Their use in clinics, alone or in combination with Copanlisib could be an interesting therapeutic strategy. Our goal is now to prevent the disease progression using our inhibitors in a pre-clinical mouse model of lymphoma development.

Rôle des cellules NK dans la réponse immunitaire antitumorale à la combinaison thérapeutique associant anti-PD-1 et anti-VEGFR-2

Auteurs : Mannon Geindreau, Mélanie Bruchard
INSERM - UMR1231, Lipide Nutrition et Cancer, équipe CADIR Dijon

E-mail : mannon.geindreau@hotmail.fr

Résumé

Afin d'améliorer l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre le cancer, de nombreuses recherches visent à déterminer de nouvelles combinaisons thérapeutiques. Des essais cliniques associant anti-PD-1 et anti-VEGF ont montré des résultats prometteurs aboutissant à l'approbation de cette combinaison thérapeutique dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique non squameux et dans le carcinome hépatocellulaire. Cependant, les conséquences de cette association de traitements sur le système immunitaire sont encore mal connues. Dans ce contexte, notre laboratoire cherche à mettre en évidence le rôle des cellules NK dans la réponse antitumorale après une bithérapie anti-PD-1 et anti-VEGFR-2. Les NK sont des cellules de l'immunité innée qui participent à la réponse immunitaire au moyen de deux mécanismes principaux. Ces cellules sont capables d'induire une cytotoxicité directe sur les cellules tumorales principalement par la voie perforine/granzyme et participent également à la mise en place et à l'orientation de la réponse immunitaire anti-tumorale.

Afin de répondre à cette problématique, les travaux de l'équipe ont confirmé l'intérêt thérapeutique de cette bithérapie sur des modèles de cancer murin et notamment sur deux modèles colorectaux et un modèle pancréatique. Suite à cela, l'infiltrat immunitaire des tumeurs a été analysé par cytométrie en flux et a montré une infiltration des cellules NK plus importante en réponse à la bithérapie. Leur déplétion nous a permis de confirmer le rôle crucial des NK dans la réponse à cette combinaison de traitement.

L'objectif est maintenant de comprendre comment cette combinaison anti-PD-1 et anti-VEGFR-2 induit une augmentation des NK au sein de la tumeur et pourquoi ces cellules sont importantes dans la réponse aux traitements. Notamment, nous allons chercher à comprendre si les cellules NK agissent directement sur les cellules tumorales et si elles modulent l'orientation de la réponse immunitaire anti-tumorale.

SHS – Épidémiologie – Parcours de santé

Combiner les outils de l'épidémiologie et les approches des sciences humaines et sociales : quels apports pour la pratique

Auteur : Christine BINQUET

CHU Dijon, Inserm UMR1231 LNC, UB

E-mail : christine.binquet@u-bourgogne.fr

Résumé

Les connaissances produites grâce aux outils de l'épidémiologie sont utilisées au quotidien par la communauté médicale. Par exemple, une réduction de l'incidence d'un cancer objective l'efficacité de mesures préventives ; l'augmentation de la survie des patients atteints d'un cancer permet d'appréhender des progrès de prise en charge ; la démonstration de l'efficacité d'un nouveau traitement par un essai contrôlé peut conduire à la modification des pratiques...

L'apport des sciences humaines et sociales pourrait paraître anecdotique en comparaison. Cet exposé montrera, qu'en fait, les connaissances apportées par ces sciences, sont au cœur de nombreuses décisions en cancérologie. Par exemple, dans le contexte de tension budgétaire actuel, le rapport coût/utilité d'une nouvelle stratégie contribue à sa hiérarchisation dans l'arsenal thérapeutique. La compréhension par des approches psychologiques et sociologiques de la façon dont les patients et leurs proches vivent leur prise en charge, l'évolution de leur maladie ou considèrent leur état de santé à distance en parallèle de l'observation de l'évolution de leur état de santé sont autant de connaissances pouvant contribuer à mieux les accompagner.

Ainsi, combiner les approches de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales offre l'opportunité d'améliorer les pratiques, de mieux répondre aux attentes et besoins des patients et de leur proche ainsi qu'aux enjeux sociétaux actuels.

Professional and Psychological Impacts of the COVID-19 Pandemic on Oncology Residents: A National Survey

Auteurs : Marc Hilmi (1,2) , Alice Boilève(2,3) , Anabelle Ducouso(2) , Morgan Michalet(4,5) , Anthony Turpin(6) , Cindy Neuzillet(1) , **Natacha Naoun** (2,7)

1 Department of Medical Oncology, Institut Curie Saint-Cloud, Saint-Cloud, France

2 Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes d'Oncologie, Paris, France

3 Department of Medical Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

4 Société Française des Jeunes Oncologues Radiothérapeutes, Paris, France

5 Department of Radiation Oncology, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France

6 Department of Medical Oncology, Centre Hôpital-Universitaire Lille, Lille, France

7 Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, France

E-mail : natacha.naoun@gmail.com

Résumé

Context: The COVID-19 pandemic has severely affected clinical practice in oncology, leading to organizational, ethical, and medical issues. In particular, it has raised challenges in the context of competing care priorities between COVID-19 and cancer treatment. Residents on the front line face difficulties related to increasing care needs and urgent reorganization of health care systems while managing psychological stress and uncertainty. We aimed to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on oncology residents.

Methods and materials: We conducted a national survey (39 questions) in France among oncology and radiation therapy residents to determine the psychological impact and professional difficulties (eg, reassignment, training/research time, supervision, teleworking, management of patients) associated with the first peak of the COVID-19 pandemic.

Results: Overall, 222 residents (medical oncologists, 61%; radiation therapists, 39%) participated in our survey, representing approximately one third of all residents and fellows in France. One third of respondents had been reassigned to a COVID-19 ward. Training and research activity decreased for 89% and 41% of respondents, respectively. Two thirds (70%) of respondents declared that they had faced ethical issues, 35% felt worried about their own health, and 23% experienced psychological distress. According to the Hospital Anxiety and Depression Scale, 32% were anxious and 17% depressed. Consumption of tobacco, psychostimulants, and alcohol increased in 31%, 24%, and 29% of respondents, respectively.

Discussion: French oncology residents were highly affected by the first peak of the COVID-19 pandemic in terms of professional activity and psychological impact. This national survey can be used as a basis for improved management, medical reorganization, and training of residents during the ongoing COVID-19 pandemic.

Douleur et Souffrance : représentations croisées des Oncologues et des Patients, une étude qualitative

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

(1) Laboratoire Psy-DREPI (EA 7458) ; Université de Bourgogne, Dijon

(2) Equipe EPICAD Inserm UMR 1231 et CIC-EC Inserm 1432 ; Université de Bourgogne, Dijon ; CHU de Dijon

E-mail : Edith.Sales-Wuillemin@u-bourgogne.fr

Résumé

Contexte : En France, selon l'INCa (2018) le cancer a été responsable de 157 400 décès en 2018. On a ainsi dénombré 382 mille nouveaux cas, soit environ 177 000 chez les femmes et 205 000 chez les hommes. Malgré ces chiffres alarmants, les taux d'incidence sont en baisse ou stabilisés depuis 1980, quel que soit le sexe. On note une baisse chez l'homme (-1,4%) et une légère augmentation chez la femme (+0,7%).

Les traitements et protocoles de soins sont maintenant bien établis. Le taux de survie est amélioré, même s'il est très dépendant de la localisation du cancer. Cependant, selon ce rapport, 5 ans après le diagnostic, 63,5% des personnes souffrent de séquelles dues à la maladie ou aux traitements (fatigue, douleurs, activité physique limitée, anxiété, dépression...). Autrement dit, si les traitements thérapeutiques améliorent les taux de survie, la question de la prise en charge globale du patient est encore en question (Philippini, 2009).

Etude : Notre étude s'est intéressée à la place de la douleur et de la souffrance, ses liens avec les traitements thérapeutiques, dans la représentation que les médecins et les patients ont du cancer.

Méthode : 15 patients et 15 médecins oncologues ont été interrogés au moyen d'entretiens approfondis d'une durée de 60 mns. L'analyse, faite au moyen d'un logiciel d'analyse de statistique lexicale, a permis de mettre en évidence le réseau des cognitions évoquées à propos de la maladie. Cette analyse a été complétée par une étude qualitative des verbatims.

Résultats : Dans l'univers sémantique des patients, la souffrance renvoie à la dégradation du corps et à la vulnérabilité ; la douleur concrétise la maladie et son diagnostic. La souffrance n'est pas évoquée par les oncologues. La douleur est un signe d'évolution de la maladie et un indicateur de la tolérance aux traitements.

Conclusion : Au cœur de la relation thérapeutique, cette étude apporte des éléments de réflexion sur l'intercompréhension médecin-patient.

Déterminant de la pratique d'AP des patients atteints de cancer d'un point de vue des professionnels de santé en oncologie par une approche socio-écologique : une étude de cas

Auteurs : Jean-Marie Nguyen (1), Abdou Omorou (1,2,3), Christine Rotonda (1,4), Cyril Tarquinio (1,4), Sophie Gendarme (4), Charles Martin-Krumm (1,5,6), et Aurélie Van Hoye (1,2).

1 – Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Ecole de Santé Publique, EA 4360 APEMAC, 54500, Vandœuvre-lès-Nancy.

2 – INSERM, CIC-1433 Clinical Epidemiology, Nancy University Hospital, 54000, Nancy, France.

3 – National Clinical Research Platform for Quality of Life in Oncology, 25000, Besançon, France.

4 – Université de Lorraine, Centre Pierre Janet, 57000, Metz, France.

5 – Laboratoire VCR, École de Psychologues Praticiens de l'Institut Catholique de Paris – Equipe d'accueil Religion, culture et société, Paris, France.

6 – Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), 91220, Brétigny, France.

E-mail : jean-marie.nguyen@univ-lorraine.fr

Résumé

Contexte. L'activité physique (AP), considérée comme une intervention non-médicamenteuse, améliore la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer. Néanmoins, elle reste peu prescrite par les médecins. L'objectif est d'identifier les éléments suscitant l'engagement d'une AP chez les personnes atteintes de cancer du point de vue des professionnels de santé en oncologie à l'aide d'une approche socio-écologique.

Méthode. Tous les professionnels de santé des services d'oncologie, issus de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) et de deux sites du Centre Hospitalier Metz-Thionville (CHR MT) ont été sollicités et 36 entretiens semi-directifs ont été réalisés. L'analyse de données a été réalisée en mobilisant une approche socio-écologique

Résultats. Issus des services en anesthésie-réanimation, soins de support, radiothérapie, chirurgie, infirmerie et information, les réponses des professionnels de santé se classent en cinq niveaux : les facteurs intrapersonnels jouent un rôle dans l'engagement individuel du patient (bénéfices de l'AP, facteurs motivationnels de la pratique, type du patient), les facteurs interpersonnels impliquent la relation médecin-patient (consultation, connaissances en AP), les facteurs organisationnels figurent les ressources (mesures et outils d'AP, relation avec les collègues), les facteurs communautaires définissent le soutien en AP pour les établissements de soins, les facteurs politiques déterminent les contributions financières et politiques pour les établissements (décret 2016, prescription de l'AP). De plus, les deux établissements diffèrent au niveau organisationnel : les personnels de l'ICL orientent les patients vers les services et personnels référents en APA, contrairement au CHR MT, où aucune structure référente en APA n'existe.

Discussion. Les résultats fournissent une compréhension systémique des déterminants qui permettent aux patients et aux professionnels de santé d'améliorer l'adhésion à un mode de vie actif.

La chimiothérapie augmente le stress oxydatif et altère l'homéostasie mitochondriale des muscles squelettiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Auteurs : **Joris Mallard** (1,2,3), Hucteau Elyse (1,2,3), Charles Anne-Laure (2), Baeza Claire (1), Pelissie Mathilde (1), Bender Laura (1), Trenz Philippe (1), Pflumio Carpmé (1), Kalish-Weindling Michal (1), Gény Bernard (2,3), Schott Roland (1), Favret Fabrice (2,3), Pivot Xavier (1), Hureau Thomas J (2,3), Pagano Allan F (2,3)

1. Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, France

2. UR 3072, "Mitochondrie, Stress oxydant, Protection musculaire", Faculté de médecine, maïeutique et sciences de la santé, Université de Strasbourg

3. Centre Européen d'Enseignement de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice, Faculté des Sciences du Sport, Université de Strasbourg

E-mail : j.mallard@icans.eu

Résumé

Contexte

Les chimiothérapies du cancer du sein s'accompagnent d'un déconditionnement musculaire affectant la tolérance à l'exercice, la qualité de vie et l'efficacité des traitements. Pourtant, les mécanismes cellulaires restent peu étudiés rendant difficile la prévention. L'objectif de cette étude était d'étudier les mécanismes des altérations mitochondriales induites par la chimiothérapie du cancer du sein.

Méthode

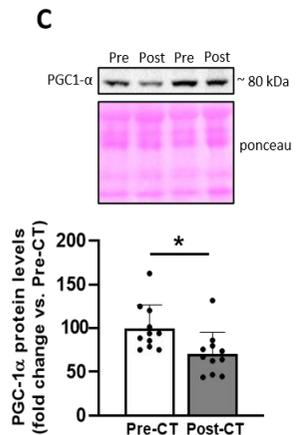
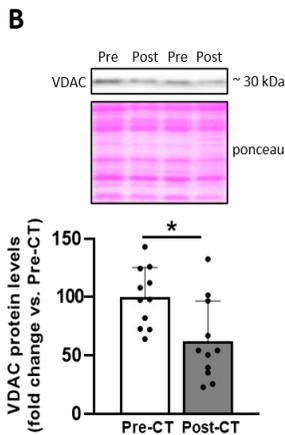
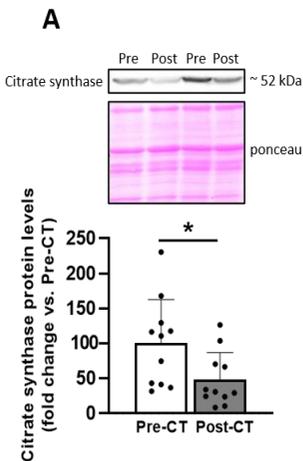
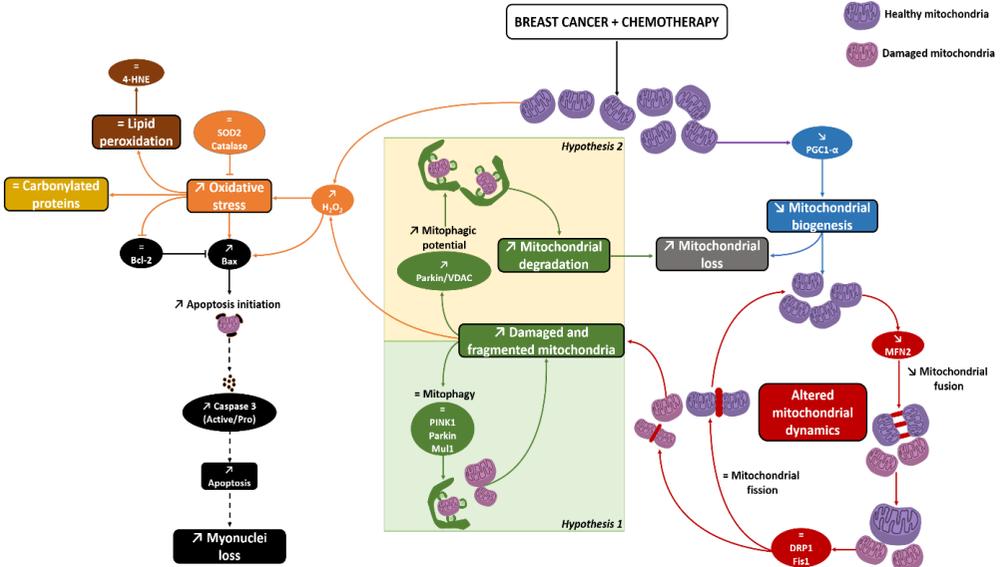
Treize patientes diagnostiquées d'un cancer du sein ont été incluses et traitées par chimiothérapie (anthracycline et taxane). Des biopsies du muscle vaste latéral ont été réalisées avant et après le cycle de chimiothérapie. L'activité mitochondriale et la production de stress oxydant (H₂O₂) ont été étudiés ainsi que des quantifications protéiques de marqueurs clés permettant d'investiguer les mécanismes cellulaires.

Résultats

Une diminution de la quantité de mitochondries a été retrouvée, reflétée par une diminution de la citrate synthase (~52% ; p<0,05) et de VDAC (~38% ; p<0,05). La quantité de PGC-1 α , marqueur clé de la biogénèse mitochondriale, était aussi abaissée (-29,5% ; p<0,05). Une augmentation d'H₂O₂ (~22% ; p<0,05) a été mesurée sans changements des défenses antioxydantes et de la respiration mitochondriale. Notre étude démontre également une dynamique mitochondriale altérée, notamment via une réduction de la fusion mitochondriale (MFN2 ; ~33% ; p<0,05). La mitophagie n'a pas été modifiée mais le potentiel mitophagique a augmenté (ratio Parkin/VDAC ; ~176% ; p<0,05). Enfin, la perturbation de l'homéostasie mitochondriale a conduit à une augmentation de l'apoptose, reflétée par Bax, initiateur du processus apoptotique (~ 72% ; p<0,05).

Discussion

Notre étude est la première étude à prouver, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, des atteintes mitochondriales majeures, perturbant grandement le parcours de soin. L'exercice en endurance, couplé à une supplémentation en antioxydants, pourraient potentiellement prévenir ces altérations.



Point étape Base Pancréas-CGE

Cohorte prospective de patients portant un adénocarcinome du pancréas résecable ou potentiellement résecable: cohorte « Pancréas-CGE »

Auteur : Florence SCHAFFNER

Cancéro-pôle Est

E-mail : florence.schaffner@canceropole-est.org

Résumé

Les cancers digestifs ont une forte prévalence dans l'inter-région couverte par le Cancéro-pôle (Grand Est et Bourgogne, Franche-Comté), et parmi ces cancers, les cancers du pancréas ont une incidence qui augmente (+5% sur la période 2005-2012, données du registre des cancers digestifs bourguignons). Ces observations associées à un taux de survie faible en particulier pour les formes avancées ou métastatiques sont des arguments de poids en faveur d'efforts de recherche spécifique dirigés vers ce cancer afin de faire un diagnostic précoce. Le Cancéro-pôle a donc lancé une concertation sur son territoire pour faire remonter les besoins spécifiques sur cette maladie et ainsi élaborer un programme de recherche compétitif sur le cancer du pancréas. Ce projet est une cohorte de patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas résecables ou potentiellement résecables. Débuté en 2016, la cohorte compte plus de 200 patients inclus dans les 9 centres recruteurs. La base de données et les prélèvements sont centralisés sur plusieurs centres. Le travail fourni pour ce projet permettra la mise en place de projets de recherche ambitieux qui mettront en avant les compétences et expertises de l'inter-région.

Marqueurs et détections précoces

Dissection des étapes de la carcinogenèse bronchique précoce : rôle du microenvironnement

Auteur : Céline MASCAUX

Université de Strasbourg, INSERMU1113 (IRFAC)

E-mail : celine.mascaux@chru-strasbourg.fr

Résumé

La compréhension des mécanismes de la carcinogenèse qui transforment l'épithélium bronchique et son micro-environnement en cancer pulmonaire invasif permettrait d'intervenir plus précocement pour l'intercepter. Nous avons donc étudié la séquence des changements moléculaires et cellulaires qui se produisent aux différentes étapes de la formation du cancer bronchique et de la réponse immune qui y est associée. Nous avons montré que la stimulation, rapidement suivie de l'inhibition, du système immunitaire intervient très précocement dans la carcinogenèse bronchique. Ces éléments indiquent que la réponse immune pourrait être la clé pour évaluer le risque de progression de ces lésions et développer des approches de prévention et d'interception du cancer bronchique.

Mascaux et al, Nature, 2019

Comment améliorer les performances du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses induites par les HPV ?

Auteurs : Christine CLAVEL¹ et Jean-Luc PRETET²

1/ Université Champagne Ardenne, CHU de Reims, Reims, France

2/ Université Bourgogne Franche-Comté, CNR Papillomavirus, CHU de Besançon, Besançon France

E-mail : cclavel@chu-reims.fr; jean_luc.pretet@univ-fcomte.fr

Résumé

Les Papillomavirus humains sont responsables de nombreux cancers à différentes localisations muqueuses, notamment du col de l'utérus et de l'anus. L'histoire naturelle de ces cancers est partiellement comprise et il est montré qu'ils sont précédés de lésions précancéreuses que l'on peut dépister et traiter de façon efficace.

Concernant le cancer du col de l'utérus, les modalités de son dépistage ont récemment évolué pour remplacer l'analyse cytologique du frottis cervico-utérin par la détection des HPV en première intention. Ce choix repose notamment sur l'excellente sensibilité clinique du test HPV. Ainsi, les femmes de plus de 30 ans HPV négative ne se feront dépister que 5 ans plus tard. Les femmes HPV positives bénéficieront d'une cytologie réflexe à la recherche d'anomalies cytologiques. Un enjeu aujourd'hui est de proposer des tests moléculaires de triage des femmes HPV positives. L'identification du génotype d'HPV, la charge virale ou encore la mise en évidence de modifications épigénétiques de l'ADN viral ou cellulaire sont des options en cours d'investigation. Au CHU de Besançon, nous avons suivi plus de 2000 femmes infectées par un HPV pendant 8 ans. L'analyse des facteurs de risque d'apparition d'une lésion précancéreuse de type CIN2/3 a montré que l'infection par un HPV16 mais pas par un HPV 18 était pronostique. Par ailleurs, une charge virale HPV16 supérieur à 1 copie d'HPV16 par cellule conférerait un risque de développer un précancer 2,7 fois plus important qu'une charge virale plus faible.

Le cancer du canal anal est rare en population générale et son incidence augmente chez les femmes de façon inexplicée. Une zone de transformation susceptible aux infections à HPV est, comme au niveau du col de l'utérus, retrouvée au niveau anal. Les lésions néoplasiques intra-épithéliales anales de haut grade (AIN 2/3) sont considérées comme les précurseurs des cancers épidermoïdes anaux. Il est suggéré que la progression d'un pré-cancer anal en cancer du canal anal est moindre que celle d'un pré-cancer cervical en cancer du col utérin. La comparaison de lésions histologiques d'AIN2/3 et de CIN2/3 progressant ou non vers un cancer du canal anal ou un cancer du col de l'utérus, reste à établir clairement.

L'étiologie commune avec le cancer du col utérin permet de proposer des stratégies pertinentes similaires de dépistage mais il existe toutefois des différences au niveau des populations à risque, de l'histoire naturelle de la maladie et des procédures cliniques et thérapeutiques. L'incidence du cancer du canal anal est trop faible pour un dépistage en population générale systématique. En revanche, il existe des groupes à risque présentant une plus forte incidence, comme le groupe des hommes homosexuels HIV positif. En attendant une couverture vaccinale optimisée, des recommandations pour le dépistage du cancer anal ne sont toujours pas clairement établies (dépistage tardif de ces tumeurs et à un stade avancé). Une réflexion au niveau du CGE sur une mise en place d'un dépistage et surveillance de groupes à risque au niveau anal pourrait être menée. L'étude de marqueurs variés de méthylation de gènes viraux ou humains reste pertinente, mais les données longitudinales manquent.

Consortium pour l'étude des stades précancéreux dans le Grand Est

Auteurs : Céline MASCAUX et Daniel METZGER

C Mascaux Céline, INSERM UMR-S1113 – IRFAC

D. Metzger, IGBMC – INSERM U 1258, CNRS UMR 7104, Université de Strasbourg

E-mail : celine.mascaux@chru-strasbourg.fr; metzger@igbmc.fr

Résumé

Les mécanismes de la progression/régression des lésions précancéreuses restent peu connus. Comprendre les stades les plus précoces de la carcinogenèse, avant l'invasion, et identifier les mécanismes et les facteurs de risque de progression, permettront de développer des outils afin de détecter au plus tôt les lésions pré-néoplasiques et de prévenir leur évolution péjorative. La recherche sur les stades pré-néoplasiques devrait avoir des implications cliniques directes pour le traitement des premiers stades du cancer. En effet, ces recherches devraient permettre l'identification de biomarqueurs qui non seulement distingueront les différents stades de progression des lésions pré-néoplasiques, mais fourniront également des indicateurs pronostiques du risque de progression. Les résultats de cette recherche pourraient donc modifier considérablement le traitement des lésions au stade précancéreux et des lésions cancéreuses précoces, mais aussi les modalités de surveillance des patients à risque. De plus, les recherches sur les lésions précancéreuses pourraient identifier les cibles permettant d'intercepter ces lésions avant leur progression vers le cancer, et de les tester ensuite dans un essai clinique dédié aux patients à haut risque.

Au sein de la région du Grand Est, plusieurs équipes travaillent spécifiquement sur les lésions pré-néoplasiques et s'associent sous l'impulsion du cancérpôle dans un consortium. L'objectif de la création de ce consortium est, dans un premier temps, d'identifier les équipes et les expertises présentes et, dans un deuxième temps, sur base de leurs intérêts communs et de leurs complémentarités, de développer des projets collaboratifs innovants. Après quelques mois, 6 équipes participent à consortium et d'autres ont été identifiées pour les rejoindre.

Le premier projet proposé par le consortium vise à conjuguer la force de ces équipes et la richesse de leurs cohortes respectives avec le développement de techniques innovatrices. L'objectif de ce projet est de tester la faisabilité l'analyse transcriptomique et spatiale de cellules uniques sur diverses lésions précancéreuses. Les résultats nous permettront de vérifier la faisabilité de cette technologie sur ces petits prélèvements et donc de quantifier par zone d'intérêt spécifique la distribution des acteurs de la carcinogenèse dans des lésions pré-néoplasiques.

Caractérisation de l'hétérogénéité et de l'évolution des lésions précancéreuses prostatiques.

Auteurs : **Gilles Laverny** (1), Mohamed Abu El Maaty (1), Beatriz German (1), Julie Terzic (1), Celine Keime (1), Regis Lutzinger (1), Véronique Lindner (2), Daniel Metzger (1).

(1) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France.

(2) Département de Pathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg, France

E-mail : laverny@igbmc.fr

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est la 2ème cause de mortalité masculine par cancer. Il est globalement de bon pronostic, mais sa fréquence et mortalité font de la recherche de nouvelles thérapies un enjeu majeur de santé publique.

Dès 50 ans, 40% des hommes présentent des néoplasies prostatiques intra-épithéliales (PIN) suite à la prolifération anormale des cellules luminales prostatiques. Bien que la plupart reste asymptomatique, certaines PINs peuvent évoluer en adénocarcinomes localement invasifs. La progression des tumeurs est progressive, puisque les PINs se développent souvent plusieurs décennies avant les tumeurs.

PTEN (phosphatase and tensin homolog) est le gène encodant un suppresseur de tumeur le plus souvent muté ou délété dans le CaP. Au sein du laboratoire, nous avons montré qu'en invalidant Pten sélectivement dans les cellules luminales de prostate de souris à l'âge adulte (souris *Pten^{pe/-}*), ces dernières développent des PINs en 3 mois, puis les cellules épithéliales rentrent en sénescence. Cependant, certaines PINs évoluent en adénocarcinomes entre 12 et 15 mois. Ces tumeurs prostatiques ont donc une cinétique et une histologie similaires à celles observées chez l'homme.

Des analyses transcriptomiques de cellule unique de prostate des souris *PTEN^{pe/-}* réalisées à différents stades de la progression tumorale ont mis en évidence une grande hétérogénéité et plasticité cellulaire, ainsi qu'une évolution dynamique des cellules immunitaires et stromales. Nous avons également identifié de nouveaux facteurs impliqués dans la progression et la plasticité des cellules luminales qui favorisent la formation d'adénocarcinomes. En utilisant des outils pharmacologiques, nous avons montré que ces cellules sont une cible prometteuse pour ralentir la progression des lésions. Enfin, l'identification de gènes sélectivement exprimés dans les lésions avancées devrait faciliter le développement de nouveaux biomarqueurs de la progression du CaP chez l'homme.

Caractérisation moléculaire de lésions précancéreuses de la peau : les kératoses actiniques

Auteurs : Hélène Dubois-Pot-Schneider 1, Grégoire Khairallah^{1,2}, Cyril Brzenczek¹, François Plénat¹, Frédéric Marchal^{1,3} et Marine Amouroux¹

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

2 Service de chirurgie plastique, esthétique et reconstructive, Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville, 57530 Ars-Laquenexy, France

3 Département de chirurgie, Institut de Cancérologie de Lorraine, 54519 Vandœuvre-lès-Nancy, France

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

Résumé

Une kératose actinique (KA), causée le plus souvent par une exposition chronique au rayonnement ultraviolet (solaire ou artificiel), est considérée comme une lésion « pré-cancéreuse » pouvant évoluer en carcinome épidermoïde (CE) cutané, ou disparaître spontanément. A l'heure actuelle, le praticien chargé de réséquer ces lésions ne dispose d'aucune méthode pour discriminer ces deux classes cliniques de KA. C'est dans ce contexte que le dispositif médical « SpectroLive » a été développé pour aider à l'orientation diagnostique pré-opératoire de ces lésions par « biopsie optique » non-invasive. Pour valider ce dispositif, les spectres acquis sur les sites cutanés d'intérêt chirurgical doivent être adossés à une classification de référence. Or, à l'heure actuelle, l'expertise anatomopathologique réalisée en routine clinique ne permet pas de discriminer les deux classes cliniques de KA. Afin d'objectiver ces deux

classes de KA, nous avons réalisé une étude transcriptomique sur des échantillons cutanés prélevés sur des patients inclus dans un essai clinique réalisé au CHR Metz-Thionville. Nos résultats montrent que les KA ne peuvent plus être considérées comme une classe histologique unique mais qu'elles présentent deux profils moléculaires : l'un caractéristique de la peau saine, et l'autre caractéristique de celui des CE. Plusieurs gènes différenciellement exprimés entre ces deux classes de KA codent pour des enzymes du métabolisme utilisant des cofacteurs d'oxydo-réduction (NAD⁺ ou FAD). Or le dispositif optique SpectroLive est sensible à ces cofacteurs, appelés pour les spécialistes d'optique tissulaire « fluorophores endogènes ». Les signatures moléculaires des deux classes de KA que nous avons définies seront prochainement corrélées aux spectres optiques pour savoir si ces deux classes de KA pourraient également être discriminées par biopsie optique, outil qui pourrait à terme être mis à disposition du médecin pour optimiser la prise en charge diagnostique des KA.

Modulation du clivage de la cadhérine N, un marqueur de la Transition Epithélio-Mésenchymateuse, par la tétraspanine 15 (TSPAN15) dans le cancer de la vessie

Auteurs : **Alexandre BARBAUD** 1, Dr. Isabelle LASCOMBE 1, Sergen ARSLAN 1, Pr. Jean-Luc PRÉTET 1, Dr. Sylvie FAUCONNET 1,2

1 Université Bourgogne Franche-Comté
EA3181, LabEx LipSTIC
ANR-11-LABX-0021, 25030 Besançon, France

Dr. Sylvie FAUCONNET
2 Service Urologie et Andrologie, CHRU Besançon
25030 Besançon, France

E-mail : alexandre.barbaud@edu.univ-fcomte.fr

Résumé

Le développement de métastases, principale cause d'échec thérapeutique des patients atteints de cancer, résulte de la progression tumorale initiée par la Transition Epithélio-Mésenchymateuse (TEM). Un des marqueurs de la TEM, la cadhérine N, confère aux cellules tumorales des capacités invasives. Une part de son activité tumorale est due à son fragment extracellulaire (NTF) émis lors du clivage de sa partie N-terminale par la métalloprotéase ADAM10. Une stratégie anti-tumorale consisterait à inhiber l'activité d'ADAM10, or cela paraît complexe car cette enzyme est indispensable au bon fonctionnement de certaines cellules. Récemment, il a été montré l'implication des tétraspanines C8 (TspanC8), protéines transmembranaires, dans le clivage sélectif d'un substrat donné par ADAM10. Ainsi, la TSPAN15 favorise le clivage de la cadhérine N par ADAM10 donc l'utilisation d'une molécule qui bloquerait la TSPAN15 serait pertinente pour empêcher la libération du fragment NTF. Dans notre laboratoire, il a été montré qu'un agoniste du récepteur nucléaire PPAR β/δ (GW501516) avait des effets apoptotiques sur des cellules dérivées de cancer de la vessie (T24). Dans ces cellules, nous avons montré par western blotting que le GW501516 diminuait le taux de NTF retrouvé dans le milieu cellulaire. En inhibant le taux d'ADAM10 par des siRNA ou son activité par des inhibiteurs chimiques, nous avons confirmé que c'était bien ADAM10 qui clivait la cadhérine N pour produire le NTF. Cependant, par RT-qPCR et western blotting, nous avons montré que le GW501516 ne régulait pas ADAM10 mais diminuait le taux de la TSPAN15. Par ailleurs, en inhibant par siRNA la synthèse de la TSPAN15, nous avons montré que cette protéine était indispensable au clivage de la cadhérine N. Ces résultats sont encourageants car le GW501516 ciblerait la TSPAN15 plutôt que ADAM10 pour bloquer la libération du fragment NTF de la cadhérine N, donc ses effets pro-tumoraux.

Résolution nanométrique, caractérisation moléculaire et impact des exosomes issus de cellules infectées par le PapillomaVirus humain de type 16

Auteurs : Sergen ARSLAN 1, Dr. Sylvie FAUCONNET 1, 2, Alexandre BARBAUD 1, Pr. Jean-Luc PRÉTET 1, Dr. Céline ELIE-CAILLE 3; Dr. Isabelle LASCOMBE 1

1 Université Bourgogne Franche-Comté
EA3181, LabEx LipSTIC
ANR-11-LABX-0021, 25030 Besançon, France
Dr. Sylvie FAUCONNET

2 Service Urologie et Andrologie, CHRU Besançon
25030 Besançon, France
Dr. Céline ELIE-CAILLE

3 Institut FEMTO ST, Université Bourgogne Franche-Comté, CNRS, ENSMM, UTBM, 25000 Besançon, France

E-mail : arslan.sergen.sa@gmail.com

Résumé

Les exosomes sécrétés par les cellules cancéreuses sont des vésicules extracellulaires d'origine endosomale impliquées dans la progression tumorale via le transport de molécules bioactives (acides nucléiques, protéines, lipides) qu'ils transfèrent dans les cellules cibles induisant une modification de leur comportement. Notre étude porte sur les exosomes issus de lignées de cancer du col de l'utérus. Ce cancer est dû à une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque oncogène dont l'intégration du génome dans celui de la cellule hôte provoque l'expression continue et dérégulée des oncoprotéines virales E6/E7. Par ultracentrifugation différentielle, nous avons isolé des vésicules extracellulaires à partir du surnageant de cellules Ca Ski abritant un HPV16. L'analyse par Tunable Resistive Pulse Sensing de la fraction isolée a montré qu'elle était enrichie en particules dont la taille (60-180 nm) correspondait à celle des exosomes. La mise en évidence par western blotting des marqueurs exosomaux CD9, CD81 et CD63 a prouvé que la fraction isolée était enrichie en exosomes. De manière intéressante, des transcrits viraux des oncogènes e6/e7 ont été détectés par RT-qPCR dans la fraction exosomale. En revanche, ni les oncoprotéines virales E6/E7, ni l'ADN viral n'ont été décelés. Par ailleurs, l'internalisation d'exosomes Ca Ski fluorescents par des cellules cibles dépourvues d'HPV, a été visualisée par microscopie confocale. Les transcrits e6/e7 d'HPV16 ont été détectés dans les cellules réceptrices et une augmentation du nombre de ces cellules a été observée. Il est maintenant essentiel de démontrer si ce transfert de transcrits viraux d'HPV est à l'origine de l'effet biologique observé, de comprendre son implication dans la progression tumorale et de déterminer si les exosomes de cellules infectées par HPV16 peuvent être des biomarqueurs prédictifs de l'évolution des lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Conférence de clôture (1)

Les polyphénols de la vigne et du vin: une source de molécules adjuvantes en chimiothérapie?

Auteur : Dominique DELMAS^{1,2,3}

¹Université de Bourgogne Franche-Comté,

²INSERM Research Center U1231

³Centre anticancéreux Georges François Leclerc, F-21000 Dijon, France.

E-mail : dominique.delmas@u-bourgogne.fr

Résumé

De nombreuses études épidémiologiques montrent que certains nutriments peuvent protéger contre diverses maladies telles que les maladies vasculaires, les cancers, les pathologies inflammatoires et neurodégénératives. Ces phytomolécules ont des cibles cellulaires similaires à celles de nombreux médicaments et plus de 1 600 brevets sont actuellement déposés concernant les flavonoïdes et 3 000 brevets concernant les polyphénols. Ces polyphénols peuvent être produits par les plantes suite à des stress de nature biotique et/ou abiotique. Ainsi la vigne n'est pas exempte de ces stress et en conséquence produit de nombreux polyphénols jouant alors un rôle de phytoalexines. Au cours des procédures de vinification et de macération, ces polyphénols passent dans le milieu hydro-alcoolique se retrouvant alors dans le vin. Au cours de cette conférence, sera abordé l'importance de la composition qualitative et quantitative des polyphénols pouvant être à l'origine de résultats discordants dans la littérature scientifique. A partir d'exemples issus d'extrait de sarments de vigne, d'extraits de vins rouges ou de composés synthétiques isolés, il sera discuté les effets potentiellement synergique, additif ou antagoniste que peuvent exercer les polyphénols. Une attention sera portée particulièrement à l'action d'un des polyphénols les plus emblématique, le resvératrol et à sa capacité à agir comme un adjuvant thérapeutique.

Immunothérapie et recherches associées

Immunodynamics of explanted human tumors for immunology

Auteur : Agathe DUBUISSON

Institut de Cancérologie Gustave Roussy | IGR · Department of Immunotherapy
MSc Biopharmaceuticals and Immunotherapy

E-mail : dubuisson.agathe91@gmail.com

Résumé

Decision making in immuno-oncology is pivotal to adapt therapy to the tumor microenvironment (TME) of the patient among the numerous options of monoclonal antibodies or small molecules. Predicting the best combinatorial regimen remains an unmet medical need. We developed a multiplex functional and dynamic immuno-assay based on the capacity of the TME to respond to *ex vivo* stimulation with immunomodulators in more than 40 human primary tumors. This "*in vitro*" (*in situ/in vitro*) assay has the potential to predict unresponsiveness to anti-PD-1 mAbs, and to detect the most appropriate and personalized combinatorial regimen. Prospective clinical trials are awaited to validate this *in vitro* assay.

Identification des fonctions non-canoniques de NLRP3 dans les lymphocytes Th17 - Intérêts thérapeutiques pour promouvoir la réponse immunitaire anti-tumorale I

Auteurs : Théo Accogli, Christophe Hibos, Sabrina Macedo, Joséphine Melin, Etienne Humblin, Fanny Chalmin, Romain Mary, Antoine Bernard, Mélanie Bruchard, Corentin Richard, Laura Clerc, Sandy Chevrier, Romain Boidot, François Ghiringhelli, Frédérique Végran

LNC Inserm U1231, équipe CADIR
UFR sciences de santé, 7 bd Jeanne d'Arc, 21000 Dijon CGFL, 1 Rue du Professeur Marion, 21000 Dijon

E-mail : theo.accogli@inserm.fr

Résumé

Depuis plusieurs décennies les cancers sont devenus un enjeu majeur de santé publique et occupent aujourd'hui la première place des causes de mortalité prématurée en France. L'une des caractéristiques des cellules cancéreuses est leur capacité à échapper au système immunitaire, notamment par la mise en place d'un environnement immunosuppresseur dans la tumeur. NLRP3 est une protéine étudiée principalement dans le contexte de l'inflammasome qu'elle forme afin de promouvoir l'inflammation principalement via la sécrétion d'IL-1 β . Mais elle possède également des fonctions de facteur de transcription dans les lymphocytes T CD4+. Plus particulièrement dans les Th2, dont la fonction nécessite l'activité transcriptionnelle d'NLRP3, en coopération avec IRF4 qui forment ensemble un complexe capable d'augmenter l'expression de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 dans ces cellules.

Ce travail porte sur les lymphocytes Th17, une population de lymphocytes T auxiliaires dont il existe plusieurs sous-types aux fonctions différentes. Parmi ces sous-types, deux s'opposent dans le contexte du cancer, les Th17 inflammatoires (Th17i) qui ont des propriétés anti-tumorales et les Th17 régulateurs (Th17r) qui ont des propriétés pro-tumorales.

Le travail réalisé durant cette thèse a permis de mettre en évidence que la protéine NLRP3 participe à la balance entre Th17i et Th17r. En effet la déficience en NLRP3 limite l'apparition d'un profil Th17r au profit d'un phénotype plus proche des Th17i avec une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires caractéristiques des Th17i telles que l'IFN γ , le GM-CSF ou l'IL-21. Cela confère à ces Th17r une activité activatrice des CD8+ qui sécrètent des quantités plus importantes d'IFN γ et de Granzyme B. Bien que l'interaction NLRP3/IRF4 existe dans le noyau des Th17r, c'est une autre fonction de NLRP3 qui module l'expression des gènes responsables de cette modification phénotypique. En effet, NLRP3 participe à la répression de gènes clés du programme transcriptionnel des Th17i, notamment en favorisant la phosphorylation de SMAD3.

Ces éléments se traduisent par une activité anti-tumorale des cellules permettant de ralentir in vivo le développement tumoral. Ainsi, les infiltrats immunitaires observés dans les souris CD4crexNLRP3flox porteuses de tumeurs B16F10 et LLC1 en modèles sous-cutanées comme après un transfert adoptif de Th17rOT-II NLRP3-/- chez des souris porteuses de tumeurs B16F10OVA sont caractérisés par un infiltrat plus important en lymphocytes T CD8 dont les capacités cytotoxiques sont accrues et une diminution de l'infiltrat en Treg, entraînant une diminution de l'immunosuppression au sein de la tumeur.

Ce travail a donc permis d'identifier NLRP3 comme un facteur clé de la polarisation Th17r, et a mis en lumière son rôle dans l'acquisition des fonctions immunosuppressives de cette sous-population de Th17.

Utilisation de sang placentaire pour la production d'un CAR123 dans la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes

Auteurs : Blandine Caël, Elodie Bôle-Richard, Francine Garnache-Ottou

TIM-C, UMR1098 Right, EFS BFC, Université de Franche Comté, Besançon

E-mail : blandine.cael@yahoo.com

Résumé

Contexte : Le pronostic péjoratif de la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes (LpDC) a conduit au développement de biothérapies et notamment de CAR (Chimeric Antigen Receptor) dirigés contre le CD123 (protéine surexprimée sur 100% des blastes de LpDC). Leur persistance in vivo, élément clé de l'efficacité à long terme, dépend entre autres de la source des LT utilisés ou de leur phénotype. Notre équipe a précédemment développé un CAR123 de 3ème génération à partir de LT de sujet sain adulte (SA). En utilisant les propriétés du sang placentaire (SP), nous avons cherché à obtenir des CAR123 efficaces et persistants.

Méthode : Des CAR issus de SP (banque de SP de l'EFS-BFC) ont été générés par transduction lentivirale (n=8). L'efficacité de transduction, le phénotype mémoire (CD45RA, CD45RO, CCR7, CD95) ainsi que la fonctionnalité in vitro face aux cellules cibles CAL-1 CD123+ et in vivo (modèles murins NSG) ont été évalués.

Résultats : Les LT du SP se transduisent de façon similaire aux LT de SA (52,5% vs 73,5% p=0,06), conservant un phénotype peu différencié avec une majorité de TSCM-TCM (68,1% CD4 et 49,2% CD8). Les LT du SA sont plus différenciés (31,8% CD4 et 32,8% CD8). Indépendamment de leur source, les CAR sont cytotoxiques face à leur cible (94,3% pour le SP vs 93,8% le SA). In vivo, les CAR du SP permettent un contrôle de la leucémie (OS : 120 jours pour les souris traitées par CAR123 vs 44 jours pour les souris contrôles p=0,0062). Le phénotype peu différencié des LT avant injection entraîne une persistance de ceux-ci in vivo (28,5% de CD4 TSCM-TCM 83 jours post injection du CAR).

Discussion : Ce travail a permis de générer des CAR123 à partir de SP présentant un phénotype peu différencié et conservant des fonctions cytotoxiques in vitro et in vivo ainsi qu'une persistance importante in vivo. Le SP est une source intéressante pour la production de CAR et notamment de CAR allogéniques à partir des SP disponibles en grande quantité dans les banques de SP.

Study of the immunogenic effect of a protein kinase inhibitor in colon cancer immunotherapy

Auteurs : **Silvia Ghione** (1,2), Nesrine Mabrouk (1,2), Cindy Racœur (1,2), Catherine Paul (1,2), Jingxuan Shan (3) , Lotfi Chouchane (3) , Elise Ballot (4) , Caroline Truntzer (4) , Stéphanie Plenchette (1,2), Ali Bettaieb (1,2)

1) Laboratoire d'Immunologie et Immunothérapie des Cancers (LIIC), EA7269, Univ. Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

(2) LIIC, EPHE, PSL Research University, Paris, France

(3) Genetic Intelligence Laboratory, Weill Cornell Medicine-Qatar, Qatar Foundation, Doha, Qatar

(4) Plateforme de Transfert en Biologie Cancérologique, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

E-mail : silvi.ghio50@gmail.com

Résumé

The immune component of the tumor microenvironment is a key determinant for therapeutic response to anticancer treatments. Although immunotherapy has allowed major advances in oncology in the past years, in particular with the development of the immune checkpoint inhibitors, the clinical benefits are still limited. Our scientific approach is based on the search for an innovative immunotherapy with a final goal that aims to induce an effective immune response. We are interested in the properties of a kinase inhibitor, H89. We carried out in vivo experiments based on syngeneic mouse models of colon cancer in Balb/c mice and we demonstrated an inhibitory effect of H89 on tumor development and growth over time showing that the antitumor effect of H89 is T cells-dependent. We also analysed the immune landscape in the tumor microenvironment in vivo after H89 treatment, and we observed an increase in cells with antitumor properties : CD4+ Th1 cells and CD8+ cytotoxic T cells.

Mechanistically, we showed that H89 can promote CD4+ T cells differentiation in Th1 ex-vivo, and also CD8+ T cells activation. We further study the mode of action of H89 and we performed RNAseq analysis on mice colon tumors under H89 treatment and we observed an overexpression of antitumor immune response-involved genes. We found that H89 was able to decrease the phosphatase PP2A activity and to increase Akt phosphorylation, two processes involved in TCR regulation and activation, in CD4+ T cells and MOLT-4 cells (CD8+-like T cell line). Our results showed that the antitumor effect of H89 depends on T cells, showing its potential use in cancer immunotherapy.

Interplay between dendritic cells and tumor-specific T cell responses in peripheral blood of lung cancer patients

Auteurs : Caroline Laheurte, Evan Seffar, Eléonore Gravelin, Adeline Renaudin, Laura Boullerot, Marine Malfroy¹, Amélie Marguier, Benoit Lecoester, Olivier Adotevi :

INSERM UMR1098-Right, EFS BFC, Université Bourgogne Franche-Comté, 25000 Besançon

Béatrice Gaugler : INSERM UMR938, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), 75012, Paris.

E-mail : caroline.laheurte@efs.sante.fr

Résumé

BACKGROUND: Dendritic cells (DCs) play a critical role in the tumor microenvironment by priming the antitumor T cells immunity. However, the functions of circulating DCs in cancer patients have been poorly explored. Here, we analyzed conventional DC-type1 (cDC1) and plasmacitoïd DC (pDC) in peripheral blood of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients and evaluated their interaction with spontaneous tumor-specific T cell responses.

METHODS: cDC1 (Lin-HLA-DR+CD11c+BDCA3high) and pDC (Lin-HLA-DR+CD11c-CD123+) were measured in peripheral blood of 126 untreated NSCLC patients and 30 healthy donors by flow cytometry. The spontaneous anti-tumor Th1 response was measured by IFN- γ ELISPOT assay using mixture of peptides derived from lung cancer-associated tumor antigens such as telomerase (TERT), NY-ESO1 and Wilms Tumor-1 (WT-1). Inhibitory and Th1-associated cytokines were measured in the sera by ELISA assays.

RESULTS: Low levels of circulating cDC1 and pDC were found in NSCLC patients compared to healthy donors ($P < 0.05$). These cells expressed higher level of activation markers CD40 and CD86, mainly pDC subset. Patients with high level of pDC (pDC_{high}) exhibited increased concentration of IL-12 than pDC_{low} group ($P = 0.02$). Interestingly, IFN- γ + T cell responses against TERT, NY-ESO1 and WT-1 were more prevalent in pDC_{high} patients than pDC_{low} (43% versus 22%, $P = 0.04$). In contrast, no obvious relationship between cDC1 and tumor-specific T cell responses was observed. Finally, we found that NSCLC patients belonging to pDC_{high} group had a better overall survival than pDC_{low} group (mean OS 30.4 vs 20.7 months, $P = 0.013$).

DISCUSSION: These data highlight the potential role of circulating pDC in adaptive immune response against NSCLC. In addition, they also suggest that circulating pDC may be involved in the stimulation of tumor-antigen specific T cells in peripheral blood.

Autonomous TLR9 activation in cancer cells during optineurin-dependent mitophagy dictates chemoimmunotherapy efficacy in cold tumors

Auteurs : **Emeric Limagne**, Lisa Nuttin^{1,3,4,5}, Marion Thibaudin^{1,3,4,5}, Elise Jacquin^{1,4,12}, Romain Aucagne^{1,4,5,6}, Marjorie Bon^{1,3,4,5}, Elise Ballot^{1,3,4,5}, Caroline Truntzer^{1,3,4,5}, Valentin Derangère^{1,3,4,5}, Jean-David Fumet^{1,2,3,4,5}, Cédric Rébé^{1,3,4,5}, Pierre-Simon Bellaye^{1,4,8}, Coureche-Guillaume Kaderbhai², Aodrenn Spill^{1,3,4,5}, Bertrand Collin^{1,8,9}, Mary B. Callanan^{1,4,5,6}, Aurélie Lagrange², Laure Favier², Bruno Coudert², Laurent Arnould^{1,7}, Sylvain Ladoire^{1,2,3,4,5}, Bertrand Routy¹⁰, Philippe Joubert¹¹ and François Ghiringhelli^{1,2,3,4,5}

Coordonnées (institution, ville) de tous les auteurs:

1 Univ. Bourgogne Franche-Comté, F-21000 Dijon, France.

2 Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France

3 Cancer Biology Transfer Platform, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France

4 Centre de Recherche INSERM LNC-UMR1231, F-21000 Dijon, France

5 Genetic and Immunology Medical Institute, Dijon, France 6CRISPR Innovative Genomics (CRIGEN) platform, Unit for Innovation in Genetics and Epigenetics in Oncology (IGEO), Dijon University Hospital, F-21000 Dijon, France 7Unit of Pathology, Department of Biology and Pathology of the Tumors, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France 8Nuclear Medicine Unit, Preclinical Imagery and Radiotherapy Platform, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France 9Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, UMR CNRS 6302, 21000, Dijon, France.

10University of Montreal Research Center (CRCHUM), Montreal, Quebec.

11Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Laval University, Quebec City, QC, Canada.

12INSERM UMR-S 1193, Université Paris-Saclay, Châtenay-Malabry, France.

E-mail : elimagne@cgfl.fr

Résumé

Association of chemotherapy with anti PD-1/PD-L1 mAb became the standard of care for patients bearing metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). However, many patients with poorly immune infiltrated cancers, called "cold" tumors, fail to benefit from this therapy. Using preclinical "cold" lung tumor models, we observed that pemetrexed-platinum doublet chemotherapy (PEM/CDDP) induces immunogenic cell death but remains unable to synergize with immune checkpoint inhibitors (ICI). We have linked this phenomenon with the inability of PEM/CDDP to induce CXCL10 expression and an efficient recruitment of CD8+ T cells to tumors. Using drug screening, we showed that combining a MEK inhibitor (MEKi) with PEM/CDDP triggers CXCL10 secretion by cancer cells, recruitment of CD8+ T cells and restores ICI efficacy. PEM/CDDP-induces mitochondrial damage, PEM/CDDP plus MEKi promotes optineurin (OPTN) dependent mitophagy, thus brings mitochondrial DNA in contact with TLR9 into autophagosomes, resulting in CXCL10 production. Genetic inactivation of TLR9 or autophagy/mitophagy process abort the antitumor efficacy of CDDP/PEM plus MEKi/anti PD-L1 therapy. In human mNSCLC and melanoma, high OPTN, TLR9 and CXCL10 expression is associated with a better response to ICI. Thus, our results underline a new role of TLR9 and OPTN dependent mitophagy as a new target to switch cold into hot tumors.

MDSC-TIE2+ suppress tumor-specific T cell responses in melanoma

Auteurs : Amélie Marguier (1), Marine Malfroy (1), Caroline Laheurte (1), Laura Boullerot (1), Charlée Nardin (2), and Olivier Adotevi (1,2)

1 Univ. Bourgogne Franche-Comté, INSERM, EFS BFC, UMR1098, RIGHT Interactions Greffon-Hôte Tumeur/Ingénierie Cellulaire et Génique, F-25000, Besançon, France.

2 Service Oncologie médicale, CHU Besançon, F-25000, Besançon, France.

E-mail : amelie.marguier@edu.univ-fcomte.fr

Résumé

Background: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous group of immature immune cells detected in large numbers in several human cancers. The accumulation of MDSCs represents a critical immune escape mechanism and resistance to cancer therapy. Recently, our team described a new subset of monocytic MDSCs overexpressing TIE2 (MDSC-TIE2+) in lung cancer, a receptor for the pro-angiogenic factor: angiopoietin 2 (ANGPT2), (Lauret et al Can Immunol Res 2020). High circulating rate of MDSC-TIE2+ was detected in cancer patients and ANGPT2 exposition sensitizes M-MDSC-TIE2+ to suppress anti-tumor T cell responses. The goal of the study is to assess the respective impact of MDSC-TIE2+ and Monocyte-Tie2+ on tumor specific T cell response in melanoma.

Method: Among eligible patients referred to our center between October 2011 and January 2016, 156 patients suffering from melanoma were included in the LYTELOMEL study before treatment after signed an informed consent. Circulating MDSC-TIE2+ and monocyte TIE2+ were measured in PBMCs by flow cytometry. The concentration ANGPT2 was measurement by ELISA in the sera. Tumor antigen specific T cell responses (Telomerase, NY-ESO1) was evaluated by IFN- γ ELISpot.

To confirm the inhibitory action, various TIE-2 inhibitors were used in in vitro assay to disrupt TIE2 signaling after ANGPT2 exposition.

Results: Melanoma patients have higher circulating rates of MDSC-TIE2, Monocyte-TIE2 and ANGPT2 compared to healthy donors and these rates were more pronounced at he advanced staged of melanoma. The presence of increased level of both MDSC TIE2 and ANGPT2 was inversely correlated with the frequency of a TERT and NY-ESO specific T cell responses in melanoma patients. Furthermore, results show that the addition of TIE-2 inhibitors restored tumor specific T cell response after ANGPT2 exposition. **Conclusion:** These results support that MDSC-TIE2/ANGPT2 represent a potential immune escape mechanism in melanoma.

Modifications épigénétiques des cancers

Modifications épigénétiques des ARNs et Cancer

Auteur : Rachel DEPLUS

Laboratoire d'Épigénétique de Cancer, ULB-Cancer Research Center, Bruxelles, Belgique

E-mail : rdeplus@gmail.com

Résumé

Outre les modifications épigénétiques de l'ADN et des histones qui ont été explorées intensément, un domaine de recherche émerge, appelé « épigénétique de l'ARN » ou « épitranscriptomique ». Une centaine de modifications chimiques sont connues pour décorer les molécules d'ARN, en particulier les ARN de transfert et ribosomiaux. A ce jour, seules quelques modifications de l'ARN messager ont été identifiées, telles que la N6-méthyladénosine (m6A) ou la 5-méthylcytosine (m5C). Néanmoins, il est vraisemblable que la diversité des modifications des ARNm soit bien plus vaste. Ces dernières années ont été témoins d'un intérêt grandissant en épitranscriptomique et grâce au développement de nouvelles méthodes de séquençage à haut débit, la distribution de ces modifications à l'échelle du transcriptome a pu être établie.

Nous discuterons du potentiel passionnant de ces modifications pour affiner les fonctions de l'ARNm, fournissant de nouveaux mécanismes et de nouveaux traitements potentiels pour le cancer.

En particulier, nous nous intéresserons au rôle joué par les enzymes contrôlant ces modifications épigénétiques des ARNm, « writers » et « erasers », dans la progression cancéreuse, les mécanismes sous-jacents et comment les connaissances acquises pourraient être exploitées cliniquement.

Les modifications épigénétiques de l'ADN et la chromatine comme nouvelles cibles diagnostiques et thérapeutiques des cancers

Auteur : Paul PEIXOTO

INSERM UMR1098 groupe Groupe *Autophagy, Epigenetics and T-cell Immunity in Cancer*, plateforme EPIGENExp, Besançon

E-mail : paul.peixoto@univ-fcomte.fr

Résumé

L'étude des modifications épigénétiques demeure un domaine d'investigation important pour la thérapeutique mais aussi pour le diagnostic en cancérologie. Ces deux axes sont étudiés au sein de notre plateforme dédiée à l'épigénétique.

D'un point de vue thérapeutique, l'inhibition de l'activité catalytique globale des enzymes de l'épigénétique est utilisée en clinique mais reste limitée car elle entraîne une reprogrammation globale de l'expression des gènes. Avec l'avènement des thérapies ciblées, il est indispensable de faire évoluer ces stratégies et de focaliser cette reprogrammation uniquement au niveau des gènes associés à la tumorigenèse. Pour envisager de telles approches, il est important de comprendre comment ces enzymes sont recrutées au niveau des promoteurs de gènes. Pour illustrer ces propos, nous nous intéresserons au recrutement de EZH2 et KDM6B, deux enzymes impliquées dans la méthylation de l'histone H3 en position K27 lors de la transition épithélio-mésenchymateuse.

D'un point de vue diagnostic, l'utilisation des biopsies liquide est en plein essor de par sa facilité de prélèvement et son caractère non invasif. Nous argumenterons dans un second temps l'utilisation la méthylation de l'ADN tumoral circulant comme approche innovante utilisable en diagnostic.

BIOMARQUEURS EPIGENETIQUES DU CANCER DU COLON ; ANALYSE BIO-INFORMATIQUE DE DONNEES PUBLIQUES ET VALIDATION DE CONCEPT

Auteurs : Alex OVERS, Zohair SELMANI ; Chloé MOLIMARD ; Paul PEIXOTO ; Eric HERVOUET ; Jean-Paul FEUGEAS

aovers@chu-besancon.fr - CHU Minjot - Besançon zselmani@chu-besancon.fr - CHU Minjot - Besançon paul.peixoto@univ-fcomte.fr - UMR1098 - UFRST - Besançon eric.hervouet@univ-fcomte.fr - UMR1098 - UFRST - Besançon jean-paul.feugeas@univ-fcomte.fr - CHU Minjot - Besançon cmolimard@chu-besancon.fr - CHU Minjot - Besançon

E-mail : aovers@chu-besancon.fr

Résumé

Les cancers colorectaux (CRC) sont un problème de santé publique mondial. Afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de ces tumeurs, les mécanismes épigénétiques comme la méthylation de l'ADN sont de plus en plus envisagés pour le développement de biomarqueurs plasmatiques. L'objectif principal de ce travail était d'établir un profil de méthylation spécifique des CRC à partir des bases de données puis de faire la preuve de concept in vivo.

Sur la base de données publiques GEO, nous avons établi un profil de méthylation spécifique avec une analyse bio-informatique élaborée avec R. Puis le panel a été confirmé sur les données TCGA. Ensuite nous avons validé expérimentalement le panel grâce à une technique de Méthylation Specific PCR sur une cohorte locale comprenant des échantillons tissulaires coliques tumoraux et non tumoraux.

L'analyse des données GEO a permis de retenir 6 marqueurs de méthylation discriminant entre le tissu colique tumoral et non tumoral avec une sensibilité de 98,5 % et une spécificité de 98,8 %. Le panel a été validé avec les données TCGA avec sensibilité de 98,4% et une spécificité de 100%. Nous avons pu montrer la spécificité vis-à-vis des autres types tissulaires (mammaire, pancréatique, pulmonaire et cutané) avec une sensibilité de 95,00 % et une spécificité de 77,10 %. Douze échantillons tissulaires coliques (adénocarcinome n=3, adénome n=3, tissu colique non tumoral n=6) ont été testés pour deux des 6 cibles : COL25A1 et METAP1D. Les échantillons tumoraux présentaient une méthylation des cibles plus importante que les échantillons non tumoraux ($p < 0.001$). Cette technique distinguait les tissus tumoraux vs non tumoraux avec une sensibilité et une spécificité de 100%. Le script R a permis d'établir un panel de biomarqueurs épigénétiques spécifiques des CRC validé in silico et in vivo. Une utilisation de ce panel pour le dépistage ou le suivi des cancers est envisageable après validation sur une cohorte plus importante.

PRMT2: an anti-inflammatory epigenetic factor involved in acute myeloid leukemia aggressiveness

Auteurs : **Camille Sauter** (1), John Simonet (1), Cyril Fournier (1,2), Morgane Mounier (1,3), Manon Rebougeon (1), Lucas Brignoli (1), Aziza Aznague (1,2), Anne Largeot (1,*), Yann Hérault (4), Guy Sauvageau (5), Fabien Guidez (1), Mary Callanan (1,2), Jean-Noël Bastie (1,6), Laurent Delva (1,#), Romain Aucagne (1,2,#)

(1) UMR 1231 Inserm, Équipe Epi2THM, Équipe Labex LipSTIC, UFR des Sciences de Santé, Université de Bourgogne, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon, 21000, France

(2) Unité d'Innovation en Génétique et Épigénétique en Oncologie (IGEO), Plateforme CRISPR Genomics (CRIGEN), CHU François-Mitterrand, Dijon, 21000, France

(3) Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, UFR des Sciences de Santé, Université de Bourgogne, Dijon, France

(4) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Département of de Génomique Fonctionnelle, UMR 7104 CNRS, UMR 964 Inserm, Université Louis Pasteur, Collège de France et Institut Clinique de la Souris (ICS), Illkirch, 67404, France

(5) Laboratoire de Génétique Moléculaire des Cellules Souches, Institut de Recherche en Immunologie et Cancer, Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, Canada

(6) Service d'Hématologie Clinique, CHU François-Mitterrand, Dijon, 21000, France;
*Present address: Tumor Stroma Interactions, Department of Oncology, Luxembourg Institute of Health, Luxembourg, Luxembourg # Co-seniors

E-mail : camille.sauter@orange.fr

Résumé

Protein Arginine Methyltransferases (PRMTs) are epigenetic factors involved in several cellular processes including regulation of gene expression through the methylation of histones. Overexpression and/or overactivity of the two major PRMTs have been previously identified in Acute Myeloid Leukemia (AML) patients and their biological or pharmacological inhibition leads to a decreased leukemia progression in mice. Among the nine members of this protein family, PRMT2 has been found overexpressed in glioblastoma and is responsible for the H3R8me2a epigenetic mark. We investigate the role of PRMT2 in the initiation and development of AML using a PRMT2 knock-out (KO) mice model and AML patient cohorts. Excessive inflammatory responses can lead to severe pathologies including cancer. Therefore, we also investigated the anti-inflammatory effect of PRMT2 in an AML and a non-leukemic context.

PRMT2 KO mice do not exhibit difference in bone marrow progenitor or mature cell populations compared to wild type mice, but we observed that PRMT2 KO bone marrow-derived macrophages express higher levels of pro-inflammatory cytokine mRNA, indicating a role of PRMT2 in the negative regulation of the inflammatory processes.

Analysis of datasets from a cohort of 371 AML patients (Guy Sauvageau, IRIC, Montréal) reveals that patients with a lower PRMT2 expression display a worse survival rate compared to patients with a higher PRMT2 expression.

Gene Set Enrichment Analysis of this cohort show that PRMT2 is involved in the inflammatory response signaling pathway, thus confirming our hypothesis. Ongoing transcriptomic and epigenetic studies could provide new clues for better understanding the association between inflammation and leukemogenesis.

Taken together, our data suggest that PRMT2 has a role in the negative regulation of inflammation in mice and patients with a low PRMT2 expression display a higher inflammatory phenotype, thus leading to a bad prognostic and a worse survival.

Conférence de clôture (2)

La révolution « microbiotique » en cancérologie. *Une approche multidisciplinaire combinant la recherche et la prise en charge des malades en oncologie.*

Auteur : Patrick HILLON

Professeur émérite Université de Bourgogne-Franche Comté, équipe EPICAD (Professeur Come Lepage) UMR Inserm 1231

E-mail : patrick.hillon@u-bourgogne.fr

Résumé

Même si beaucoup de progrès restent à faire dans la compréhension des relations entre dysbioses et maladies, l'impact du microbiote intestinal sur les mécanismes de la cancérogénèse, l'épidémiologie des états précancéreux et l'efficacité des traitements a fait l'objet d'études récentes qui pourraient bouleverser dans un proche avenir la recherche et les pratiques cliniques en cancérologie.

Le caractère génotoxique sur les cellules intestinales de certaines dysbioses du microbiote, le rôle aggravant de ces dysbioses associées à une translocation bactérienne sur les états précancéreux comme la cirrhose, le diabète et l'obésité abdominale, l'impact de la composition du microbiote et de la translocation bactérienne sur l'efficacité des traitements immunologiques ou cytotoxiques du cancer, soulignent l'importance de la caractérisation du microbiote et de la détection d'une translocation bactérienne dans la prévention du cancer et la prise en charge des malades. L'amélioration de nos connaissances sur les relations entre microbiote et cancer doit rapidement nous interroger sur les orientations et l'organisation de la recherche, et sur les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique en oncologie. D'ores et déjà un test de mise en évidence de signaux provenant du microbiote traversant la paroi intestinale existe.

En recherche clinique et épidémiologique il sera difficile dans l'avenir de se passer d'une étude du microbiote intestinal, non seulement dans sa composition bactériologique et mycologique, mais également dans ses capacités métaboliques.

Couplés au dosage des lipopolysaccharides à la recherche d'une translocation, ces éléments devront sans doute être étudiés par localisation et peut-être également par type de cancer. Le rôle spécifique des microbiotes « régionaux » (ORL, pulmonaire, cutané...) fait de plus en plus l'objet de recherches spécifiques.

En thérapeutique, la prise en charge du cancer dans le temps devra tenir compte de l'impact des différents traitements mis en œuvre (antibiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie, radiothérapie...) sur la composition du microbiote, et corriger les anomalies délétères induites par ces traitements. Cela suppose un accès aux différentes thérapeutiques des dysbioses et en particulier à la transplantation de microbiote intestinal, pour leur évaluation et leur usage en pratique clinique.

En conclusion, l'importance du microbiote intestinal dans la régulation de notre immunité et dans le risque et le traitement des cancers, pourraient à terme imposer à la recherche et aux soins en cancérologie, une organisation en réseaux autour de plateformes nouvelles : séquençage des génomes bactériens, études métabolomiques du microbiote, dosage des lipopolysaccharides, structures et procédures donnant accès à la transplantation de microbiote intestinal... Ces réseaux devraient associer chercheurs et cliniciens sur un modèle voisin de celui adopté dans l'étude CiRCE en cours dans le Cancéropôle Est sur le cancer primitif du foie.

<https://www.canceropole-est.org/evenements/actualites/retour-sur-letude-circe>



Posters

Radiations Ionisantes en Biologie, Thérapies combinées et Imagerie Moléculaire

Evaluation de la radiosensibilité d'une lignée de cancer du sein vis-à-vis de l'expression de la Ténascine

Auteurs : Joyce AZZI , Hélène BURCKEL, Gertraud OREND, Georges NOEL

CPS, 3 Rue de la porte de l'Hôpital, 67000 Strasbourg

E-mail : j.azzi@icans.eu

Résumé

Le cancer de sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme en France [1]. La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers du sein, toutefois la radiothérapie émerge comme traitement prometteur sachant qu'elle permet la conservation de l'organe. La radiothérapie est administrée seule ou en combinaison avec la chimiothérapie pré- ou post-opératoire. Malgré l'existence de différentes modalités de traitements, l'apparition de récidives touche approximativement 7% des patients atteints de cancer du sein [2]. En effet, le microenvironnement tumoral joue un rôle primordial dans la réponse des tumeurs aux traitements, étant donné que les molécules de la matrice extracellulaire assurent la migration des cellules tumorales et empêchent les cellules immunitaires de s'infiltrer dans la tumeur [3].

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à évaluer l'effet de la ténascine C (TNC), molécule de la matrice extracellulaire, sur la réponse de différentes lignées cancéreuses du sein (NT193 épithéliale, NT193 mésenchymale et NT193 pool, mélange des 2 types cellulaires) vis-à-vis de l'irradiation. L'expression de la TNC a été inhibée à l'aide de shRNA. Les lignées contrôle ShC et inhibées shTNC ont été irradiées par rayons X à différentes doses d'irradiation (2, 4, 6, 8 et 10 Gy). Le taux de survie clonogénique, la distribution des cellules dans le cycle cellulaire et le taux de réparation des cassures double-brin radioinduites (foci γ H2AX) ont été évalués. La radiosensibilité de ces différentes lignées a également été étudiée en culture 3D.

Les résultats ont montré que les lignées NT193 shTNC épithéliales et pool sont plus radiosensibles que les lignées contrôle ($p < 0,05$), à l'exception de la lignée mésenchymale ($p > 0,05$). Les fractions de survie (FS) à 2 Gy sont de $0,85 \pm 0,01$ et $0,59 \pm 0,03$ pour les cellules épithéliales ShC et ShTNC, respectivement ($p < 0,05$). A noter, la lignée NT193 pool est plus radiosensible que les lignées mésenchymales et épithéliales seules. La radiosensibilité des lignées shTNC a été confirmée par quantification des cassures double-brin, avec par exemple un taux de γ H2AX résiduel pour les cellules épithéliales ShTNC ($3,27 \pm 0,05$) supérieur à celui des ShC ($1,17 \pm 0,015$) à 2 Gy ($p < 0,05$). De plus, après irradiation à différentes doses, une augmentation de la phase G0/G1 pour les cellules NT193 pool et un arrêt du cycle en phase G2/M pour les cellules épithéliales ont été observés ($p < 0,05$). Les analyses des sphéroïdes sont en cours de finalisation.

La TNC semble moduler la radiosensibilité de la lignée NT193. Des analyses supplémentaires sont nécessaires pour expliquer et confirmer cette différence.

1. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Shiferaw, W.S., et al., Incidence and Predictors of Recurrence among Breast Cancer Patients in Black Lion Specialized Hospital Adult Oncology Unit, Addis Ababa, Ethiopia: Retrospective Follow-up Study with Survival Analysis. *Journal of cancer prevention*, 2020. 25(2): p. 111-118.
3. Son, B., et al., The role of tumor microenvironment in therapeutic resistance. *Oncotarget*, 2017. 8(3): p. 3933-3945.

Theranostic Approach of CD38 and IL-1RAP Positive Haematological Malignancies Based on Radiolabelled Antibodies

2

Auteur : Jame FRENAY, Pierre-Simon BELLAYE, Mathieu MOREAU, Cédric ROSSI, Olivier CASASNOVAS, Laurence RINGENBACH, Christophe FERRAND, Bertrand COLLIN

Jame FRENAY : Centre Georges François Leclerc, Dijon

Pierre-Simon BELLAYE : Centre Georges François Leclerc, Dijon

Mathieu MOREAU : Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, ICMUB, Dijon

Cédric ROSSI : CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon

Olivier CASASNOVAS : CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon

Laurence RINGENBACH : Diaclone, Besançon

Christophe FERRAND : CanCell Therapeutics, Besançon ; Etablissement Français du Sang de Bourgogne Franche-Comté, Besançon

Bertrand COLLIN : Centre Georges François Leclerc, Dijon ; Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne, ICMUB, Dijon

E-mail : jfrenay@cgfl.fr

Résumé

Haematological malignancies define highly heterogeneous diseases with variable prognosis. Resistance to available therapies is the hallmark of haematological cancers and significantly accounts for treatment failure. Promoting personalized medicine and improving patient outcome is crucial, thus our preclinical work aims at developing two probes with theranostic capabilities, based on radiolabelled monoclonal antibodies targeting IL1RAP and CD38, two biomarkers overexpressed in acute myeloid leukaemia (AML), myeloma and some lymphomas.

MonoMac-6 (MM6) and MM1S cell lines were used as tumor models of IL1RAP+ leukaemia and CD38+ myeloma respectively. MM6 or MM1S cells ($10.10e6$ each) were implanted subcutaneously in the right flank of irradiated NOD-SCID mice. Anti-IL1RAP mAb and Daratumumab targeting CD38 were conjugated with DTPA or DFO respectively, for radiolabelling with In-111 or Zr-89. ^{111}In -DTPA-IL1RAP and ^{89}Zr -DFO-Daratumumab were injected i.v. in MM6- or MM1S-tumor bearing mice respectively.

Mice underwent SPECT/CT or PET/CT imaging (24/48/72/144h p.i.). Both models underwent blocking experiment (mice receiving 50x-100x excess of non-radioactive mAb). Ex vivo gamma counting was performed after sacrifice.

SPECT imaging of ^{111}In -IL1RAP showed highest uptake at 144h p.i. (30 ± 1.6 %ID/g) with a significantly lower uptake in tumors receiving ^{111}In -IL1RAP and 100x excess of non-labelled anti-IL1RAP mAb (9.2 ± 1.0 %ID/g). PET imaging of ^{89}Zr -Daratumumab showed highest uptake at 72h p.i. (7.7 ± 1.1 %ID/g) with a significantly lower uptake in tumors receiving ^{89}Zr -Daratumumab and 50x excess of non-labelled Daratumumab (3.2 ± 0.4 %ID/g). Results were confirmed by gamma counting.

Our imaging probes were found to be promising agents to specifically detect IL1RAP+ and CD38+ tumors. These findings pave the way towards personalized medicine in haematological malignancies and may ultimately improving patient management and outcome.

Un sevrage in vitro ne potentialise pas l'action de la doxorubicine sur les cellules cancéreuses mammaires triple négatives.

3

Auteurs : Victorine Lacroix, E. De Fays, S. Grandemange, S. Flament, S. Mazerbourg, G. Harlé

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

E-mail : victorine.lacroix-malgras@univ-lorraine.fr

Résumé

Contexte : Le traitement du cancer du sein triple-négatif est encore un enjeu majeur. En effet, l'apparition rapide de résistances limite l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle. L'équipe de Valter Longo (University of South California) a transposé les conditions du jeûne thérapeutique sur des cellules cancéreuses cultivées in vitro (Raffaghello et al., 2008 ; Lee et al., 2012). Ce sevrage in vitro (SIV) caractérisé par une diminution du taux de sérum (baisse des IGFs) et de glucose, potentialiserait la réponse à la chimiothérapie. Notre objectif est de vérifier ce résultat sur des cellules cancéreuses mammaires triple-négatives (CCMTN) cultivées en 2D et 3D.

Méthodes : Les CCMTN Hs578T sont cultivées en condition témoin (DMEM 10 % SVF, 4,5 g/L glucose) ou en condition SIV (DMEM 2,5 % SVF, 0,5 g/L glucose). La doxorubicine (250 nM ou 3 μ M) est appliquée pendant 72h après un SIV de 24h. En culture 2D, ce protocole est mis en place 24h après ensemencement et l'analyse consiste en une numération cellulaire après coloration au cristal violet. En culture 3D (méthode overlay - agarose 1%), le protocole débute 4 jours après la formation des mammosphères qui font l'objet d'analyses morphologique, histologique et de viabilité (activité de la phosphatase acide).

Resultats : En 2D, les CCMTN Hs578T ne répondent pas mieux à la doxorubicine en condition SIV et semblent même moins sensibles au traitement comparé à la condition témoin. En 3D, le traitement avec la doxorubicine induit une augmentation du diamètre des mammosphères et une baisse dose-dépendante de la viabilité cellulaire. Le SIV ne modifie ni la formation des sphéroïdes, ni la réponse à la doxorubicine.

Conclusion : Ces résultats indiquent que le SIV ne potentialise pas l'action antiproliférative de la doxorubicine sur les CCMTN Hs578T cultivées en conditions 2D ou sous forme de mammosphères. Des résultats similaires ont été obtenus avec un traitement FEC (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide).

Chemoradiation induces circulating tissue-resident memory T cells expansion in head and neck cancer patients

4

Auteurs : Benoît Lecoester, Jihane Boustani ;
Laura Boullerot ; Adeline Renaudin ; Caroline Laheurte ; Evan Seffar ;
Jeremy Baude ; Florent Tochet ; Xushan Sun ; Gilles Truc ; Céline
Mirjolet ; Olivier Adotévi

INSERM, EFS BFC, UMR1098, RIGHT, Interactions Greffon-Hôte-Tumeur/Ingénierie Cellulaire et Génique, University of Bourgogne Franche-Comté, 25000 Besançon, France
Department of Radiation Oncology, Centre Georges François Leclerc, UNICANCER, Dijon, France
Department of Radiation Oncology, University Hospital of Besançon, 25000 Besançon, France
INSERM UMR 1231, Cadir Team, Dijon, France; e-mail@e-mail.com
Department of Medical Oncology , University Hospital of Besançon, 25000 Besançon, France

E-mail : benoit.lecoester@edu.univ-fcomte.fr

Résumé

Background

Concurrent chemoradiation (CRT) has demonstrated its effectiveness in clinical studies. However, CRT-resistances illustrating the need to better understand the immunological effects driven by CRT. Recently, we demonstrated that CRT induces strong adaptive antitumor Th1 immunity and tissue-resident memory T cells (TRM) activation in tumor microenvironment both in mouse and human.

Here, we performed phenotypic and functional analysis of adaptive T cells and TRM in peripheral blood of head and neck cancer (HNC) patients treated by cisplatin-based CRT. Indeed, studies have ingeniously demonstrated that peripheral TRM are able to recirculate in blood.

Methods

Patients were enrolled after the signature of informed consent, in accordance with the French regulation and after approval by the local ethics committee (iRTCT cohort). Blood samples from patients with HNC (n=48) were collected and analyzed before and after CRT (3-4 weeks). TRM monitoring was performed by flow cytometry using CD103, CD49a and CD69 markers. Functional analysis was assessed by using intracellular cytokines staining after PMA-ionomycin activation.

Results

Increase of rates of circulating T lymphocytes with TRM phenotype was observed after CRT. Moreover, CRT induced high TRM expression of immune checkpoints such as PD-1 and TIM-3. Compared to non-TRM cells, TRM cells have shown higher IFN- γ , IL-2 and TNF- α secretion however we observed two distinguish evolutions (decrease or increase) of Th1-polarized TRM functionality after CRT. Search of TRM-associated homeostatic cytokines, we found an increase of circulating TGF-beta concentration but not IL-15 in blood of patients after CRT which related of TRM expansion.

Discussion

These results suggest that CRT can induce TRM expansion and recirculation in peripheral blood. Further transcriptomic analysis will be performed to fully characterize these cells and we will also evaluate whether CRT-induced TRM are tumor- antigens specific.

Imagerie par Résonance Magnétique quantitative en cours de radiothérapie de prostate : étude préliminaire sur un système IRM-linac 0,35 T

5

Auteurs : Louis Marage, S. Rapacchi, P-M. Walker, M. Quivrin, E. Martin¹, G. Truc, A. Petitfils, J. Boudet, I. Bessières, L. Aubignac

L. Marage, P-M. Walker, M. Quivrin, E. Martin¹, G. Truc, A. Petitfils, J. Boudet, I. Bessières, L. Aubignac : Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France
S. Rapacchi : Univ Aix-Marseille, CNRS, CRMBM, Marseille, France

E-mail : lmarage@cgfl.fr

Résumé

L'intérêt pour les systèmes IRM-linac croît du fait du haut contraste tissulaire apporté par l'Imageur par Résonance Magnétique (IRM) embarqué. Celui-ci est utilisé à la fois lors de la planification et pour le repositionnement en cours de traitement avec la même qualité, et permet également le suivi en temps réel des lésions. La précision et le panel des indications thérapeutiques en radiothérapie externe s'en trouvent ainsi drastiquement élargies. De plus, l'IRM permet l'acquisition d'images quantitatives donnant une estimation des temps de relaxation caractérisant les tissus. Dans la littérature, le temps de relaxation transverse T2 a été utilisé pour aider à la détection de lésions dans le cas des cancers de la prostate (1). L'acquisition de séquences d'IRM quantitative (IRMq) après chaque fraction du traitement, sans que le patient ne quitte la table, est rendu possible avec l'IRM-linac. Le but de ce travail est donc l'étude de l'impact du traitement par suivi quantitatif des biomarqueurs IRM.

Sur notre IRM-linac 0,35 T MRIdian (ViewRay), les acquisitions IRMq ont été effectuées à chaque étape du traitement sur des patients inclus dans une étude clinique sur les traitements de radiothérapie stéréotaxique des cancers de la prostate.

Le protocole IRMq est une adaptation de la méthode DESPOT (2). Cette méthode permet l'estimation rapide des temps de relaxation T1, T2 et a été étendue à l'estimation du T2*. Les paramètres quantitatifs des tissus sont obtenus via un script Matlab maison sous forme de cartographies.

Sur les 3 premiers patients, les résultats préliminaires montrent une décroissance du T2 et du T2* et pas d'effet sur le T1.

Ces tendances sont à confirmer avec l'inclusion d'une dizaine de patients supplémentaires. La corrélation avec le contrôle ou rechute tumoral ainsi que des biopsies pourront prolonger cette étude préliminaire.

1. Lee CH. Acta Radiol. sept 2019;60(9):1181-9.
2. Deoni SCL. Magn Reson Med. mars 2003;49(3):515-26.

Marqueurs et détections précoces

Etude de l'expression des récepteurs DDR1 dans le cancer colorectal

Auteurs : Ben Arfi K (1), Schneider C (2, 3), Bennasroune A (2, 3), Bouland N (1), Wolak-Thierry A (4), Le CC (2, 3), Dedieu S (2,3), Morjani H (5,3)*, Boulagnon-Rombi C (1, 2)* & **Appert-Collin A** (2,3)*

* Les auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail.

1. Laboratoire de Biopathologie, Centre Hospitalier Universitaire et Faculté de Médecine, Reims, France.
2. CNRS UMR 7369, Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, Reims, France.
3. Université de Reims Champagne-Ardenne, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Campus Moulin de la Housse, Reims, France.
4. Unité BioSpecT, EA7506, Reims, France.
5. Unité d'Aide Méthodologique, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France.

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

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur en France et dans le monde. De nombreux travaux ont souligné l'importance du microenvironnement dans la progression du CCR. L'environnement des cellules cancéreuses a une influence primordiale sur le développement de la tumeur. En effet, le caractère invasif d'un cancer primitif est déterminé non seulement par le génotype des cellules tumorales, mais aussi par leurs interactions avec l'environnement extracellulaire qui régule les capacités de développement de la tumeur. Parmi les composants de la matrice extracellulaire, le collagène constitue le principal composant structural chez les vertébrés. En plus de cette fonction, le collagène module également le comportement des cellules cancéreuses en interagissant avec celles-ci via des récepteurs spécifiques que sont les intégrines et les récepteurs à domaine discoïdine (DDR)¹.

Des travaux précédents ont montré que l'inhibition de l'activité de DDR1 par le nilotinib permet de réduire les propriétés métastatiques des cellules de CCR. DDR1 jouerait donc un rôle essentiel dans la dissémination métastatique². De plus, le développement de la tumeur s'accompagne d'un dépôt de collagène au sein et autour de la tumeur et ce dernier va conduire à l'activation soutenue de DDR1.

L'impact clinique et pronostique de l'expression de DDR1 dans les cancers coliques et son association à un profil moléculaire et/ou morphologique particulier n'a à ce jour jamais été étudié. L'objectif de cette étude vise à approfondir les connaissances sur l'expression de DDR1 dans les cancers coliques et son association éventuelle à des caractéristiques cliniques, morphologiques ou moléculaires particulières par immunohistochimie et dans une cohorte de 305 patients. Nos premiers résultats montrent notamment que DDR1 est fortement exprimée par les cellules adénocarcinomeuses. D'autre part, in vitro, la surexpression de DDR1 dans des cellules de CRC augmente leurs propriétés invasives.

CD20 expression, TrkB activation and functional activity of Diffuse Large B Cell Lymphoma-derived small extracellular vesicles

7

Auteurs : Marine Aitamer¹, Hussein Akil¹, Chantal Vignoles¹, Maud Branchaud², Julie Abraham^{1,3,4}, Nathalie Gachard^{1,4}, Jean Feuillard^{1,4}, Marie-Odile Jauberteau², Hamasseh Shirvani⁵, Danielle Troutaud^{1*} and **Hafidha Bentayeb**^{2*}. (*These authors contributed equally as last authors)

UMR CNRS 7276 /INSERM U1262, Faculté de Médecine, Université de Limoges, 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges Cedex, France. 2 EA3842 CAPTuR Facultés de Médecine et de Pharmacie, Université de Limoges, 2 rue du Docteur Marcland 87025 Limoges Cedex, France. 3 Service d'Hématologie Clinique, CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France. 4 Laboratoire d'hématologie, CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France. 5 Institut Roche, 30, cours de l'île Seguin 92650 Boulogne Billancourt, France.

E-mail : Hafidha.bentayeb@u-bourgogne.fr

Résumé

Small Extracellular Vesicles (sEV) including exosomes, carrying the CD20, could be involved in immunotherapy resistance in Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). We have reported endogenous BDNF/TrkB survival axis in DLBCL. Here, we performed a comparative study of sEV production by GCB and ABC DLBCL cell lines, and analyzed TrkB activation on this process. GCB (SUDHL4, SUDHL6) and ABC (OCI-LY3, OCI-LY10, U2932) cell lines were used. sEV were characterized using NTA technology and western blot. CD20 content was also analyzed by ELISA, and complement-dependent cytotoxicity of rituximab was investigated. 7,8-DHF was used as TrkB agonist. In vivo role of sEV was evaluated in a xenograft model. sEV production varied significantly between DLBCL cells, independently of subtype. CD20 level was consistent with that of parental cells. Higher CD20 expression was found in sEV after TrkB activation, with a trend in increasing their concentration. sEV determined in vitro and in vivo a protection from rituximab, that seemed CD20 level-dependent; the protection was enhanced when sEV were produced by 7,8-DHF-treated cells. In conclusion, present data provide comparative quantitative and qualitative (i.e. CD20 levels) informations on sEV released by GCB and ABC DLBCL cell lines. Furthermore, they report in vivo (xenograft model) the capacity of autologous and heterologous sEV to protect tumors from immunotherapy, that could be influenced and enhanced by culture conditions. Notably, we showed that autocrine/paracrine survival loops realized by BDNF/TrkB axis, that we previously reported in DLBCL, also target sEV release enhancing protection to rituximab. Finally, beyond their role in exercising a decoy function against rituximab, our results suggest that peripheral sEV from patients, by providing indirect information on the CD20 phenotype of parental cells, could serve as a "liquid biopsy" in DLBCL disease monitoring.

Approche machine learning pour la compréhension des différences de survie entre hommes et femmes atteints de gliomes de bas et haut grade

Auteurs : Nolwenn Lebourdais (1), Athenais Vaginay (1,2), Fabien Rech (1, 3), Alex Hirtz (1), Malika Smail-Tabbone (2), Hélène Dubois-Pot-Schneider (1), **Hélène Dumond** (1)

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

(2) Université de Lorraine, INRIA, LORIA, F-54000 Nancy, France.

(3) Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurochirurgie, F-54000 Nancy, France.

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

Résumé

Les gliomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants en France. Selon la classification de l'OMS, ces tumeurs sont réparties en 4 grades, le grade IV correspondant aux glioblastomes (GBM) de pronostic très sombre. Leur étiologie demeure mal connue mais certains facteurs de risque comme l'âge ou plus récemment le genre ont été identifiés. En effet, les femmes ont 1,5 fois moins de risque de développer un gliome que les hommes et répondent mieux aux traitements anticancéreux. A ce jour, peu de données ont été publiées concernant les mécanismes qui sous-tendent l'impact du sexe des patients dans le développement des gliomes de grade II ou III et les glioblastomes (GBM, grade IV).

Grâce à l'exploration de données transcriptomiques publiques de tumeurs humaines combinées aux informations cliniques recueillies chez les patients (plateforme TCGA : The Cancer Genome Atlas), nous avons effectué une analyse d'expression différentielle afin de sélectionner les gènes différentiellement exprimés entre les hommes et les femmes présentant soit un gliome, soit un GBM.

A partir de ces listes, une analyse univariée de la survie et une étude de la prédiction du décès ou non d'un patient à un instant t donné ont été réalisées dans le but d'identifier les gènes significativement liés à la survie chez les patients. Des méthodes statistiques spécifiques aux données de survie ont été utilisées telles que le modèle de Cox et l'estimateur de Kaplan-Meier.

Grâce à ces différentes études, des listes de gènes dont l'expression est liée à la survie différentielle des hommes et des femmes ont été identifiées. L'intérêt de ces gènes comme marqueurs pronostics et/ou cible thérapeutique reste à valider expérimentalement pour une meilleure prise en charge clinique des patients atteints de gliomes.

Le G-1, agoniste de GPER, un nouvel agent de chimiothérapie pour le traitement des glioblastomes ?

9

Auteurs : **Alex Hirtz** (1), Yann Bailly (1), Nolwenn Lebourdais (1), Fabien Rech (1,2), Hélène Dubois-Pot-Schneider (1), Hélène Dumond (1).

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

(2) Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurochirurgie, F-54000 Nancy, France

E-mail : alex.hirtz@univ-lorraine.fr

Résumé

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs primitives du cerveau avec le moins bon pronostic vital. Peu de facteurs de risque d'apparition des GBM sont connus, mais les femmes semblent moins touchées que les hommes avec un sexe ratio de 1 :1,4. Les femmes répondent également mieux au traitement standard même si la chimio-radiothérapie de référence s'avère peu efficace. De nouvelles hypothèses ont alors émergé quant à l'implication des hormones et de leurs récepteurs dans l'apparition et le développement des GBM. Alors que des études sur les récepteurs nucléaires des œstrogènes (ERa, ERb) montrent que leur expression peut avoir un impact sur la survie des patients, aucune donnée n'est encore parue à ce jour sur l'implication du récepteur aux œstrogènes membranaire GPER dans l'apparition et la progression des GBM.

Nous avons étudié l'expression de GPER à l'aide des bases de données de patients (TCGA) et avons montré que les femmes exprimant fortement GPER ont un meilleur taux de survie. A l'aide d'un agoniste synthétique spécifique de GPER, le G-1, nous avons cherché à comprendre les conséquences de la stimulation de ce récepteur dans des modèles cellulaires de GBM. L'exposition au G-1 a un effet cytostatique puisqu'il engendre un blocage du cycle cellulaire accompagné d'une perturbation de l'organisation des microtubules au cours de la mitose. Les effets combinés du G-1 et du TMZ, la chimiothérapie de référence sont actuellement caractérisés.

Notre étude montre pour la première fois in vitro le potentiel anti-tumoral du G-1 dans des lignées de GBM. La classification des GBM est régulièrement mise à jour avec de nouveaux marqueurs moléculaires. L'expression des récepteurs aux œstrogènes dont GPER pourrait, à terme, être utilisée comme facteur prédictif de la survie et être prise en compte pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Immunothérapie et recherches associées

Etude du rôle de NLRP3 dans la biologie des lymphocytes T CD8

Auteurs : **Christophe Hibos** 1,2, Joséphine Melin1,2, Fanny Chalmin1,3, Théo Accogli1,2, Frédérique Végran1,2,3

1 : INSERM UMR1231 "Lipide, Nutrition, Cancer" équipe "CADiR" Dijon.

2 : Faculté des Sciences de Santé, Université de Bourgogne-Franche-Comté, Dijon

3 : Centre Georges François Leclerc, Dijon

E-mail : hibos.christophe@gmail.com

Résumé

Dans le cadre de la lutte contre les cancers, les lymphocytes T CD8 sont connus pour être de bon pronostic lorsqu'ils infiltrent la tumeur. Ils sont capables d'identifier les cellules tumorales, d'être cytotoxiques et de sécréter des molécules pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN- γ) ou le tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Au cours du temps, la pression de sélection exercée sur le système immunitaire par la tumeur, conduit à un dysfonctionnement des lymphocytes T CD8, qui deviennent incapables de remplir leurs rôles. Ce phénomène se traduit par un défaut de reconnaissance des cellules tumorales, une diminution des cytokines sécrétées, l'expression de molécules inhibitrices de surface telles PD-1, TIM-3 et de leurs ligands par les cellules du microenvironnement tumoral. Les immunothérapies agissant sur ces molécules ont révolutionné le traitement de certains cancers. Malheureusement seuls 25% des patients traités obtiennent une réponse prolongée. NLRP3 est une protéine initialement décrite pour son implication dans l'inflammasome. Les travaux de l'équipe ont montré que NLRP3 possède aussi un rôle dans les populations lymphoïdes, et notamment dans la différenciation des lymphocytes Th2. Les résultats obtenus récemment montrent que les T CD8 déficients pour NLRP3 (N3KO) sont plus infiltrants dans notre modèle de cancer colique murin, qu'ils expriment moins PD-1 et sécrètent plus d'IFN- γ . Ces résultats sont reproductibles in vitro, où les T CD8 naïfs N3KO différenciés sécrètent plus d'IFN- γ et de TNF- α que les T CD8 sauvages. Plusieurs expériences in vitro et in vivo de blocages pharmacologiques de NLRP3 ont permis de montrer que les effets observés dans notre modèle N3KO n'étaient pas dépendants de son rôle dans l'inflammasome. Ces travaux montrent pour la première fois un rôle non-canonique de NLRP3 dans les T CD8.

Sensibilisation à la chimio-immunothérapie par ciblage du TGF- β dans le cancer du sein triple négatif

11

Auteurs : **Fanny Ledys**^{1,3,4,5,*}, Laura Kalfeist^{1,3,4,5,*}, Samia Kada Mohammed^{1,3,4,5}, Valentin Derangère^{1,3,4,5}, Marion Thibaudin^{1,3,4,5}, Mickael Rialland^{1,4}, François Ghiringhelli^{1,2,3,4,5}, Emeric Limagne^{1,3,4,5*}, Sylvain Ladoire^{1,2,3,4,5*}

1 Univ. Bourgogne Franche-Comté, F-21000 Dijon, France.

2 Department of Medical Oncology, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France

3 Cancer Biology Transfer Platform, Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Centre Georges-François Leclerc, F-21000 Dijon, France

4 Centre de Recherche INSERM LNC-UMR1231, F-21000 Dijon, France

5 Genetic and Immunology Medical Institute, Dijon, France *contribution équivalente

E-mail : fledys@cgfl.fr

Résumé

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est le sous type de cancer du sein le plus agressif et le plus difficile à traiter car l'arsenal thérapeutique est limité et l'efficacité réelle de l'immunothérapie reste controversée. Dans le but de restaurer l'efficacité anti-tumorale de l'immunothérapie dans cette pathologie, nous avons étudié les effets immunologiques d'une combinaison de chimiothérapies, par des expériences précliniques in vitro et in vivo dans le modèle murin de CSTN 4T1. In vitro et in vivo, le cisplatine semble être une molécule beaucoup plus immunogène que l'éribuline. La combinaison de ces chimiothérapies n'induit pas plus de signaux de danger que le cisplatine seul, mais permet d'augmenter l'infiltration tumorale en cellules cytotoxiques (lymphocytes T-CD8+ et Natural Killer). Malheureusement, l'induction en parallèle de l'expression de TGF- β semble induire un environnement tumoral immunosuppresseur et pro-fibrotique rendant la tumeur résistante à l'association d'un anti-PD-L1 avec les chimiothérapies. L'association d'un traitement anti-TGF- β à la combinaison éribuline-cisplatine permet de rétablir l'efficacité d'une immunothérapie anti-PD-L1 dans notre modèle préclinique.

Ciblage de l'interleukine 1 β pour améliorer la chimio-immunothérapie dans le cancer du poumon

12

Auteurs : **Anaïs Perrichet***, Emeric Limagne*, Lisa Nuttin*, Vincent Trompat*, Romain Aucagne**, François Ghiringhelli*, Cédric Rébé*.

* : PTBC (Plateforme de Transfert en Biologie du Cancer), Centre GF Leclerc, Dijon ; INSERM1231, UFR des sciences de santé, Dijon. Equipe labélisée Ligue Contre le Cancer.
** : Plateforme "CRIGEN: CRISPR Genomics" - CHU Dijon-Bourgogne – INSERM1231, UFR des sciences de santé, Dijon.

E-mail : aperrichet@cgfl.fr

Résumé

L'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 permettant de réactiver les fonctions des lymphocytes T CD8, a révolutionné le traitement des cancers métastatiques du poumon non-à-petites cellules. Malgré cette efficacité, la plupart des patients présentent une résistance intrinsèque à ces inhibiteurs de «checkpoints». Afin de trouver de nouvelles pistes pour lutter contre la résistance à l'immunothérapie, nous avons étudié la participation de l'IL-1 β dans la réponse à la chimio-immunothérapie. L'IL-1 β , dont la production peut être induite par la voie inflammasome NLRP3/caspase-1, est une cytokine qui peut être soit bénéfique, soit délétère, selon les modèles et les agents cytotoxiques utilisés. Nous avons utilisé le modèle de cellules LLC1 (Lewis Lung carcinoma cell line) présentant une mutation activatrice de KRAS et une suractivation de la voie des MAP kinases.

Nos résultats *in vitro* et *in vivo* montrent un effet bénéfique de l'IL-1 β dans la réponse au traitement cisplatine/pemetrexed/anti-PD-1 en association avec un inhibiteur de MEK, le tramétinib. En effet, la combinaison de traitements induit la production d'IL-1 β par les cellules cancéreuses et cette production est dépendante de l'inflammasome NLRP3 et de la caspase-1. Dans ce modèle, l'IL-1 β agit de manière autocrine sur les cellules cancéreuses afin de permettre la production de CXCL10, une chimiokine permettant le recrutement des lymphocytes T CD8 dans le microenvironnement tumoral.

Nos résultats montrent que l'IL-1 β est capable de sensibiliser une tumeur froide à la chimio-immunothérapie.

Mécanismes moléculaires et cellulaires

Effets de peptides transmembranaires interférents sur l'activité de la neuraminidase-1 : évaluation du potentiel thérapeutique dans les cancers du sein

Auteurs : Camille Albrecht (1)*, Caroline Spenlé (2)*, Aline Bennisroune (1), Kevin Toussaint (1), Pascal Maurice (1), Laurent Duca (1), Dominique Bagnard (2)* & **Amar Bennisroune** (1)*

* Les auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail.

1. UMR CNRS 7369 MEDyC, SFR CAP-Santé, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France.
2. INSERM U1119, Biopathology of Myelin, Neuroprotection and Therapeutic Strategy (BMNST Lab), Labex Medalis, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Pôle API, Ecole Supérieure de Biotechnologie, Illkirch, France.

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

Résumé

Au cours du vieillissement, la protéolyse de l'élastine, protéine de la matrice extracellulaire, génère des peptides dérivés de l'élastine (PDE) participant au développement de nombreuses pathologies. La majorité des effets biologiques induits par ces PDE implique le complexe récepteur de l'élastine dont la sous-unité catalytique est la neuraminidase-1 (NEU1). NEU1 participe à la régulation de nombreux récepteurs membranaires par désialylation de ces derniers. Les travaux de l'Unité MEDyC ont montré que les PDE jouent un rôle dans la progression tumorale dans des cellules humaines de cancer du sein (1). NEU1 joue un rôle prépondérant dans les effets induits par les PDE, identifiant ainsi cette sialidase comme une cible pharmacologique de premier choix pour lutter contre les effets délétères de ces PDE. L'objectif de ce travail a été de mettre au point un système d'inhibition de l'activité catalytique de NEU1, en utilisant des peptides transmembranaires (TM) interférents bloquant la dimérisation et donc l'activation de NEU1.

Les résultats montrent que les peptides TM ayant la séquence du domaine TM2 de NEU1, sont capables de se fixer à leur cible NEU1, d'inhiber sa dimérisation et donc son activité sialidase membranaire dans des cellules COS-7 surexprimant cette protéine (2) mais aussi dans différentes lignées de cellules cancéreuses mammaires. Ainsi, ces peptides TM constituent des outils très prometteurs pour inhiber spécifiquement l'activité sialidase de NEU1 impliquée dans de nombreuses pathologies tels que différents types de cancers. En revanche, contrairement à l'hypothèse de départ, l'utilisation du peptide ciblant NEU1 dans ce contexte tumoral pourrait favoriser la croissance tumorale. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que le peptide TM, en inhibant NEU1, pourrait favoriser l'hypersialylation de certaines protéines jouant un rôle clé dans l'angiogenèse tumorale chez ces souris et par conséquent le développement de la croissance tumorale.

Impact du remodelage chronologique du collagène de type I sur la réponse du mélanome BRAFV600E au vémurafénib

14

Auteurs : Laetitia Florent, Florian Slimano, Laurence Van Gulick, Christine Terryn, Hamid Morjani, Charles Saby

Université de Reims Champagne-Ardenne, Unité BioSpecT, EA7506, UFR de Pharmacie, Reims, France

E-mail : laetitia.florent.etu@gmail.com

Résumé

Contexte

Le traitement du mélanome par des inhibiteurs de BRAFV600E est souvent associé à une résistance. Le stroma matriciel, plus particulièrement le collagène de type I, semble contribuer à cette résistance. L'altération de ses propriétés mécaniques peut contribuer à une surexpression et une translocation nucléaire de la protéine Yes-Associated Protein (YAP), décrite comme un sensor mécanique du microenvironnement tumoral et facteur de résistance. En raison de sa longue demi-vie, le collagène subit un remodelage au cours du vieillissement qui affecte son organisation fibrillaire et ses propriétés mécaniques ; Nous avons exploré l'impact de ce remodelage sur la sensibilité des cellules de mélanome BRAFV600E à l'effet du vémurafénib.

Méthodes

L'étude a été réalisée sur des cellules de mélanome BRAFV600E, les 1205Lu, dans un modèle de matrice 3D de collagène issu d'animaux jeunes ou âgés. Les fibres de collagène ont été caractérisées par microscopie de seconde harmonique (SHG) et en réflexion. L'effet cytotoxique du vémurafénib a été évalué par microscopie à contraste de phase et l'expression de la protéine YAP a été analysée par Western blot.

Résultats

Nous avons observé dans le collagène âgé une diminution de la longueur et du diamètre des fibres, ainsi qu'une augmentation de leur rectilignité. Le collagène âgé induit une augmentation de la prolifération des cellules 1205Lu et une diminution de leur sensibilité à l'effet cytotoxique du vémurafénib. Enfin, le collagène âgé induit une augmentation de l'expression de la protéine YAP.

Discussion

Nos données suggèrent que les altérations du collagène observées lors du vieillissement confèreraient aux cellules de mélanome une résistance au vémurafénib via la surexpression de YAP. Cette hypothèse doit être confirmée afin de proposer la protéine YAP comme potentielle cible thérapeutique chez les sujets âgés.

Mots clés : Collagène de type I, vieillissement, mélanome BRAFV600E, vémurafénib, résistance.

Mécanismes de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice chez la patiente présentant un cancer du sein en fin de chimiothérapie (néo)adjuvante

Auteurs : Elyse Hucteau (1,2,3), Joris Mallard (1,2,3), Xavier Pivot (1) ; Roland Schott (1) ; Fabrice Favret (2,3) ; Allan F. Pagano (2,3) ; Thomas J. Hureau (2,3)

1, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, France

2, UR 3072, Faculté de médecine, maïeutique et sciences de la santé, Université de Strasbourg, France

3, CEERIPE, Faculté des Sciences du sport, Université de Strasbourg, France

E-mail : e.hucteau@icans.eu

Résumé

Contexte

La fatigue liée au cancer (FLC) est le symptôme majeur induit par la maladie et ses traitements, principalement mis en évidence dans la littérature par des questionnaires. Si l'investigation de la dimension subjective est essentielle dans le milieu clinique, il est tout aussi important de comprendre les mécanismes objectifs sous-jacents de la FLC afin de contrecarrer ses effets. Cette étude vise à caractériser l'origine centrale et/ou périphérique de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez des patientes présentant un cancer du sein traité par chimiothérapie comparées à des sujets contrôles.

Méthodes

Quinze patientes ayant terminé la chimiothérapie (néo)adjuvante d'un cancer du sein, ont été comparées à 12 sujets contrôles appariées. Les sujets ont réalisé 60 contractions maximales volontaires (MVC) du quadriceps. Les niveaux de fatigue périphérique et centrale ont été quantifiés par des changements pré/post exercice de la secousse musculaire (T_w) évoquée par stimulation électrique, et de l'activation volontaire (VA), respectivement. La fatigue perçue a été mesurée par questionnaire.

Résultats

Les résultats indiquent une capacité de force (MVC) inférieure de 17,5% chez les patientes comparées aux contrôles ($P < 0,05$). La fatigue périphérique à l'issue de l'exercice n'était pas différente entre les groupes ($P = 0,23$) tandis que la fatigue centrale était exacerbée chez les patientes (+9,4%, $P < 0,05$). Une fatigue perçue supérieure a été retrouvée chez les patientes (+31,2%, $P < 0,001$). Aucune corrélation n'a été observée entre la fatigue subjective et la fatigabilité globale (ΔMVC 1 vs. 60, $r^2 = 0,32$).

Discussion

Alors qu'un niveau de force inférieur est classiquement associé à une fatigabilité inférieure, ici, les patientes ont moins de force mais autant de fatigabilité que leurs contrôles. Ceci suggère une mal-adaptation consécutive à la maladie et ses traitements qui serait alors localisée au niveau central.



Nos Partenaires



abbvie



Bristol-Myers Squibb



Daiichi-Sankyo
cancerenterprise



École Pratique
des Hautes Études



Reconnue d'utilité publique



Conférence de Coordination
InterRégionale Est (CCIR Est)

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



be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE

