

Cancéropôle Grand Ouest

www.canceropole-grandouest.com

18^{èmes} Journées Scientifiques du Cancéropôle Grand Ouest



Cancéropôle
grand ouest

INSTITUT
NATIONAL
DU CANCER

université
angers

1^{er} et 2 juillet 2024

à l'Université d'Angers

Faculté de Droit, d'Economie et de Gestion

SOMMAIRE

Editorial du directeur scientifique du Cancéropôle Grand Ouest	p. 1
Programme des 18 ^{èmes} Journées du CGO	p. 2-5
Réseaux de recherche et plates-formes.....	p. 6-9
Prix Jeunes chercheurs des 18 ^{èmes} Journées du CGO.....	p. 10-11
Résumés des communications orales. Classement par réseau	
▶ Session 1 : Réseau CasTHor.....	p. 12-15
▶ Session 2 : Réseau VIR.....	p. 16-19
▶ Session 3 : Réseau Oncopédiatrie du Grand Ouest.....	p. 20-21
▶ Session 4 : Réseau 3MC.....	p. 22-23
▶ Session 5 : Réseau Immunothérapies.....	p. 24-26
▶ Session 6 : Réseau SHS.....	p. 27-29
▶ Session 7 : Réseau Exposome Environnemental et Sociétal.....	p. 30-31
▶ Session 8 : Réseau NET.....	p. 32-34
Résumés des posters	
▶ Classement par ordre alphabétique	p. 35-56
Résultats des Appels d'offres structurants CGO/Régions 2019.....	p. 57-60
Liste des inscrits aux 18 ^{èmes} Journées.....	p. 61-63
Prochains événements du CGO	p. 64
Comité de Pilotage Scientifique et Equipe de Coordination du CGO	p. 65
Partenariats du CGO.....	couverture



En 2024, le Cancéropôle Grand Ouest accueille son nouveau directeur scientifique, Philippe Paul Juin.

«Je remercie le Cancéropôle Grand Ouest pour sa confiance collective» déclare Philippe-Paul Juin «Je souhaite établir un travail de changement dans la continuité : renforcer notre maillage et faire fructifier notre écosystème pour accroître la visibilité du CGO aux niveaux national et international, en nous appuyant sur la stratégie décennale pour faire évoluer les réseaux du CGO avec une politique de soutien à la recherche différenciante, menée en toute transparence et suivant des règles éthiques et rigoureuses d'arbitrage.»

DIRECTEUR DU CRCI²NA.
RESPONSABLE DE L'ÉQUIPE 7
«STRESS ADAPTATION AND TUMOR
ESCAPE» DU CRCI²NA. NANTES

Philippe Paul Juin est directeur de recherche à l'INSERM, spécialiste reconnu des mitochondries, de la mort cellulaire et du cancer du sein. Son équipe étudie les bases moléculaires du contrôle des fonctions cellulaires par l'intégrité mitochondriale, et les conséquences de ce contrôle sur le développement des écosystèmes cellulaires mammaires normaux et tumoraux.

Brièvement, les travaux de cette équipe ont contribué à établir les membres de la famille de BCL-2 comme des cibles thérapeutiques dans les tumeurs mammaires et ont développé des outils de médecine de précision fonctionnelle visant à identifier des vulnérabilités dans les cancers du sein agressifs.

La Faculté de Droit, d'Economie et de Gestion d'Angers nous reçoit pour nos 18^{èmes} journées du CGO et nous auront cette année le privilège d'être accueillis par Monsieur Jean-Marc VERCHERE, Maire d'Angers et Président d'Angers Loire Métropole.

Ces journées sont l'occasion de mettre en valeur les axes de travail des équipes de recherche du Grand Ouest. Ainsi, la table ronde donnera la parole à des experts chercheurs, médecins, spécialistes dans le domaine de « l'activité physique et cancer ».

Une session sera consacrée aux résultats de trois projets financés dans le cadre de l'appel d'offres structurant CGO/Régions 2019 (Bretagne, Centre-Val de Loire, Pays de la Loire).

L'ensemble des communications orales et posters présenté permettra à chacun d'apprécier la diversité des travaux des équipes de recherche du CGO afin d'initier de nouvelles collaborations pluridisciplinaires. Les jeunes chercheurs seront récompensés par quatre prix : deux meilleures communications orales et deux meilleures communications affichées, remis par la Ligue interrégionale contre le cancer et la fondation ARC, que nous remercions pour leur fidèle soutien.

Preuve des échanges et bonnes collaborations avec nos partenaires, la Ligue contre le cancer du Maine-et-Loire organise, dans le prolongement de nos journées, une table ronde sur «Environnements et cancers» avec des chercheurs du Cancéropôle Grand Ouest.

Enfin, nous remercions nos partenaires industriels pour leur contribution à ce colloque.

Merci pour votre présence
Excellentes journées à toutes et à tous

Philippe Paul JUIN
Directeur scientifique du CGO

Lundi 1^{er} juillet 2024

Programme

09h30 Accueil des participants

10h00 **OUVERTURE OFFICIELLE DES 18^{ÈMES} JOURNÉES DU CGO.** Mot de bienvenue par **Simon GIGAN**, Conseiller municipal délégué à la Santé et à la Prévention et au quartier des Hauts-de-Saint-Aubin de la Ville d'Angers. Et **Sandra CAMUS**, Vice-présidente recherche de l'Université d'Angers. **Accueil et introduction par Loïc VAILLANT**, Président du Cancéropôle Grand Ouest

10h10 **Session 1 | Réseau CasTHor : Cancers des Tissus Hormono-dépendants**



Introduction de la session - **Sophie BARILLÉ-NION**, Co-responsable du réseau, CRHC INSERM Equipe «Stress Adaptation and Tumor Escape», CRCI²NA, Inserm UMR 1307/CNRS UMR 6075, Nantes

Conférenciers invités : Introduction par François GUILLONNEAU, Responsable de la plate-forme PROT'ICO, **Anne PATSOURIS**, Oncologue, **Hamza LASLA**, Biostatisticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers-St Herblain.

- « *L'analyse protéomique à mobilité ionique : une approche moléculaire de haute sensibilité pour disséquer l'hétérogénéité tumorale des cancers du sein luminaux* »

Communications orales sélectionnées

- « *Les transitions d'état cellulaire liées à l'EMT et à la ciliogenèse primaire favorisent la résistance thérapeutique dans les cancers du sein triple négatifs* » - **Camille TESSIER**, Doctorante, Equipe 7, Stress Adaptation and Tumor Escape, CRCI²NA, Nantes

- « *Rigidité de la matrice extracellulaire et dommages à l'ADN dans le cancer du sein* » - **Cloé DEHOURS**, Doctorante, Institut de Cancérologie de l'Ouest - InGenO - Intégrité Génomique et Oncologie, Angers

- « *Classification des cellules cancéreuses par profilage calcique* » - **David CROTTÈS**, Post-doctorant, INSERM Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx), UMR 1069, Tours

11h30 **Table ronde « Activité physique et Cancer »**, Intervenants : **Pierre-François CARTRON**, CRCN INSERM CRCI²NA - **Joséphine BRIAND**, Post-doctorante biologie biomarqueurs, ICO - **Stacey JOHNSON**, Ingénieur de recherche, ICO - **Sophie ABADIE-LACOURTOISIE**, Oncologue, ICO - **Loïc FAIVRE**, Enseignant APA CAMIN/ICO, Modérateur : **Loïc VAILLANT**, Président du Cancéropôle Grand Ouest

13h00 - 14h10 Déjeuner buffet - Visite des stands partenaires et sponsors

14h10 **Session 2 | Réseau VIR : Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies**



Introduction de la session - **Dimitris VISVIKIS**, Responsable du réseau, DR, Responsable de l'équipe ACTION (Therapy action using multimodality imaging in oncology), Directeur du LaTIM, INSERM UMR 1101, Brest

Conférencier invité : Renaud DE CREVOISIER, PU-PH, Onco-radiothérapeute, Directeur général du Centre Eugène Marquis, Rennes

- « *Accélérateur couplé IRM : enjeux de recherche* »

Communications orales sélectionnées

- «**Développement de sphéroïdes de cancer du sein afin d'évaluer in vitro des fragments d'anticorps et des immunoconjugués**» - **Emmanuel DOUEZ**. Assistant hospitalier universitaire. UPR 4301, CBM, Département Nanomédicaments et Nanosondes, CNRS. Service de Pharmacie Hospitalière, CHRU. Tours
- «**Production de Pb-203 dédiée à l'imagerie médicale**» - **Thomas SOUNALET**. Chargé de Recherche. Subatech, UMR 6457, IMT Atlantique, CNRS/IN2P3. Nantes
- «**Accessibilité de la chromatine durant la réponse aux dommages à l'ADN**» - **Chloé HOMMAIS**. Master. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers

15h30 Présentations flash des posters en 1 min - 1 diapositive

16h10 Session 3 | Réseau «Oncopédiatrie du Grand Ouest»



Introduction de la session - **Isabelle PELLIER**. Co-responsable du réseau. Coordinatrice du réseau GOCE. Cheffe de service des spécialités. Responsable de l'unité d'oncologie hématologie immunologie pédiatrique du CHU d'Angers.

Conférencière invitée : **Françoise REDINI**. Co-responsable du réseau. DR à l'INSERM. Vice-Présidente du comité départemental Loire-Atlantique de la Ligue contre le cancer. Responsable de la mission Qualité auprès de la direction générale de l'INSERM

- «**Réseau oncopédiatrie : les nouveaux défis de la recherche**»

Communication orale sélectionnée

- «**Création d'uORF par des variants du 5'UTR : un nouveau mécanisme de perte de fonction du gène TP53**» - **Marie BEQUIN**. Doctorante. Université d'Angers. UMR Inserm 1307 - CNRS 6075. CRCI²NA. Equipe « Immunité Innée et Cancer ». Institut de Cancérologie de l'Ouest. SFR ICAT. Angers

17h00 Session posters 1. Présentation orale de 3 min/poster devant le jury

17h00 - 17h40 Pause - Visite des stands partenaires et sponsors

17h40 Session 4 | Réseau 3MC : Molécules Marines, Métabolisme et Cancer



Introduction de la session - **Christophe VANDIER**. Pr. Directeur Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). INSERM UMR 1069. Tours

Conférencier invité : **Olivier SORIANI**. Pr. Chef d'Equipe INSERM/CNRS à l'Institut de Biologie Valrose, Université Côté d'Azur. Nice

- **SK2 channel / Sigma-1 receptor complex sets a signaling hub bolstering CAF-triggered metastatic process in pancreatic cancer**

Communication orale sélectionnée

- «**Myostéatose induite par la chimiothérapie : Rôle du métabolisme mitochondrial ?**» - **Anais PASCAL**. Doctorante. Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). INSERM UMR 1069. Tours

18h30 Fin de la 1^{ère} journée

Mardi 2 juillet 2024

Programme

08h30 Accueil des participants

09h00 **Mot du nouveau directeur scientifique du CGO**
Par **Philippe Paul JUIN**. Directeur du CRCI²NA, responsable de l'équipe 7 « STRESS ADAPTATION AND TUMOR ESCAPE ». Nantes

09h10 **Session 5 | Réseau Immunothérapies**



Introduction de la session - Yves DELNESTE. Responsable du réseau. DR Responsable de l'équipe 4 "Innate Immunity and Cancer". CRCI²NA. Inserm UMR 1307/CNRS UMR 6075. Angers

Conférencière invitée : Elodie SEGURA. DR. Unité INSERM 932 « Immunité et Cancer ». Institut Curie. Paris

- «*Impact de la nutrition sur l'efficacité de la thérapie anti-PD1*»

Communications orales sélectionnées

- «*Le récepteur inné CLEC-1 agit comme point de contrôle immunitaire et limite la présentation croisée d'antigènes associés aux cellules mortes par les cDC1s.*» - **Camille LIGERON**. Doctorante. OSE Immunotherapeutics / CR2TI. Nantes
- «*Implication des lymphocytes B dans le lichen plan induit par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.*» - **Soizic GARAUD**. Post-doctorante. UMR 1227. Lymphocytes B, Auto-immunité et Immunothérapies. CHU. Brest

10h15 **Session 6 | Réseau SHS : Sciences Humaines et Sociales**



Introduction de la session - Bertrand PORRO. Responsable du réseau et coordonnateur de l'axe cancer et travail. Psychologue et docteur en psychologie de la santé. Coordonnateur du programme Rework « retour et maintien en emploi après cancer » du SIRIC ILIAD

Conférencier invité : Corentin GONTHIER. Professeur en Psychologie - Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL). Nantes Université. Nantes

- «*Les modèles en réseau : une nouvelle approche de l'analyse exploratoire pour de grands ensembles de variables*»

Communications orales sélectionnées

- «*Guéri d'un cancer pédiatrique : comment se construire sans souvenirs ?*» - **Louise HINCKEL**. Psychologue. CHU. Angers
- «*Favoriser la pratique régulière d'Activité Physique Adaptée chez les patient-es atteint-es de cachexie cancéreuse et à risque de l'être : identification des barrières et pistes de solution.*» - **Romane PEYRACHON**. Doctorante. M2S - Laboratoire Mouvement Sport Santé (Univ. Rennes 2). Bruz

11h20 **Session posters 2. Présentation orale de 3 min/poster devant le jury**

11h20 - 12h00 **Pause - Visite des stands partenaires et sponsors**

12h00

Session 7 | Réseau «Exposome Environnemental et Sociétal»



Introduction de la session - Michel SAMSON. Responsable du réseau. DR INSERM et directeur de l'Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail). Rennes

Conférenciers invités :

Bénédicte JACQUEMIN. Chargée de recherche. Irset-INSERM UMR 1085. Rennes

• «*Exposome urbain et Cancer*»

Vincent BESSONNEAU. Interne. EHESP. IRSET UMR 1085/LERES. Rennes

• «*Opérationnalisation du concept d'exposome pour une meilleure compréhension des liens entre l'environnement et le cancer*»

13h00-14h00

Déjeuner buffet - Visite des stands partenaires et sponsors

14h00

Session 8 | Réseau NET : Niches et Epigénétique des Tumeurs



Introduction de la session - Olivier HERAULT. Co-responsable du réseau. Chef du Service d'hématologie biologique du CHRU de Tours. Président de la French Society of Tumor Microenvironment (FSTM). I Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). UMR 1069. FHU GOAL. Institut Carnot OPALE. Université de Tours - Pierre-François CARTRON. Co-responsable du réseau. CRCN INSERM. Equipe «Stress Adaptation and Tumor Escape», CRCI²NA. INSERM UMR 1307/CNRS UMR6075. Nantes Université

Conférencier invité : **Rémy PEDEUX**. CR. INSERM 1242 - ERL440 - COSS. Rennes. Travaux financés par l'AOS 2020 IncRESIST

• «*Identifying new targets for therapy resistance to SMAD3 inhibition using CRISPR-screen*» »

Communications orales sélectionnées

• «*Impact des microARNs des petites vésicules extracellulaires dérivées de cancers du poumon sur la réponse immune antitumorale*» - Manon CHANG. Doctorante. Equipe 1, Immunomodulation of the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Thoracic Cancers. CRCI²NA. Nantes

• «*Impact du sécrétome de cellules du cancer du poumon non à petites cellules sur la plasticité des cellules endothéliales*» - Clara BOURREAU. Doctorante. Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021). CRCI²NA. Angers

15h20

Résultats des projets financés dans le cadre de l'Appel d'Offres Structurant CGO/Régions 2019

• **Projet HARMONY**. Porté par Mathieu HATT et présenté par Nassib ABDALLAH. Post-doctorant. Laboratoire de Traitement de l'Information médicale. UMR INSERM 1101. Brest

• **Projet GLIOTREAT**. Porté et présenté par Eric CHEVET. DR. Oncogenese Stress Signalisation - INSERM U1242. Rennes

• **Projet PARTAQUE**. Porté par Philippe COLOMBAT et présenté par Julien LEJEUNE. MCU-PH. Laboratoire Qualipsy EE-1901. Tours

16h20

Remise des prix posters et communications orales par nos partenaires : La Ligue contre le cancer Grand Ouest et la Fondation ARC



Conclusion par Loïc VAILLANT. Président du Cancéropôle Grand Ouest

16h50

Fin des 18^{èmes} Journées du CGO

Les Réseaux de Recherche du CGO



Les recherches du réseau NET ont pour but de comprendre les phénomènes de résistances aux thérapies anti-cancéreuses et de tumorigenèse via le déchiffrement i) des mécanismes épigénétiques touchant les cellules tumorales, immunitaires et les cellules du microenvironnement (cellules stromales mésenchymateuses, matrice extra-cellulaire, etc...), et ii) du dialogue intercellulaire existant entre les acteurs de la niche. Une meilleure compréhension de ces phénomènes permettrait d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients à travers le développement de biomarqueurs et de molécules innovantes ciblant les acteurs de la niche et de l'épigénétique.

Co-Responsables

Olivier Hérault, olivier.herault@univ-tours.fr

Pierre-François Cartron, pierre-francois.cartron@univ-nantes.fr

Chefs de projets

Morgan Aubry, morgan.aubry@canceropole-grandouest.com

Gwénola Cartron, gwenola.cartron@canceropole-grandouest.com

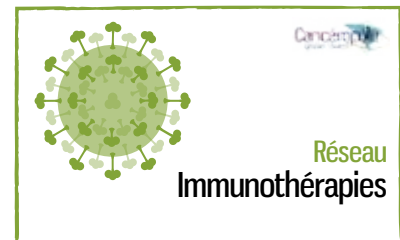
Les projets de recherche, développés en étroite collaboration avec les équipes cliniques, sont structurés autour de 3 axes (i) développer des thérapies innovantes (thérapie cellulaire, vaccination, virothérapie, anticorps thérapeutiques), (ii) étudier, le statut et la dynamique de la réponse immunitaire chez les patients et (iii) caractériser les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire associée au développement tumoral (infection, inflammation, immunosuppression).

Responsable

Yves Delneste, yves.delneste@univ-angers.fr

Cheffe de projets

Françoise Léost, francoise.leost@canceropole-grandouest.com



Le réseau regroupe des compétences dans diverses disciplines (chimie, biologie, imagerie, clinique...) qui permettent une meilleure compréhension des cancers du sein et de la prostate. Les projets portent sur les mécanismes de progression, développent des modèles pertinents et contribuent à l'identification d'outils de diagnostics pour une médecine personnalisée. L'objectif du réseau est de focaliser ses travaux de recherche sur les cancers graves du sein et de la prostate, pour mieux les comprendre et identifier leurs vulnérabilités afin de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques et d'améliorer in fine la prise en charge des patients.

Co-Responsables

Gaëlle Fromont (thématique Prostate), gaelle.fromont-hankard@univ-tours.fr

Sophie Barillé-Nion (thématique Sein), sophie.barille@univ-nantes.fr

Cheffe de projets

Françoise Léost, francoise.leost@canceropole-grandouest.com

Les Réseaux de Recherche du CGO

Fusion du Réseau Produits de la mer en cancérologie, du Réseau Canaux ioniques et cancer et du projet CONCERTO (MitoChOndrial targets iN canCER meTabolic reprOgramming, AOS 2017), le réseau Molécules marines, métabolisme et cancer regroupe des équipes multidisciplinaires (chimie, biologie, biochimie, clinique, plates-formes technologiques). Cette pluridisciplinarité a permis de développer ce réseau allant de la recherche fondamentale et de la conception de molécules jusqu'à la clinique dans une volonté de développer une recherche translationnelle.

Co-Responsables

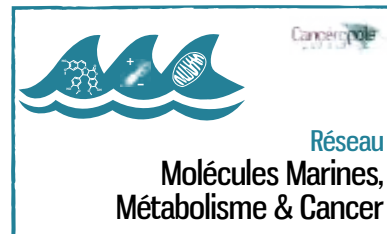
Christophe Vandier (thématique Canaux ioniques et Cancer), christophe.vandier@univ-tours.fr

Sylvain Routier (thématique Molécules Marines), sylvain.routier@univ-orleans.fr

Référent Métabolisme : Jean-François Dumas, jean-francois.dumas@univ-tours.fr

Cheffe de projets

Aurore Douaud-Lecaille, aurore.lecaille@canceropole-grandouest.com



Ce réseau favorise l'émergence de projets de recherche en sciences humaines et sociales (psychologie, sociologie, linguistique) sur le cancer. La recherche du réseau s'articule autour de 5 grands axes thématiques: Qualité de vie patients/soignants, Cancer et travail, Oncopédiatrie, Prévention-dépistage et annonce du cancer

Responsable

Bertrand Porro, bertrand.porro@univ-angers.fr

Chef de projets

Morgan Aubry, morgan.aubry@canceropole-grandouest.com

Les acteurs de ce réseau (chimistes, biologistes, physiciens, radiopharmaciens, médecins nucléaires, radiothérapeutes...) développent des techniques qui permettent d'atteindre spécifiquement les tumeurs, en épargnant au maximum les tissus sains, dans le but de les diagnostiquer ou de les détruire. Afin de réaliser ces objectifs, ils développent ou s'appuient sur des techniques d'imagerie médicale et de radiothérapies innovantes.

Responsable :

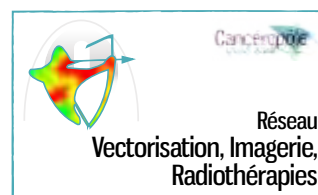
Dimitris Visvikis, Visvikis.Dimitris@univ-brest.fr

Suppléant

Michel Chérel, Michel.Cherel@univ-nantes.fr

Cheffe de projets

Françoise Léost, francoise.leost@canceropole-grandouest.com



Les Réseaux de Recherche du CGO



Le réseau a pour but de fédérer les équipes de recherche du Grand Ouest autour de la problématique de l'Exposome.

Les objectifs sont de mieux étudier et comprendre les facteurs de risques des cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme, de façon à réduire l'exposition des personnes à ces facteurs. Parmi les facteurs de risques connus ou suspectés impliqués dans l'apparition des cancers de l'Homme, les facteurs environnementaux et professionnels tiennent une place prépondérante. Cette prévention abordera aussi la notion d'exposome, qui vise à prendre en compte les expositions environnementales de façon globale sur toute la durée de la vie, en y intégrant les facteurs liés aux modes de vie (nutrition, addictions, etc).

Responsable

Michel Samson, michel.samson@univ-rennes1.fr

Chef de projets

Morgan Aubry, morgan.aubry@canceropole-grandouest.com

Le réseau permet de structurer l'oncopédiatrie à l'échelle inter-régionale (Bretagne, Centre-Val de Loire et Pays de la Loire) en relevant le double défi de mutualiser des ressources/données et de développer des projets communs, indispensables dans le domaine des tumeurs rares. Ainsi, GOCE développe la recherche préclinique en réunissant les différentes équipes de recherche des Établissements Publics à caractère Scientifique et Technologique (INSERM, CNRS) du Grand Ouest travaillant dans le domaine de l'oncologie pédiatrique.

Co-Responsables

Isabelle Pellier, ispellier@chu-angers.fr

Françoise Redini, francoise.redini@univ-nantes.fr

Cheffes de projets

Emilie Gislier, Emilie.Gislier@chu-angers.fr

Aurore Douaud-Lecaille, aurore.lecaille@canceropole-grandouest.com



Les Plates-Formes du CGO

> Réseau des tumorothèques du Grand Ouest (RTGO)

La plupart des villes intégrées dans le Cancéropôle Grand Ouest ont des espaces destinés à stocker des échantillons de tumeurs et d'éléments biologiques associés (ARN, ADN) prélevés sur des patients atteints de cancer.

Les tumorothèques sont des structures permettant le recueil, la conservation, et l'utilisation d'échantillons biologiques congelés provenant de patients atteints de cancer. Chaque échantillon (tissus, cellules, sang, ...) doit être annoté avec des données cliniques, biologiques et pathologiques.

Les tumorothèques ont une double mission :

> une mission sanitaire permettant d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Les indications de cryo-préservation à visée sanitaire concernent, hors hémopathies : les sarcomes, les lymphomes, et les tumeurs pédiatriques.

> une mission de recherche en permettant, par la constitution de collections biologiques, l'accès à des prélèvements tumoraux indispensables à l'avancement des programmes de recherche translationnelle.

Responsable du réseau : Gaëlle Fromont, gaelle.fromont-hankard@univ-tours.fr

Chef de projet : Morgan Aubry, morgan.aubry@canceropole-grandouest.com

> PF ImpACcell

La plate-forme ImpACcell a pour objectif, pour chaque molécule testée, de déterminer l'effet inhibiteur sur la croissance cellulaire ou l'effet toxique ainsi que de déterminer les activités biologiques. <https://impacell.univ-rennes1.fr/>

Responsable : Rémy Le Guével, remy.leguevel@univ-rennes1.fr

> PF QUALITE DE VIE ET CANCER

Le Programme B « Changements, transitions et processus adaptatifs dans le contexte du travail » (Dir. E. Fouquereau) de l'EA 2114 « Psychologie des Ages de la Vie » vient d'intégrer la plate-forme nationale « Qualité de vie et Cancer ». Cette plate-forme existe depuis 5 ans. Elle est financée par la Ligue Nationale contre le Cancer et reçoit des aides des cancéropôles. Cette plate-forme a un rôle d'expertise dans le domaine de la qualité de vie en cancérologie.

Chef de projets national : Sophie Parnalland, sparnalland@cgl.fr

Contacts Grand Ouest :

Pour les soignants : Nicolas Gillet, nicolas.gillet@univ-tours.fr

Pour les patients : Angélique Bonnaud-Antignac, angelique.bonnaud@univ-nantes.fr

> PF KISSf

La plate-forme Kinase Inhibitor Specialized Screening Facility est spécialisée dans le criblage d'inhibiteurs de protéines kinases. <http://www.sb-roscoff.fr/fr/station-biologique-de-roscoff/services/plateformes-technologiques/kissf-plate-forme-de-criblage-d-inhibiteurs-de-proteines-kinases>

Contact : Stéphane Bach, Roscoff. bach@sb-roscoff.fr

> PF SALSA

La plateforme SALSA (Synthèse et Analyse pour La Santé, l'Agronomie et le bien-être) labélisée IBiSA est un regroupement de trois plateformes existantes à l'ICOA : Plateforme de synthèse + Service RMN / Plateforme des Techniques Analytiques (PTA) / Plateforme HRMS FR 2708

Elle permet de répondre, spécifiquement, sur un seul site, aux besoins des utilisateurs internes et externes, tant académiques qu'industriels. Elle offre de nombreuses possibilités de prestations de qualité en utilisant des ressources variées, technologies de pointe et méthodes originales de la synthèse organique et de la chimie analytique au travers de capacités en techniques séparatives, spectroscopiques et spectrométrie de masse, dans le domaine du vivant et plus particulièrement en santé, agronomie et bien-être. <https://www.icoa.fr/fr/content/plateforme-salsa>

Contact : salsa@univ-orleans.fr

> PF PLATiMed

La plateforme PLATiMed, portée par le Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale (LaTIM - INSERM), a pour objectif d'assister et faciliter la recherche, le développement et la validation de dispositifs ou protocoles médicaux innovants, en mettant à disposition des équipements de pointe associés à une expertise unique. Cette plateforme se compose de deux plateaux techniques permettant de répondre pleinement aux besoins des laboratoires de recherche et industriels du domaine. <https://platimed.fr/>

Contact : info@platimed.fr

> PF CalciScreen

CalciScreen est un centre de R & D et de services dédié à l'identification de modulateurs de signalisation Ca²⁺ + pour des applications thérapeutiques. Il réunit les moyens et l'expertise, à l'interface entre chimie et biologie, de 3 laboratoires situés à Tours, Brest et Orléans. CalciScreen est le premier centre d'Europe à offrir des services de phases précliniques in vitro à in vivo dans le domaine des maladies liées au calcium. <https://nouveau.univ-brest.fr/lbai/fr/page/calciscreen>

Contact : contact@calciscreen.fr



Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**

Fondation ARC

pour la recherche sur le cancer

IN 2022

28,59 M €

alloués à la **mission sociale**
(recherche et information
du public).

271

projets de recherche soutenus.

190

scientifiques bénévoles ont
apporté leur expertise pour
sélectionner les projets de
recherche les plus prometteurs
pour les patients.

113

jeunes chercheurs ont reçu
notre aide pour inventer la
recherche de demain.

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer. Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie. Notre objectif : parvenir un jour à guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un élan de solidarité des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**



Pour plus d'informations
www.fondation-arc.org

Suivez-nous !



@FondationARC



PRIX DES COMMUNICATIONS JEUNES CHERCHEURS

DES 18^{ÈMES} JOURNÉES DU CANCÉROPÔLE GRAND OUEST

1^{er} Prix Communication orale de la Fondation ARC : 1200 euros

**2^{ème} Prix Communication orale des 15 comités départementaux du
Grand Ouest de la Ligue contre le cancer** : 1000 euros

**1^{er} Prix Poster des 15 comités départementaux du
Grand Ouest de la Ligue contre le cancer** : 900 euros

2^{ème} Prix Poster de la Fondation ARC : 800 euros

Ces montants pourront être utilisés par les lauréats afin de leur permettre de se rendre à un congrès national ou international ou de bénéficier d'une formation relative à leur domaine de recherche.

Le Cancéropôle Grand Ouest remercie sincèrement la Ligue
contre le cancer et ses 15 comités départementaux du Grand Ouest,
ainsi que la Fondation ARC pour leur soutien à l'occasion de ses Journées.





L'ANALYSE PROTÉOMIQUE À MOBILITÉ IONIQUE : UNE APPROCHE MOLÉCULAIRE DE HAUTE SENSIBILITÉ POUR DISSÉQUER L'HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE DES CANCERS DU SEIN LUMINAUX

Introduction par François GUILLONNEAU. Responsable de la plate-forme PROT'ICO - Anne PATSOURIS. Oncologue - Hamza LASLA. Biostatisticien. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers-St Herblain.

francois.guillonneau@ico.unicancer.fr

anne.patsouris@ico.unicancer.fr

Hamza.Lasla@ico.unicancer.fr

Anne PATSOURIS ^{1,2}, Hamza LASLA ^{1,2}, François GUILLONNEAU ^{1,2,3}, Catherine GUETTE ^{1,2,3}, Alice BOISSARD ^{1,2}, Cecile HENRY ^{1,2}, Mario CAMPONE ^{1,2,3}, Philippe JUIN ^{2,3}, Veronique VERRIELE ^{1,2}

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

2 - SIRIC ILIAD

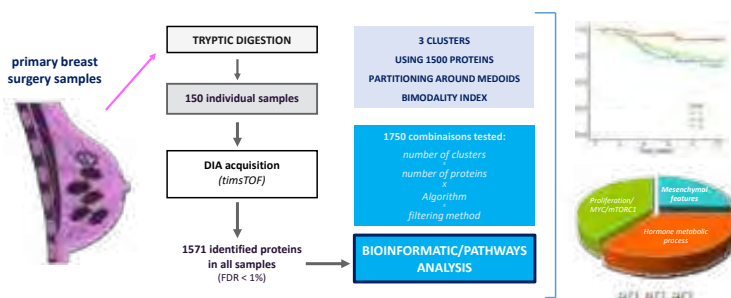
3 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)

Estrogen positive/HER2 negative (ER+/HER2-) early (e) breast carcinoma (BC) is a heterogeneous entity. Label-free quantification of whole proteome, which complements mRNA expression analysis, is allowed by the Bruker timsTOF Pro mass spectrometer, newly installed at the Prot'ICO facility in Angers, with data-independent acquisition (DIA-PASEF) approach. The aim of this study was to explore if this approach of global proteomic combined with a bioinformatic analysis could identify subgroups of ER+/HER2- eBC of different prognosis.

Methods : Frozen primary tumors were collected from ER+/HER2- eBC patients treated in the ICO cancer center between 2006 and 2009 for a first occurrence of unilateral invasive carcinoma of no special type. Clinicopathologic characteristics as outcomes were collected. Each sample was analyzed with a DIA approach and calculated with Spectronaut in library-free mode. Only proteins identified with 4 peptides were retained.

Results : Proteomic data from 150 patients, were analyzed. Median follow-up was 51 years. Thirty patients presented with metastatic relapse (MR). To assign samples to specific molecular profiles, unsupervised analyses were performed using consensus clustering. 1750 combinations between number of clusters, algorithm, filtering method and ten different numbers of protein were tested. The optimal number of clusters was 3, using 1500 proteins with the association of partitioning around medoids and the bimodality index as respectively algorithm and filtering method. Forty-three samples were distributed in cluster 1 (C1; 29%); 62 in cluster 2 (C2; 41%) and 45 in cluster 3 (C3; 30%). Ninety-six, 55 and 71 % of patients were classified by immunohistochemistry as luminal B in C3, C2 and C1, respectively. C2 shows the best distant metastasis-free survival and C3 was enriched in SBR high tumors. The biological processes underlying cluster C3 are related to proliferation, MYC and mTORC1 pathway activation and interferon response. C2 was more characterized by hormone metabolic process with higher expression of PIP while C1 presented mesenchymal features: EMT, coagulation, fatty acid metabolism, adipogenesis, hypoxia.

Conclusion : New high throughput global proteomic is able to discriminate between ER+/HER2- eBC in subgroups of distinct prognosis. C1 has biological characteristics (invasion, EMT) that are not covered by current systemic treatments and may open up new therapeutic possibilities.



LES TRANSITIONS D'ÉTAT CELLULAIRE LIÉES À L'EMT ET À LA CILIOGENÈSE PRIMAIRE FAVORISENT LA RÉSISTANCE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS DU SEIN TRIPLE NÉGATIFS

Par Camille TESSIER. Doctorante. Equipe 7, Stress Adaptation and Tumor Escape. CRCI²NA. Nantes
camille.tessier1@etu.univ-nantes.fr

Camille TESSIER ^{1,2,3,4,5}, Jennifer DERRIEN ^{1,2,3,4,5}, Vincent GUEN ^{1,2,3,4,5}

1 - Nantes université

2 - Inserm

3 - CNRS

4 - Université d'Angers

5 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)

La résistance thérapeutique dans les cancers est souvent associée à l'activation de programmes de plasticité cellulaire qui permettent aux cellules malignes de s'adapter et d'échapper aux traitements.

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) est un programme de plasticité cellulaire activé dans les cancers du sein triple négatifs (TNBC). Elle favorise la ciliogénèse primaire dans les cellules cancéreuses, afin d'induire des propriétés souches, et permettre la tumorigénèse.

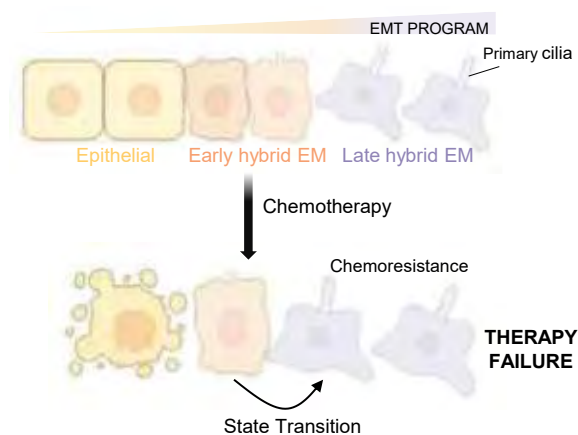
Malgré le rôle central de l'EMT/cils primaires dans la tumorigénèse des cancers du sein triple négatifs, le rôle de cet axe dans la résistance thérapeutique reste largement inexploré.

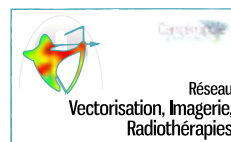
Nous montrons ici que les organoïdes dérivés de cellules chimiorésistantes sont enrichis en cellules qui résident dans un état hybride épithélial/mésenchymateux (E/M) et qui assemblent des cils primaires.

Nous avons découvert, grâce à la génomique single cell, que la transition de l'état cellulaire favorise l'émergence de cellules hybrides E/M à un stade avancé, qui activent un programme transcriptionnel de ciliogénèse en réponse à la chimiothérapie. De plus, nous démontrons que les cils primaires favorisent la survie des cellules cancéreuses en réponse à la chimiothérapie.

Enfin, nous montrons que le ciblage pharmacologique de la ciliogénèse induit la mort de cellules chimiorésistantes qui résident dans un état E/M.

Dans l'ensemble, nos résultats établissent un nouvel aspect de la biologie cellulaire de la résistance thérapeutique des cancers du sein triple négatifs.





RIGIDITÉ DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ET DOMMAGES À L'ADN DANS LE CANCER DU SEIN

Par Cloé DEHOURS. Doctorante. Institut de Cancérologie de l'Ouest - InGenO - Intégrité Génomique et Oncologie. Angers
cloe.dehours@ico.unicancer.fr

Cloé DEHOURS¹, Maëlle BERTHO¹, Maëlle LOCATELLI², Pierre VIDY^{1,3}

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest - InGenO - Intégrité Génomique et Oncologie

2 - Department of Biology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599, USA

3 - Department of Cancer Biology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA

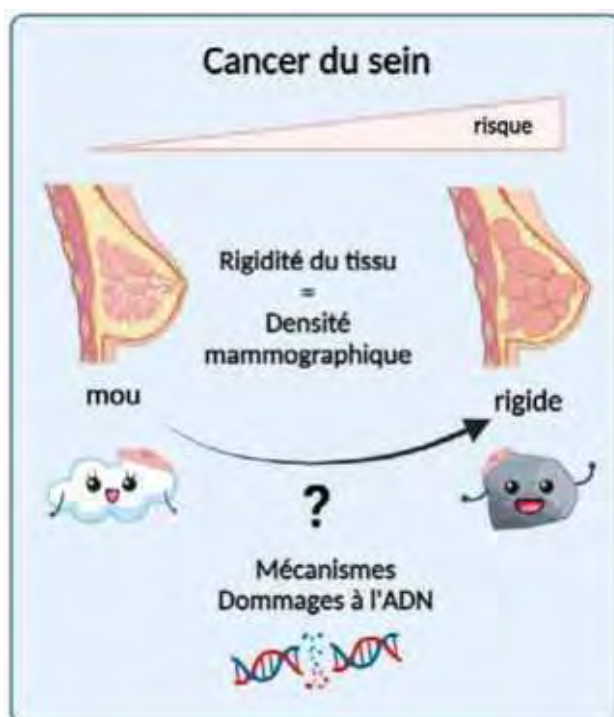
Le cancer du sein affecte plus de 2 millions d'individus par an dans le monde. L'un des facteurs de risque de ce cancer est une densité mammographique (DM) élevée. Ces tissus denses présentent davantage de collagène fibrillaire dans la matrice extracellulaire, ce qui forme un environnement rigide autour de l'épithélium.

Au vu de l'importante proportion de femmes ayant une DM élevée (28% des femmes adultes en France), de l'ampleur du risque associé (4 à 6 fois) et de la possibilité de moduler la DM par une intervention diététique notamment à l'adolescence, comprendre le lien entre DM et induction du cancer pourrait impacter la prévention primaire de ce cancer.

Au niveau moléculaire, le risque de cancer du sein est fortement lié aux lésions et à la réparation de l'ADN. L'effet de la rigidité du microenvironnement cellulaire sur les réponses aux cassures à l'ADN est cependant largement inconnu. Notre modèle d'étude se compose de substrats de rigidités différentes utilisés pour la culture de cellules épithéliales mammaires. Nous montrons d'abord que plus la rigidité du substrat cellulaire est grande, plus les facteurs de réparation de l'ADN 53BP1 et γ H2AX sont impliqués aux réponses aux cassures à l'ADN. Les cellules sur substrats rigides semblent réparer leurs dommages dans les heures suivant le traitement contrairement aux cellules sur substrats mous où un taux de dommages subsiste.

Au niveau mécanistique, nous étudions l'ensemble structural reliant la matrice extracellulaire au noyau montrons que l'effet mécanique implique les intégrines et le complexe LINC mais ne nécessite pas l'intégrité du réseau de filaments d'actine et des microtubules. L'ensemble de ces résultats s'appuient sur un système d'imagerie de cellules vivantes intégrant une source de rayons X miniature pour une résolution temporelle précise, et des analyses automatisées par des solutions informatiques intégrant l'IA.

Ce travail offre la perspective d'une meilleure compréhension des mécanismes de risque conférés par les tissus rigides, pertinente pour mieux aborder la prévention primaire du cancer du sein.



CLASSIFICATION DES CELLULES CANCÉREUSES PAR PROFILAGE CALCIQUE

Par David CROTTÈS. Post-doctorant. Inserm Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). UMR 1069. Tours

david.crottès@univ-tours.fr

David CROTTÈS¹, Camille CAUSSETTE¹, Amélie BURA¹, Maxime GUÉGUINOU¹, Dorine BELLANGER¹, Alison ROBERT¹, Mathilde CANCEL¹, Gaëlle FROMONT¹, Christophe VANDIER¹, Karine MAHEO¹, Thierry BROUARD²

1 - 1 Inserm UMR1069 N2COx

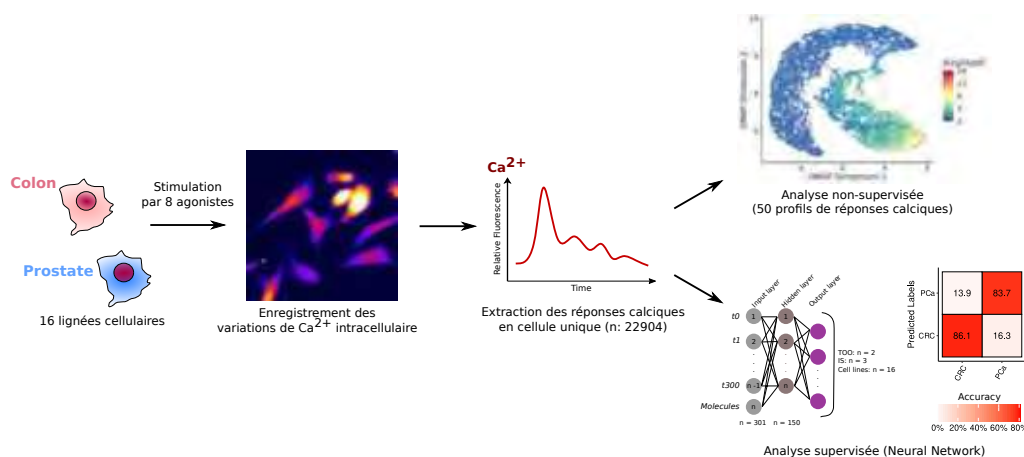
2 - LIFAT EA6300

Le calcium est un second messager essentiel et ubiquitaire contrôlant des fonctions cellulaires différentes (la prolifération, l'apoptose, la migration, le métabolisme cellulaire, ...). Dans les cancers, la signalisation calcique est fortement perturbée par l'expression aberrante de protéines (canaux et échangeurs ioniques) et la formation d'onco-complexes régulant les flux calciques extra et intracellulaires. L'activité de ces transporteurs ioniques et leurs interactions au sein des différentes organelles définissent à la fois les amplitudes, les durées et les fréquences des oscillations de la concentration du calcium cytosolique. Plusieurs études ont mis en évidence que la spécificité de ces oscillations calciques peut être associée à différentes voies de signalisations (telles que les voies NFAT ou NF-κB) ou à des types cellulaires particuliers.

Nous avons émis l'hypothèse que les spécificités des oscillations calciques pourraient être représentatives de l'identité cellulaire et de ses caractéristiques phénotypiques.

Nous avons ainsi développé une approche permettant de collecter sur un panel de lignées cellulaires issues de cancers colorectaux et prostatiques, leur profils de réponses calciques induits par différents effecteurs à l'échelle de la cellule unique. En utilisant des outils d'apprentissage automatique (machine learning) supervisé et non-supervisé, nous avons pu démontrer que la seule signature des profils calciques permettait de prédire l'identité cellulaire et ses caractéristiques phénotypiques.

Nos résultats permettent ainsi d'envisager le développement d'une technologie pour la détection de différents types cellulaires à partir de leur profils calciques.





ACCÉLÉRATEUR COUPLÉ IRM : ENJEUX DE RECHERCHE

Par Renaud DE CREVOISIER. PU-PH. Onco-radiothérapeute. Directeur général du Centre Eugène Marquis. Rennes
r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr

Renaud DE CREVOISIER^{1,2}, Antoine SIMON², Oscar ACOSTA², Jean-Claude NUNES², Anaïs BARATEAU^{1,2}, Joel CASTELLI^{1,2}, Caroline LAFOND^{1,2}

1 - CRLCC Eugène Marquis

2 - Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image

L'accélérateur couplé à une IRM (MRI-Linac) est une évolution technologique très récente en radiothérapie. Très prometteur mais couteux, cet équipement pose cependant de nombreuses questions de recherche dans les domaines suivants :

1. Traitement d'image et radiophysique :

- nécessité d'un calcul de dose sur imagerie IRM impliquant idéalement la génération d'un scanner synthétique ;
- stratégie de radiothérapie stéréotaxique adaptative ou replanification à chaque séance, intégrant également une approche de gating/tracking ;
- cumul de dose dans des structures anatomiques déformables pour une stratégie de radiothérapie guidée par la dose ou pour un reporting de la dose effectivement délivrée (et pas seulement planifiée) ;
- simplification du workflow en supprimant l'étape de planification initiale ;
- radiomics visant à identifier des paramètres issus des IRM per-thérapeutiques pour prédire le risque de récurrence, voire de toxicités.

2. Recherche clinique : nécessité d'essais cliniques médico-économiques, de phase II ou idéalement de phase III, visant à démontrer la supériorité clinique (augmentation de contrôle local et baisse de toxicité) de cette stratégie basée sur accélérateur-IRM, par rapport à une approche standard (principalement sur CBCT), avec évaluation du coût des traitements.

Au total, l'accélérateur couplé IRM est une révolution dans le monde de la radiothérapie, correspondant à un nouveau champ de radiothérapie guidée par imagerie non-irradiante. Les problématiques principales sont présentées.

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



DÉVELOPPEMENT DE SPHÉROÏDES DE CANCER DU SEIN AFIN D'ÉVALUER IN VITRO DES FRAGMENTS D'ANTICORPS ET DES IMMUNOCONJUGUÉS

Par Emmanuel DOUEZ, Assistant hospitalier universitaire, UPR 4301, CBM, Département Nanomédicaments et Nanosondes, CNRS. Service de Pharmacie Hospitalière, CHRU. Tours
emmanuel.douez@univ-tours.fr

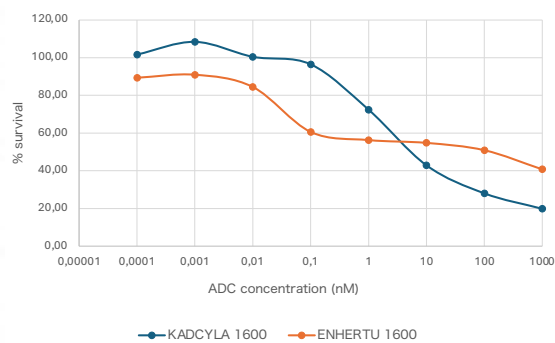
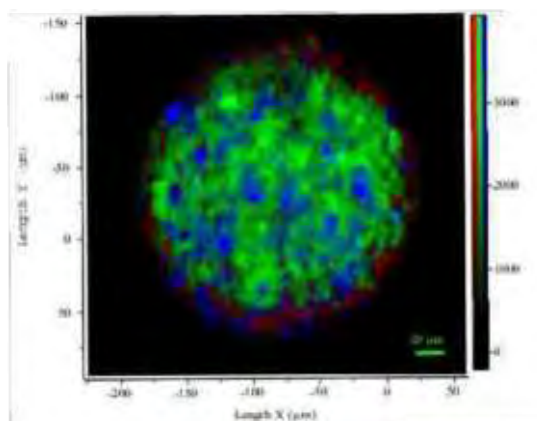
Emmanuel DOUEZ^{1,2}, Abolfalz ZEKRI YAZDI¹, Mélanie LEDARD¹, Nicolas AUBREY³, Emilie ALLARD-VANNIER¹

1 - UPR 4301, CBM, Département Nanomédicaments et Nanosondes, CNRS, Tours, France

2 - Service de Pharmacie Hospitalière, CHRU de Tours, Tours, France

3 - UMR12 ISP, Équipe BioMAP, Université de Tours-INRAE, Tours, France

Actuellement en Europe, deux antibody-drug conjugates (ADC) sont approuvés dans le cancer du sein HER2+ (Kadcyla, Enhertu) et un dans le cancer du sein triple négatif (Trodely). L'intérêt de ces ADC pourrait être limitée par leur taille importante (150 kDa), ce qui est associé parfois à une mauvaise pénétration dans les tumeurs (Deonarain et al. 2018). C'est pourquoi de nouveaux formats d'immunoconjugués ou FDC (fragment-drug conjugates) sans Fc sont développés à Tours. Dans une étude *in vivo* récente (Douez et al. 2024), il a déjà été démontré l'intérêt des FDC à base de minibody dans la réduction du volume tumoral d'un modèle murin de cancer du sein HER2+. Afin de mieux sélectionner les entités développées à tester *in vivo*, un modèle de transition *in vitro* de sphéroïde 3D est développé dans cette étude. Ce modèle 3D utilise des plaques de très faible adhésion afin de permettre la formation du sphéroïde. Une mesure des diamètres des sphéroïdes est d'abord réalisée en ensemençant différentes concentrations cellulaires sur des lignées BT-474 ou HCC38. Puis une évaluation de la viabilité/cytotoxicité sur le sphéroïde est réalisée après dépôt de différents traitements à base d'immunoconjugués par quantification de l'ATP (CellTiter Glo3D, Promega). Les résultats de viabilité/toxicité après traitement par Kadcyla et Enhertu sur BT-474 montrent des IC50 de 1.841nM et 0.044nM respectivement en utilisant des sphéroïdes de 2 jours avec 1600 cellules. Une méthode d'évaluation de l'intégrité membranaire des sphéroïdes est également réalisée en utilisant l'imagerie confocale multispectrale en incubant du Nile Red en tant que marqueur membranaire. Actuellement des études d'internalisation/pénétration des ADC et fragments dans les sphéroïdes sont menées en utilisant la microscopie à fluorescence. Pour cela, soit les ADC sont pré incubés avec de la ppL-phycoerythrine (ppL-PE), soit les fragments sont couplés avec la fluorescéine. Le but est d'évaluer le degré de pénétration de ces entités dans les sphéroïdes de tumeur.



PRODUCTION DE PB-203 DÉDIÉE À L'IMAGERIE MÉDICALE

Par Thomas SOUNALET. Chargé de Recherche. Subatech, UMR 6457, IMT Atlantique, CNRS/IN2P3. Nantes
thomas.sounalet@subatech.in2p3.fr

Thomas SOUNALET¹, Cyrille ALLIOT², Nadia AUDOUIN², Nicolas BOZOVIC³, Fabien BRELET², Rémy DUREAU³, Arnaud GUERTIN¹, Ferid HADDAD^{1,2}, Keerthana KAMALAKANNANA¹, Etienne NIGRON², Maryne TARINAS², Aurélien VIDAL²

1 - Subatech, UMR 6457, IMT Atlantique, CNRS/IN2P3, Université de Nantes

2 - GIP ARRONAX

3 - Orano Med

Le plomb-212 ($t_{1/2} = 10,6$ h) et le plomb-203 ($t_{1/2} = 51,9$ h) peuvent être utilisés comme une paire d'isotopes pour des applications

théranostiques en médecine nucléaire. Pb-212 peut être obtenu à partir de la décroissance du thorium-232 et est utilisé pour l'alpha-thérapie alors que Pb-203 peut être produit par irradiation de protons ou de deutérons sur une cible de thallium et permet la tomographie à émission monophotonique (TEMP).

Depuis septembre 2023, Pb-203 est produit une fois par mois en irradiant avec des deutérons sur une cible de Tl-205 enrichie. L'irradiation est réalisée au GIP ARRONAX. Au temps de calibration (TC) qui est fixé 2 jours après le tir, la pureté de Pb-203 était supérieure à 99,5% et toutes les radio-impuretés étaient en dessous de la limite de détection de γ -spectrométrie, à l'exception de Pb-201 (moins de 0,5%). En outre, au TC, en moyenne 1500 MBq d'activité de Pb-203 était produite. Cette activité peut être augmentée en augmentant la durée de tir. Le rendement de la séparation chimique de Pb-203 variait de 80% à 90%. Dans la solution purifiée de Pb-203, tous les métaux qui sont susceptibles d'être présents dans la solution (Ti, Pb, Fe, Ni, Au) étaient en dessous de la limite de détection de ICP-OES. Parallèlement, le rendement de la récupération de Tl-205 était supérieur à 90%, ce qui lui permet de recycler plusieurs mois après la décroissance complète de Tl-202.

En outre, le radiomarquage a été testé avec le peptide DOTATATE utilisant 250 MBq de Pb-203 par 100 μ g de peptide, comparable aux conditions des essais cliniques. Les premiers résultats ont montré que la pureté radiochimique à la fin de la synthèse était de 99% et que la stabilité de l'environnement réactif après 12 heures, 24 heures et 96 heures était supérieure à 98%.

Toutes ces valeurs sont prometteuses pour la production à l'échelle industrielle de Pb-203 de haute pureté, et les résultats seront discutés au cours de ma présentation. Notre spécification du produit Pb-203 sera également montrée.



ACCESSIBILITÉ DE LA CHROMATINE DURANT LA RÉPONSE AUX DOMMAGES À L'ADN

Par Chloé HOMMAIS. Master. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers
chloehommais@gmail.com

Chloé HOMMAIS¹, Amine MAAROUF¹, Liam HOLT², Pierre-Alexandre VIDÉ¹

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

2 - Institute for Systems Genetics, New York University Langone Health, New York, NY 10016, USA

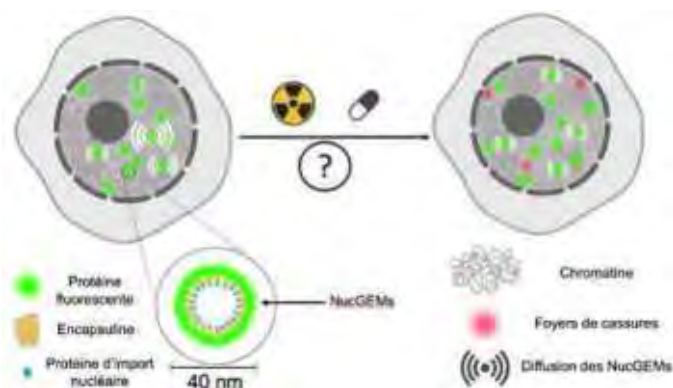
La mobilité de la chromatine, la viscosité du nucléoplasme et l'encombrement moléculaire du noyau sont autant de facteurs capables d'influencer les fonctions génomiques telles que la transcription, la traduction et la réparation de l'ADN. Cette dernière est essentielle au maintien de l'information génétique et de l'intégrité du génome. La réponse aux dommages à l'ADN implique l'accès de multiples complexes de réparation aux cassures. Pour mieux comprendre l'accessibilité des protéines et complexes de réparation à la chromatine, ainsi que leurs mobilités, nous utilisons des nanoparticules multimériques encodées génétiquement (NucGEMs). Ce sont des sphères de 40 nm de diamètre couplées à une protéine fluorescente et une séquence d'import nucléaire. Nous observons par microscopie de cellules vivantes les NucGEMs à l'intérieur du noyau et les suivons grâce à leur fluorescence, pour déterminer leur coefficient et leur mode de diffusion. Les mouvements de ces nanoparticules reflètent les propriétés biophysiques du noyau et leur diffusibilité informe de l'accessibilité de la chromatine par les macromolécules. Les cassures à l'ADN sont induites par des rayons X (issus d'une source miniature intégrée au microscope). Nous observons une hétérogénéité de la dynamique des NucGEMs entre cellules et au sein d'un même noyau. Après l'induction de cassures, nous mesurons une diminution de leur mobilité. Pour comprendre les mécanismes en jeu, nous utiliserons des inhibiteurs tels que l'olaparib pour interférer avec les facteurs de la réparation. Des drogues épigénétiques seront utilisées pour modifier artificiellement la compaction de la chromatine. Ce projet permet de mieux cerner les phénomènes biophysiques se déroulant dans le noyau en réponse aux cassures à l'ADN, ainsi que l'impact de ces changements sur les conséquences des expositions génotoxiques des cellules.

Accessibilité de la chromatine durant la réponse aux dommages à l'ADN

Chloé Hommais¹, Amine Maarouf¹, Liam Holt², Pierre-Alexandre Vidi¹

¹ Institut de Cancérologie de l'Ouest, F-49055 Angers, France

² Institute for Systems Genetics, New York University Langone Health, New York, NY 10016, USA



Session 3 Réseau Oncopédiatrie du Grand Ouest

Conférencière invitée



RÉSEAU ONCOPÉDIATRIE : LES NOUVEAUX DÉFIS DE LA RECHERCHE

Par Françoise REDINI. Co-reponsable du réseau. DR à l'INSERM. Vice-Présidente du comité départemental Loire-Atlantique de la Ligue contre le cancer. Responsable de la mission Qualité auprès de la direction générale de l'INSERM. Nantes

francoise.redini@univ-nantes.fr

Le réseau onco-pédiatrie « REOCHILD » a été créé en janvier 2023, sous l'impulsion de GOCE, complément indispensable des missions initiales de GOCE : soins, enseignement, recherche clinique. Avoir une approche de recherche fondamentale et translationnelle s'est imposée de façon évidente à l'ensemble des cliniciens et des chercheurs du GO, et a pu se concrétiser grâce à l'impulsion du CGO. Un recensement des équipes de chercheurs en oncologie pédiatrique a permis de faire émerger des forces reconnues à Nantes, Angers, Rennes et Tours, en recherche fondamentale/translationnelle et en SHS. Une des forces repose sur la mise à disposition de la base LogAfter sur le suivi des patients pédiatriques dans le GO.

Depuis 18 mois, nos objectifs sont de structurer nos forces, de façon à : (i) travailler ensemble, (ii) pouvoir mutualiser l'accès au matériel biologique disponible dans les différents centres (indispensable lorsqu'on travaille avec des tumeurs rares), et (iii) répondre à des AAP nationaux et internationaux.

A ce jour, plusieurs projets sont en cours mettant en œuvre des chercheurs du GO avec des compétences complémentaires, dans les domaines de l'oncogénèse, de l'étude du microenvironnement et du positionnement thérapeutique (projet REOCHILD).

Nous avons déjà répondu à plusieurs AAP, au niveau interrégional (CGO, FHU), national (PEDIACRIEX, IMMUPEDIA), et international (eQuoL). Ces initiatives incarnent notre engagement à favoriser l'avancement des connaissances scientifiques et à améliorer les perspectives thérapeutiques pour les patients.

Cette structuration est une force pour avoir accès aux échantillons biologiques (Biobank en cours de constitution), et pour favoriser la compréhension mutuelle entre cliniciens et chercheurs.

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

CRÉATION D'UORF PAR DES VARIANTES DU 5'UTR : UN NOUVEAU MÉCANISME DE PERTE DE FONCTION DU GÈNE TP53

Par Marie BEQUIN. Doctorante. Université d'Angers. UMR Inserm 1307 – CNRS 6075.CRCI²NA. Equipe « Immunité Innée et Cancer ». Institut de Cancérologie de l'Ouest. SFR ICAT. Angers
marie.bequin@univ-angers.fr

Marie BEQUIN¹, Luisa VERGORI¹, Vincent MILON¹, Fida KHATER¹, Jonathan DAUVÉ¹, Omar SOUKARIEH², Caroline MEGUERDITCHIAN², Louise-Marie CHEVALIER¹, Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE³, David-Alexandre TREGOUËT², Yves DELNESTE¹, Alain MOREL¹, Isabelle TOURNIER¹

1 - Univ Angers, UMR Inserm 1307 – CNRS 6075, CRCI2NA, Equipe « Immunité Innée et Cancer », Institut de Cancérologie de l'Ouest, SFR ICAT, Angers

2 - Univ Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center, UMR Inserm 1219, Equipe ELEANOR, Bordeaux

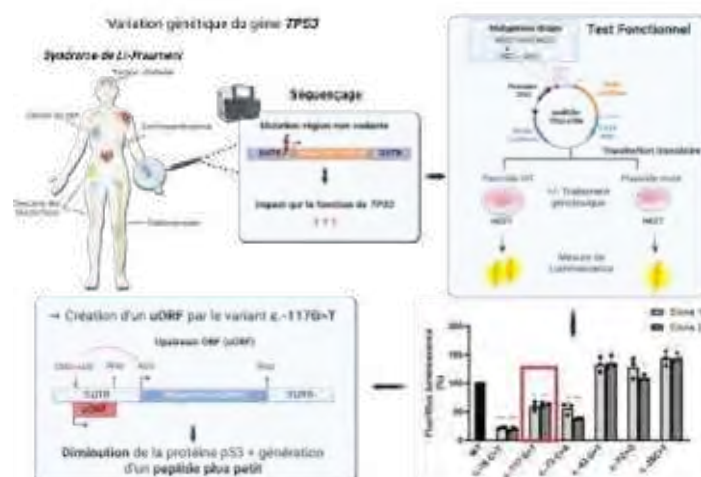
3 - Univ Rouen, UMR Inserm 1245 Cancer and Brain Genomics et Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU Rouen, Rouen

Les altérations somatiques du gène *TP53* ont un impact important sur la prise en charge médicale des patients atteints de cancer. Au niveau constitutionnel, ces altérations sont associées au syndrome de Li-Fraumeni, une prédisposition génétique au cancer touchant l'enfant et l'adulte jeune. Pour ces patients, il est essentiel de pouvoir détecter et interpréter l'ensemble des variants détectés dans *TP53* y compris dans les régions non codantes telles que les régions transcrites non traduites en 5' ou 3' (5'UTR, 3'UTR).

Des variants de ces régions peuvent impacter la stabilité et la localisation du transcrite ou encore l'efficacité de traduction. Certains variants peuvent créer des cadres de lecture ouverts en amont ou en aval du cadre de lecture (uORF ou dORF). Ces u/dORF peuvent entrer en compétition avec le cadre de lecture principal et provoquer une diminution du niveau de protéines, à l'origine d'une haploinsuffisance. De tels variants, seuls ou en combinaison avec d'autres variants, pourraient également moduler la sévérité du phénotype ou la réponse au traitement des patients.

Pour explorer cette possibilité, nous avons entrepris une étude fonctionnelle des variants des régions 5'UTR de *TP53* ainsi qu'une évaluation des outils de prédiction *in silico* dédiés aux uORF (MORFEE, UTR.annotation, utr.annotator) ou à la structure secondaire des ARN (mFold, NuPack, MxFold2). Nous avons sélectionné 35 variants du 5'UTR de p53 issus de : - tumeurs solides de patients suivis à l'ICO, - patients avec suspicion de syndrome de Li-Fraumeni (CHU Rouen) ou – répertoriés dans les bases de données patients. Nous avons développé un essai fonctionnel permettant d'étudier l'impact du variant isolé sur l'expression protéique.

Dans cet essai, sept variants réduisent l'expression de la protéine et trois variants sont associés à une augmentation. Une partie importante des variants réduisent la quantité de protéine via la création d'un uORF, constituant ainsi un nouveau mécanisme d'altération du gène *TP53*. Nos travaux démontrent la nécessité d'inclure les outils de prédiction d'uORF aux pipelines d'annotation diagnostiques utilisés en génétique somatique ou en génétique constitutionnelle. Nos travaux soulignent également la nécessité d'explorer les régions régulatrices non-codantes des gènes impliqués dans le cancer pour le diagnostic des patients.



SK2 CHANNEL / SIGMA-1 RECEPTOR COMPLEX SETS A SIGNALING HUB BOLSTERING CAF-TRIGGERED METASTATIC PROCESS IN PANCREATIC CANCER

Par Olivier SORIANI. Pr. Chef d'Equipe INSERM/CNRS à l'Institut de Biologie Valrose, Université Côté d'Azur. Nice
Olivier.Soriani@univ-cotedazur.fr

Raphael RAPETTI-MAUSS¹, Jérémy NIGRI², Camille BERENGUIER¹, Pascal FINETTI², Sarah-Simha TUBIANA², Bonnie LABRUM¹, Benoit ALLEGRIINI¹, Bernard PELLISSIER¹, Georgios EFTHYMIU², Corinne BOUSQUET³, Nelson DUSETTI², François BERTUCCI², Hélène GUIZOUARN¹, Patricia MELNYK⁴, Franck BORGESE¹, Richard TOMASINI², Olivier SORIANI¹

- 1 - Institut de Biologie de Valrose
- 2 - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille - CRCM
- 3 - Centre de recherche en cancérologie Toulouse
- 4 - Université de Lille

A significant alteration in cellular electrical patterns accompanies the onset of various diseases, including heart failure, neurodegenerative disorders, inflammation, and cancers. Indeed, increasing evidence suggests that ion channels play a role in cancer progression by influencing calcium balance, cell morphology, and, more recently, signaling pathways via membrane potential control. However, their involvement in intercellular communication within cancerous tissues remains unclear.

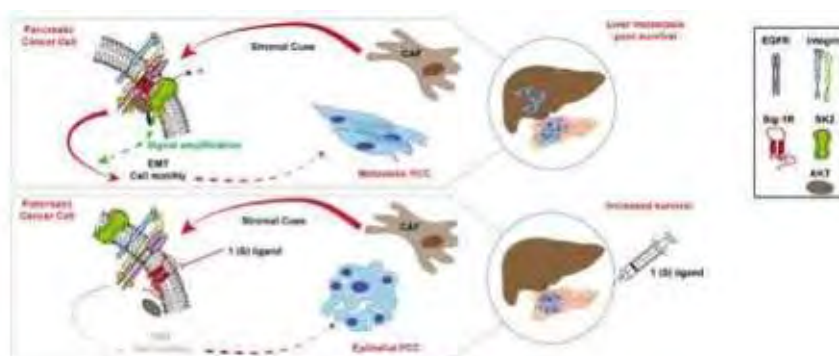
The pancreatic stroma comprises immune cells, blood and lymphatic vessels, nerves, cancer-associated fibroblasts (CAF), and an extensive extracellular matrix (ECM). CAFs play a crucial role in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) by enhancing ECM deposition, thus contributing significantly to tumor aggressiveness. Through physical interaction and secretion of molecules or vesicles, CAFs enhance cancer cell invasiveness and drug resistance, leading to metastasis.

Here we investigated whether ion channels, which remain understudied in cancer biology, contribute to intercellular communication in PDAC.

Design : We evaluated the effects of conditioned media from patient-derived cancer-associated-fibroblasts (CAF) on electrical features of pancreatic cancer cells (PCC). The molecular mechanisms were deciphered using a combination of electrophysiology, bioinformatics, molecular and biochemistry techniques in cell lines and human samples. An orthotopic mouse model where CAF and PCC were co-injected was used to evaluate tumor growth and metastasis dissemination. Pharmacological studies were carried out in the *Pdx1-Cre, Ink4a^{fl/fl} LSL-Kras^{G12D} (K1C^{pdx1})* mouse model.

Results : We report that the K⁺ channel SK2 expressed in PCC is stimulated by CAF secreted cues promoting the phosphorylation of the channel through an integrin-EGFR-AKT axis. SK2 stimulation sets a positive feedback on the signaling pathway, increasing invasiveness *in vitro* (3 fold) and metastasis formation *in vivo*. The CAF-dependent formation of the signaling hub associating SK2 and AKT requires the Sig-1R chaperone. The pharmacological targeting of Sig-1R abolished CAF-induced activation of SK2, reduced tumor progression and extended the overall survival in mice (11,7 vs 9,5 weeks).

Conclusion : We establish a new paradigm in which an ion channel shifts the activation-level of a signaling pathway in response to stromal cues, opening a new therapeutic window targeting the formation of ion channel-dependent signaling hubs.



MYOSTÉATOSE INDUITE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE : RÔLE DU MÉTABOLISME MITOCHONDRIAL ?

Par Anais PASCAL¹. Doctorante. Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). INSERM UMR 1069. Tours

anais.pascal@etu.univ-tours.fr

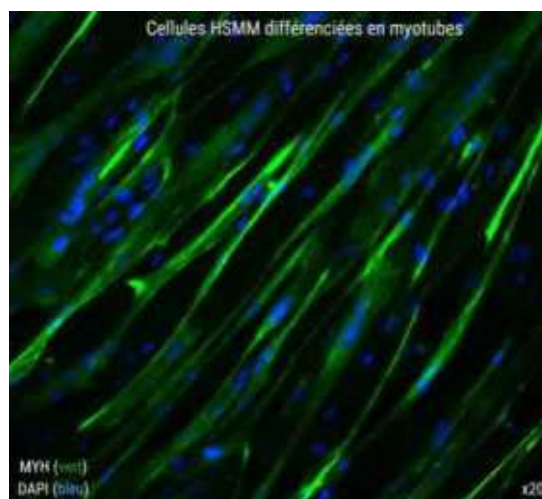
1 - Nutrition Croissance et Cancer

La myostéatose, caractérisée par l'accumulation anormale d'acides gras dans le muscle squelettique, se présente sous deux formes principales : intermusculaire et intramusculaire (Henin et al.2023). L'obésité, la cirrhose, le diabète de type II et le cancer sont des pathologies où la présence de la myostéatose a été rapportée (Milijkovic et al.2010 ; Aleixo et al.2020 ; Ebadi et al.2022).

Diverses études reportent la présence de myostéatose chez des patients porteurs de cancer du foie, gastrique, colorectal... (Aleixo et al.2020). Des données cliniques et pré-cliniques démontrent un facteur aggravant de la chimiothérapie sur la myostéatose (Almasud et al.2017 ; Lewis et al.2024). En effet, sur un modèle préclinique de cancer colorectal, l'administration d'un traitement de chimiothérapie démontre une augmentation de la myostéatose (Almasud et al.2017). Il a été largement démontré que la présence d'une myostéatose est un facteur indépendant de complications post-chirurgicales, de plus de toxicité de la chimiothérapie et de la survie des patients (Aleixo et al.2020).

Les mécanismes à l'origine du développement de la myostéatose liée à la chimiothérapie restent peu étudiés. Comprendre ces mécanismes est crucial pour identifier des cibles thérapeutiques afin de limiter la myostéatose et améliorer la réponse au traitement et la survie des patients. Des recherches préliminaires suggèrent que le métabolisme mitochondrial joue un rôle clé dans ce processus (Jana et al.2018, Gumucio et al.2019). De plus, le Pr Mazurak a démontré qu'une supplémentation adjuvante en acides gras polyinsaturés n-3, dans un modèle murin de cancer colorectal réduisant significativement la myostéatose induite par la chimiothérapie (Almasud et al.2017).

Ce projet de thèse a pour objectifs d'explorer les mécanismes in vitro, en utilisant trois modèles cellulaires i) deux lignées de myoblastes humains : HSMM et HSKM et ii) des cultures primaires de cellules squelettiques issues de biopsies. Ces cellules seront exposées à la chimiothérapie folfirinnox et divers paramètres seront mesurés 1) La cinétique d'apparition de la myostéatose, 2) le métabolisme énergétique mitochondrial, dynamique du réseau, composition lipidique et le système de contrôle qualité mitochondrial, 3) le métabolisme lipidique (transport, β -oxydation et lipogenèse de novo) et 4) le stress du RE. L'étude évaluera également l'effet direct des acides gras polyinsaturés n-3 sur la myostéatose induite par la chimiothérapie.



Session 5 Réseau Immunothérapies Conférencière invitée



IMPACT DE LA NUTRITION SUR L'EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE ANTI-PD1

Par Elodie SEGURA¹. DR. Unité Inserm 932 « Immunité et Cancer ». Institut Curie. Paris
elodie.segura@curie.fr

1 - Unité inserm 932 Immunité et cancer

La surveillance immunitaire des cancers et la réponse aux thérapies anti-checkpoint peuvent être affectées par de nombreux facteurs, en particulier la nutrition et le microbiote intestinal. Des études suggèrent que des interventions nutritionnelles pourraient apporter un bénéfice aux patients traités par thérapie anti-checkpoint. Cependant, l'effet sur les cellules immunitaires des tumeurs des produits dérivés de la nourriture et de sa digestion par le microbiote intestinal demeure mal connu. Le récepteur Aryl Hydrocarbon (AhR) est une molécule activée par des composés issus de certains végétaux ou du métabolisme du tryptophane par le microbiote. En utilisant des modèles pré-cliniques chez la souris, nous avons mis en évidence des effets importants des ligands nutritionnels d'AhR sur certains aspects de la réponse immunitaire anti-tumorale. En particulier, des expériences avec des souris déficientes pour AhR spécifiquement dans différentes cellules immunitaires ont montré que les cibles cellulaires des ligands nutritionnels d'AHR sont les cellules T, mais pas les cellules NK, ni les macrophages. Ces résultats ouvriront la voie à de nouvelles stratégies pour optimiser l'efficacité des thérapies anti-checkpoint.

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

LE RÉCEPTEUR INNÉ CLEC-1 AGIT COMME POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE ET LIMITE LA PRÉSENTATION CROISÉE D'ANTIGÈNES ASSOCIÉS AUX CELLULES MORTES PAR LES CDC1S

Par Camille LIGERON. Doctorante. OSE Immunotherapeutics / CR2TI. Nantes
camille.ligeron@etu.univ-nantes.fr

Camille LIGERON ^{1,2}, Marion DROUIN ^{1,2}, Emmanuel MERIEAU ¹, Claire USAL ¹, Aurore MORELLO ², Nicolas POIRIER ², Elise CHIFFOLEAU ¹

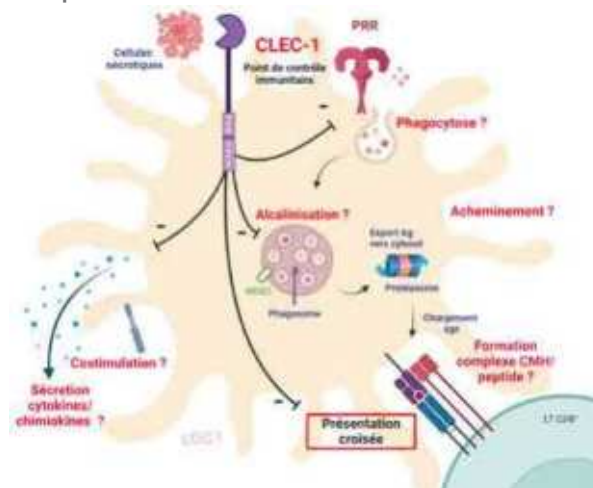
1 - 1 Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, F-44000 Nantes, France

2 - OSE Immunotherapeutics, Nantes, France

Obtenir des réponses immunitaires anti-tumorales efficaces chez les patients résistants aux traitements actuels est un défi majeur. Chez ces patients, les cellules dendritiques conventionnelles de type I (cDC1), qui jouent un rôle crucial dans l'immunité anti-tumorale, représentent des cibles thérapeutiques prometteuses. Nous avons précédemment caractérisé CLEC-1, une lectine de type C, comme étant un récepteur inné de cellules nécrotiques, particulièrement exprimé par les cDC1s et jouant un rôle de point de contrôle immunitaire. Par ailleurs, nous avons montré que des anticorps anti-CLEC-1 antagonistes augmentent la réponse anti-tumorale dans des modèles précliniques murins. Nous avons observé que l'absence de CLEC-1 au sein des cDC1s augmente la réponse T CD8+ envers des antigènes associés aux cellules nécrotiques. Cependant, les mécanismes moléculaires sous-jacents à CLEC-1 dans la maturation des cDC1 ou dans des étapes clés de la présentation croisée telles que l'internalisation et l'acheminement des antigènes restent à élucider.

Afin de déterminer si CLEC-1 joue un rôle dans la maturation des cDC1, nous avons incubé *in vitro* des cDC1 issues de la rate de souris WT ou *Clec1a* KO avec des cellules nécrotiques. Par cytométrie de flux, nous n'avons pas observé de différence dans l'augmentation du CMH-I, II ou de molécules de costimulation CD40/CD80/CD86 induite par les cellules nécrotiques suggérant que CLEC-1 ne joue pas de rôle dans la maturation des cDC1s. Afin d'évaluer le rôle de CLEC-1 dans la présentation des antigènes, nous avons mesuré le pH phagosomal après internalisation de cellules nécrotiques marquées à un colorant sensible au pH. Nous avons observé que ce pH est plus alcalin dans les cDC1s de souris *Clec1a* KO que celles des WT suggérant moins de dégradation et une préservation des antigènes pour une présentation prolongée dans le temps. Cependant, *in vitro*, nous n'avons pas observé de différence sur la quantité de complexes CMH-I/peptide présentés à la surface des cDC1s au cours des premières 24h.

En conclusion, nos résultats suggèrent un rôle inhibiteur de CLEC-1 dans l'alcalinisation du phagosome qui pourrait limiter l'approvisionnement continu en antigène nécessaire pour induire des réponses TCD8+ efficaces et durables. Ainsi, CLEC-1, en limitant la présentation croisée d'antigènes par les cDC1, représente une cible intéressante pour l'immunothérapie contre le cancer.



IMPLICATION DES LYMPHOCYTES B DANS LE LICHEN PLAN INDUIT PAR LES INHIBITEURS DES POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Par Soizic GARAUD. Post-doctorante. UMR 1227. Lymphocytes B, Auto-immunité et Immunothérapies. CHU. Brest
soizic.garaud@univ-brest.fr

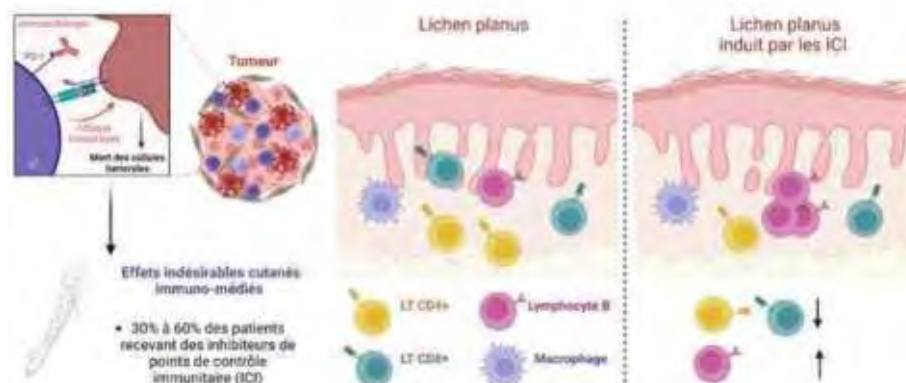
Alice TISON ^{1,2}, Delphine LEGOUPIL ², Marion LE ROCHAIS ¹, Patrice HÉMON ¹, Nathan FOULQUIER ^{1,2}, Quentin HARDY ³, Sophie HILLION ¹, Arnaud UGUEN ^{1,3}, Jacques-Olivier PERS ¹, Laurent MISERY ³, Divi CORNEC ^{1,2}, Soizic GARAUD ¹

- 1 - Lymphocytes B et auto-immunité
- 2 - CHU Brest - Hôpital de la Cavale Blanche
- 3 - CHU Brest - Hôpital Morvan

Les récents succès des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) ont radicalement changé le paysage thérapeutique en oncologie. Cependant, les ICI sont souvent responsables d'effets secondaires immuno-médiés (irAE), qui peuvent affecter tous les organes, avec un large éventail de manifestations cliniques, allant de formes légères à mortelles. Les toxicités dermatologiques figurent parmi les irAE les plus courants, survenant chez environ 30% à 60% des patients traités par ICI. Cependant, la physiopathologie des irAE cutanés reste incertaine. Cette étude a examiné l'infiltration immunitaire dans les tissus affectés par les irAE cutanés pour élucider leur contribution à la pathogenèse de ces toxicités.

Des biopsies cutanées de 6 patients présentant des éruptions lichénoïdes induites par les ICI ont été comparées à l'aide d'imagerie de masse tissulaire à des échantillons de 7 témoins présentant un lichen planus non lié aux médicaments.

Les lymphocytes T étaient le type cellulaire prédominant au sein de l'infiltrat inflammatoire dans tous les échantillons, mais nous avons observé une réduction de l'infiltration de lymphocytes T et une fréquence accrue de lymphocytes B dans le lichen planus induit par les ICI par rapport au lichen planus non lié aux médicaments. Parmi les lymphocytes B, nous avons observé une diminution significative des lymphocytes B double-négatifs IgD-CD27- et une augmentation des lymphocytes B naïfs IgD+CD27-. L'analyse spatiale a démontré que les lymphocytes B infiltrants étaient organisés en agrégats proches des lymphocytes T dans le lichen planus induit par les ICI. Cette étude éclaire l'implication des lymphocytes B dans la pathogenèse du lichen planus induit par les ICI, suggérant des mécanismes immunologiques distincts du lichen planus non lié aux médicaments.





LES MODÈLES EN RÉSEAU : UNE NOUVELLE APPROCHE DE L'ANALYSE EXPLORATOIRE POUR DE GRANDS ENSEMBLES DE VARIABLES

Par Corentin GONTHIER ¹. Professeur en Psychologie - Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL). Nantes Université. Nantes

corentin.gonthier@univ-nantes.fr

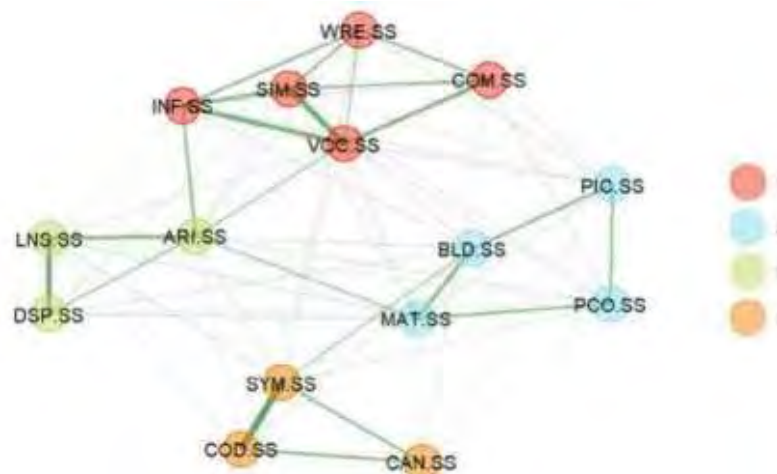
1 - Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL)

Les modèles en réseau ont connu une expansion très importante au cours de la décennie écoulée et représentent maintenant une part non négligeable des publications en sciences expérimentales du vivant.

Issus du cadre bien connu des modèles de régression/corrélation, la popularité des modèles en réseau est due autant à leur familiarité qu'à leur flexibilité. Les analyses en réseau peuvent intégrer un grand nombre de variables pour analyser les relations entre elles, de façon exploratoire et donc sans nécessité de fixer des hypothèses a priori sur chaque relation possible, tout en tenant compte de l'éventuelle existence de sous-groupes d'individus, et tout en offrant la possibilité d'identifier des sous-ensembles de variables particulièrement liées entre elles.

Les modèles en réseau sont donc particulièrement adaptés à l'analyse de grands jeux de données en sciences humaines et en santé dans lesquels on souhaite explorer toutes les relations possibles entre un ensemble de mesures, tout en contrôlant d'autres variables d'intérêt, y compris lorsqu'il existe plusieurs groupes cliniques. Ils offrent en cela une bonne alternative à d'autres approches statistiques (équations structurales, analyses factorielles...).

Dans cette présentation, nous donnerons une vue d'ensemble des modèles en réseau : 1/ principes de base et cas d'application, 2/ interprétation des indicateurs statistiques que l'on peut en extraire, 3/ recommandations pratiques, et 4/ exemple d'application à un jeu de données SHS en santé (CHU de Tours, Orléans, et La Pitié Salpêtrière).



GUÉRI D'UN CANCER PÉDIATRIQUE : COMMENT SE CONSTRUIRE SANS SOUVENIRS ?

Par Louise HINCKEL. Psychologue. CHU d'Angers
louise.hinckel@gmail.com

Louise HINCKEL¹, Pierre CONTANT¹, Isabelle PELLIER¹, Charlotte DEMOOR-GOLDSCHMIDT¹

1 - CHU ANGERS

Contexte

Le cancer pédiatrique est une maladie rare, dont la survenue brutale est décrite comme un élément traumatisant. Grâce aux avancées diagnostiques et thérapeutiques, le taux de survie à 5 ans a dépassé les 80%, mais des séquelles peuvent survenir plusieurs décennies plus tard. L'annonce de la guérison ne conclut pas totalement la prise en charge et la reprise d'une « vie normale » doit composer avec de nombreuses incertitudes que le Suivi à Long Terme (SLT) tend à équilibrer. Dans le cadre de ce travail, nous avons souhaité approfondir l'impact de l'oubli chez les patients pris en charge à un âge très jeune.

Méthode

Lors des consultations de SLT, en particulier la première, nous retraçons avec le patient et la/les personne(s) qui l'accompagne(nt) son histoire carcinologique en questionnant entre autres la présence de souvenirs fugaces ou détaillés et du ressenti lié à ceux-ci en ouvrant un espace de discussion.

Workshop en partenariat avec l'Association les Aguerriis
Revue de la littérature

Premiers résultats

Le diagnostic d'un cancer pédiatrique laisse des empreintes durables dans la mémoire des parents et désorganise la dynamique familiale. Les parents, surtout lorsque leur enfant est traité très jeune, sont régulièrement décrits comme ayant « porté » la maladie. Pour eux, les souvenirs semblent indélébiles, des « événements que l'on oublie pas ». Chez certains patients, c'est l'absence de souvenirs qui semble venir perturber le sujet, voire entraîner une réelle détresse psychique. Cet oubli ne leur permet pas de donner du sens aux événements de la vie après la guérison et de se construire en tant « qu'ancien malade ». Nombreux sont ceux, qui souvent traités très jeunes, ont fait part de questionnements importants liés à leur maladie ou plutôt à l'oubli de celle-ci. Comment peut-on se construire sans se souvenir ? Comment investir le SLT si cette maladie n'appartient pas au sujet ? S'agit-il d'un oubli ou d'une absence de souvenirs ?

Perspectives

Dans le cadre du SLT et en partenariat avec l'association Les Aguerriis, un questionnaire et des entretiens qualitatifs dédiés permettront d'explorer la thématique de l'oubli/de l'absence de souvenirs, pour mieux comprendre les questionnements, notamment identitaires, qui peuvent survenir dans la vie des patients guéris. Ce projet sera également nourri par la participation d'une jeune patiente cinéaste traitée à l'âge d'un an qui filme aujourd'hui pour « parler de ce que l'on a oublié ».



FAVORISER LA PRATIQUE RÉGULIÈRE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE CHEZ LES PATIENT-ES ATTEINT-ES DE CACHEXIE CANCÉREUSE ET À RISQUE DE L'ÊTRE : IDENTIFICATION DES BARRIÈRES ET PISTES DE SOLUTION

Par Romane PEYRACHON. Doctorante. M2S - Laboratoire Mouvement Sport Santé (Univ. Rennes 2). Bruz
romane.peyrachon@ens-rennes.fr

Romane PEYRACHON¹, Cindy RICHARD^{1,2}, Astrid LIÈVRE³, Nathalie ANDRÉ⁴, Karl CHAORY², Amélie RÉBILLARD^{1,5}

1 - M2S - Laboratoire Mouvement Sport Santé (Univ. Rennes 2)

2 - SPORMED

3 - Department of Gastroenterology, Rennes University Hospital, Rennes 1 University, INSERM U1242, Rennes, France.

4 - Research Institute on Cognition and Learning (UMR CNRS 7295), University of Poitiers, Sport Sciences Faculty, Poitiers, France.

5 - Institut Universitaire de France

Introduction : La cachexie cancéreuse est un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte de poids due à une diminution de masse musculaire, accompagnée ou non d'une perte de masse grasse, entraînant des difficultés fonctionnelles puis le décès. Les effets de l'Activité Physique Adaptée (APA) chez les patient-es cachectiques commencent à être étudiés, et des tendances positives émergent concernant le poids et le fonctionnement physique. Cependant, l'obtention de ces bénéfices nécessite une pratique régulière, parfois entravée par des obstacles tels que des contraintes médicales, personnelles, professionnelles et environnementales.

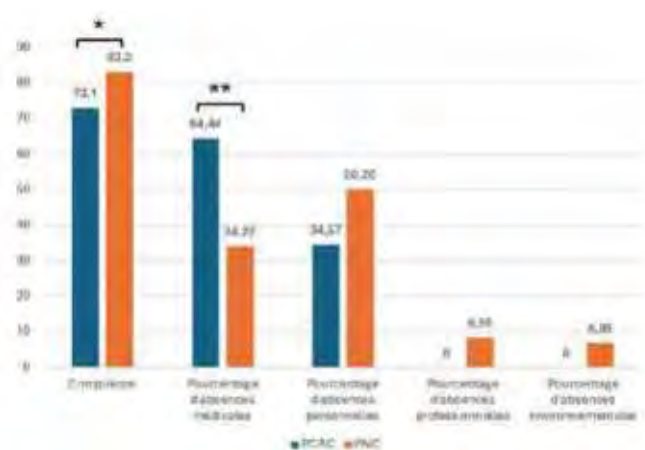
L'étude vise à évaluer la compliance et les barrières à la pratique régulière d'APA chez les patient-es atteintes de cachexie ou à risque de l'être (PCRC), par rapport aux patient-es non atteintes de cachexie (PNC).

Méthode : 45 patient-es ont suivi un programme d'APA de 12 semaines. Les absences aux séances et leurs motifs ont été enregistrés pour déterminer le taux de compliance (nombre de séances effectuées / programmées) et les barrières à la pratique. Les résultats ont été comparés entre les PCRC (n=15) et les PNC (n=30).

Résultats : Les PCRC présentent une compliance inférieure aux PNC (73,1% vs 83,2%, p=0,022) et les raisons d'absence sont principalement médicales (4,00 vs 1,00, p<0,001). Malgré une compliance de 73,1%, l'APA entraîne des bénéfices chez les PCRC, notamment un gain d'IMC (p=0,012), de masse maigre (p=0,013), d'endurance (p=0,005), de force (p<0,001) et de qualité de vie (p=0,035).

Conclusion : Le programme d'APA a engendré des bénéfices physiques et psychologiques chez les patient-es atteintes de cancer, malgré le risque ou la présence de cachexie (PCRC). Les PCRC présentent une compliance moindre en raison de barrières principalement médicales, tandis que les PNC rencontrent davantage de contraintes personnelles. La condition physique inférieure des PCRC en termes de poids, de masse maigre et d'endurance reflète la sévérité de leur maladie, entraînant une fatigabilité et une fragilité accrues. Ces éléments peuvent expliquer les absences liées aux rendez-vous médicaux et aux effets secondaires plus fréquents. Étant donné que ces obstacles sont externes, incontrôlables et variables, il est nécessaire de proposer des programmes flexibles en termes d'horaires et de contenu pour encourager une pratique régulière, tout en tenant compte des contraintes médicales spécifiques à la cachexie.

Graphique 1 : Compliance et raisons d'absence des PCRC et PNC.



Légende : PCRC, patient-es atteintes de cachexie ou à risque de l'être. PNC, patient-es non atteintes de cachexie.

EXPOSOME URBAIN ET CANCER

Par Bénédicte JACQUEMIN¹. Chargée de recherche. Irset-INSERM UMR 1085. Rennes
benedicte.jacquemin@inserm.fr

1.- Université de Rennes, Inserm, EHESP, Institut de Recherche enSanté, Environnement, et Travail, UMR_S 1085, Rennes, France

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions environnementales auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie, depuis sa conception jusqu'à sa mort. L'exposome urbain se réfère spécifiquement aux expositions dans les environnements urbains. Ces différentes expositions urbaines sont souvent interconnectées, et une association avec le cancer a été étudiée pour les expositions suivantes :

1. Pollution atmosphérique. Les zones urbaines sont souvent caractérisées par des niveaux élevés de pollution atmosphérique, notamment en raison des émissions du trafic routier. Les expositions aux polluants atmosphériques tels que les particules fines (PM_{2,5}) ou le dioxyde d'azote (NO₂) sont associées à un risque accru de cancers. En 2013, le CIRC a ainsi classé la pollution atmosphérique, notamment celle issue du trafic routier, comme un cancérigène avéré. Cette conclusion se basait principalement sur des études portant sur le cancer du poumon. Actuellement, de plus en plus d'études mettent en évidence un effet délétère de l'exposition à la pollution atmosphérique sur d'autres types de cancers.

2. Espaces verts. Il est actuellement reconnu que la proximité aux espaces verts a des effets bénéfiques sur la santé. Néanmoins, peu d'études ont porté sur l'association entre espaces verts et cancer. Ces études ont tendance à mettre en évidence un effet protecteur des espaces verts, mais cela dépendait du type de cancer. La majorité de ces études présentaient des limitations méthodologiques importantes et de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer cette association.

3. Lumière artificielle nocturne. Les effets sur la santé de l'exposition à la lumière artificielle nocturne (LAN) font l'objet d'une attention soutenue depuis le classement par le CIRC en 2017 du travail de nuit comme cancérigène probable. L'évaluation du CIRC portant sur les expositions professionnelles, la question du rôle de l'exposition à la LAN en population générale se pose également. Quelques études suggèrent une association entre l'exposition à la LAN environnementale et un risque accru de cancer, mais plus d'études sont nécessaires pour pouvoir conclure à un effet.

4. Bruit. Le bruit ambiant constitue une exposition environnementale importante qui peut nuire à la santé. Une association entre le bruit issu notamment des transports et l'incidence du cancer du sein est suggérée, mais les preuves actuelles sont limitées.

Conclusion. L'exposition à différents environnements urbains pourrait augmenter le risque de cancers. La pollution de l'air, un moindre accès aux espaces verts, la LAN ou le bruit sont à considérer. Le niveau de preuve est variable



selon le facteur étudié, étant fort pour la pollution atmosphérique mais plutôt faible pour les autres. Il faut donc continuer à étudier ces expositions pour confirmer si des associations existent mais également pour comprendre comment elles interagissent entre elles.

OPÉRATIONNALISATION DU CONCEPT D'EXPOSOME POUR UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES LIENS ENTRE L'ENVIRONNEMENT ET LE CANCER

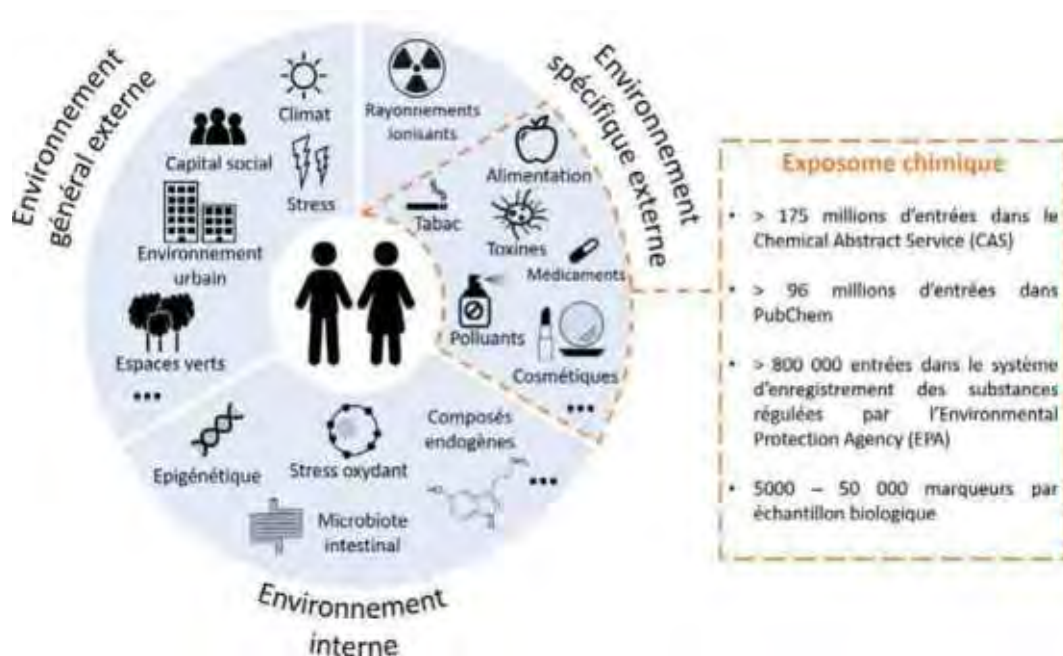
Par Vincent BESSONNEAU ¹. Interne. EHESP. IRSET UMR 1085/LERES. Rennes

vincent.bessonneau@ehesp.fr

1 - Ecole des Hautes Etudes de Santé Publique

Les avancées techniques en spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR), concomitantes au développement d'outils bio-informatiques, permettent aujourd'hui la détection simultanée de plusieurs dizaines de milliers de signaux chimiques dans des matrices biologiques, correspondant à des molécules d'origine exogène et des molécules endogènes. Ces nouvelles approches reposant sur la SMHR, dites « non-ciblées » car sans a priori, représentent une opportunité unique pour caractériser, à grande échelle, l'exposome chimique des populations et ainsi de mieux appréhender leur rôle dans la survenue de maladies chroniques.

Dans cette présentation, nous illustrerons l'utilisation de cette approche d'analyse non-ciblée pour l'identification des expositions chimiques et des effets biologiques associés dans le cadre d'étude de cohorte. Les résultats de ces études montrent que cette approche exploratoire permet de générer de nouvelles hypothèses sur les effets biologiques de ces expositions environnementale et permet d'explorer les mécanismes sous-jacents qui influencent ces relations. Nous aborderons également les enjeux liés à l'analyse croisée d'un ensemble de facteurs environnementaux, incluant les facteurs sociaux, psychosociaux, chimiques, et nutritionnels, afin d'évaluer les interactions entre ces facteurs et fournir une caractérisation plus complète de l'exposome humain.





IDENTIFYING NEW TARGETS FOR THERAPY RESISTANCE TO SMAD3 INHIBITION USING CRISPR-SCREEN

Par Rémy PEDEUX. CR. INSERM 1242 - ERL440 - COSS. Rennes. Travaux financés par l'AOS 2020 IncRESIST
remy.pedeux@univ-rennes.fr

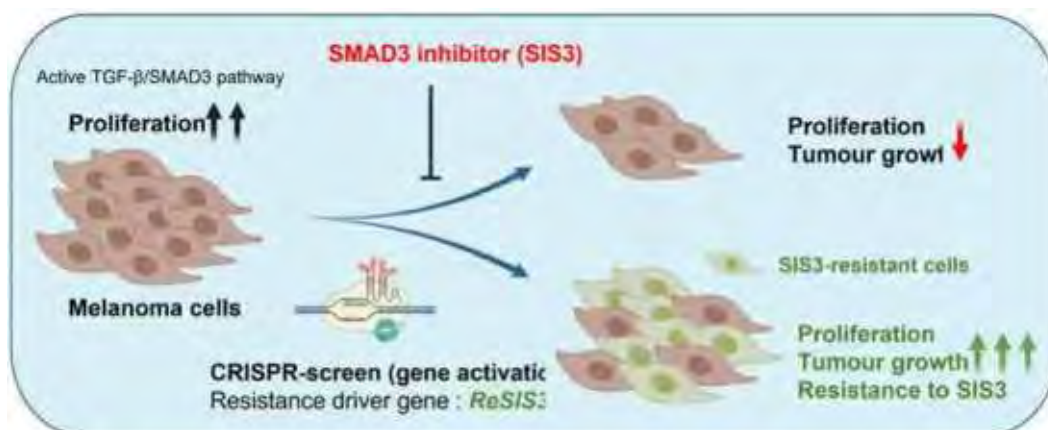
Rémy PEDEUX ¹, Antti MATVERE ¹, Grégory MENCHON ¹, Laëtitia MARTINETTI ¹, Aurélien BORE ², Edouard CADIEU ³, Thomas DERRIEN ³, Marc AUBRY ¹, David GILOT ¹

1 - INSERM 1242 - ERL440 - COSS

2 - Institut Curie

3 - Institut Génétique et Développement de Rennes

Cancer cells developing resistance to targeted therapy remains to be one of the biggest challenges in the clinic. This process is often mediated by non-genetic changes affecting the capacity of cells to reprogram themselves. Previous studies have shown SMAD signaling to be involved in epithelial to mesenchymal transition (EMT), a process often associated with therapy resistance. Transcription factor SMAD3 has been shown to modulate EMT and cancer progression and SMAD3 transcriptional signature has been associated with more aggressive and metastatic cancers. This study focused on evaluating the efficiency of SMAD3 inhibition in cancer treatment concurrently with identifying genes driving resistance to the inhibitor. Novel high-throughput methods such as CRISPR-screen and long-read RNA sequencing were used to identify and precisely characterise the genes and signalling pathways driving resistance to SMAD3 inhibition. In a melanoma model, we identified the ReSIS3 gene promoter activation driving resistance to SIS3, a specific SMAD3 inhibitor. We show that CRISPR-based promoter activation results in upregulated expression of IncReSIS3 lncRNA gene and nearby ReSIS3 protein-coding gene. We demonstrate that resistance is mainly driven by the ReSIS3 protein. Ectopic expression of ReSIS3, but not IncReSIS3 contributed to increased cell survival in presence of SIS3. Contrarily, a decreased cell survival of ReSIS3 knock-out (KO) cells was observed in response to SIS3. Resistance to the inhibitor was rescued by ectopic re-expression of ReSIS3 protein in KO cells. Additionally, the effect of ReSIS3 to SIS3 resistance was observed in several other melanoma subtypes and lung adenocarcinoma, indicating the presence of conserved mechanism. We elucidate this mechanism using data obtained from long-read RNA sequencing of ReSIS3 overexpressing and KO cells, treated with SIS3. Finally, we show that ReSIS3 can be targeted to inhibit cancer cell growth, with the most potent effect achieved by combined inhibition of ReSIS3 and SMAD3, suggesting a potentially beneficial treatment option.



Identifying new targets for therapy resistance to SMAD3 inhibition using CRISPR-screen

IMPACT DES MICROARNs DES PETITES VÉSICULES EXTRACELLULAIRES DÉRIVÉES DE CANCERS DU POUMON SUR LA RÉPONSE IMMUNE ANTITUMORALE

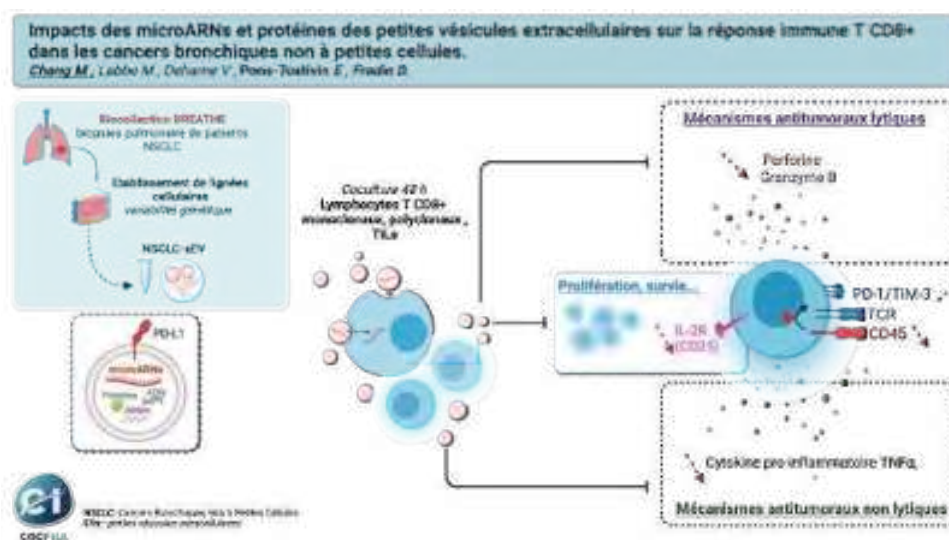
Par Manon CHANG. Doctorante. Equipe 1, Immunomodulation of the Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Thoracic Cancers. CRCI²NA. Nantes
manon.chang@etu.univ-nantes.fr

Manon CHANG¹, Virgine DEHAME¹, Elvire PONS-TOSTIVINT², Delphine FRADIN¹

1 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers

2 - CHU de NANTES - Oncologie thoracique

Les petites vésicules extracellulaires (sEV) sont des nanovésicules qui sont sécrétées par toutes les cellules de l'organisme et majoritairement par les cellules cancéreuses. Elles portent des informations bioactives comme de l'ARN, des protéines et des microARNs (miRNAs) ce qui en font des acteurs majeurs de la communication intercellulaire. Elles sont notamment impliquées dans le développement tumoral et l'immunomodulation. Dans ce projet, nous étudions l'impact des sEV dérivées de cancer bronchique non à petites cellules (sEV-NSCLC) sur la réponse antitumorale des lymphocytes T CD8⁺ (T CD8⁺), un acteur majeur de la réponse antitumorale cytotoxique. Pour cela, les NSCLC-sEV dérivées de lignées cellulaires commerciales et issues d'une biocollection de patients (BREATHE) ont été produites par ultracentrifugation différentielle. Par des modèles de coculture, nous avons montré que les T CD8⁺ exposés aux NSCLC-sEV avaient une sécrétion de TNF alpha et de granules lytiques granzyme-B et perforine-1 réduite, ainsi qu'une diminution de l'expression des marqueurs d'activation CD25 et CD45. La répression de l'activation T CD8⁺ par les NSCLC-sEV s'accompagnait d'une prolifération lymphocytaire atténuée. De plus, l'exposition des T CD8⁺ aux NSCLC-sEV induisait une augmentation de l'expression des points de contrôle immunitaire, ainsi qu'une baisse de la viabilité et une augmentation de l'apoptose. Par séquençage nouvelle génération (NGS) des miRNAs des NSCLC-sEV et par analyses bio-informatiques, nous avons montré que les NSCLC-sEV transportaient un cargo miRNA potentiellement immunosuppresseur. La transfection de certains de ces miRNAs dans les T CD8⁺ induisait une inhibition similaire à la répression médiée par les NSCLC-sEV. Pour conclure, nos résultats semblent montrer que les NSCLC-sEV peuvent avoir des fonctions immunosuppressives en réprimant l'activation, la prolifération et la viabilité des T CD8⁺, et semble augmenter leurs points de contrôle immunitaire. Leurs fonctions pourraient être portées par leur cargo de miRNAs immunosuppresseurs.



IMPACT DU SÉCRÉTOME DE CELLULES DU CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES SUR LA PLASTICITÉ DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

Par Clara BOURREAU. Doctorante. Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021). CRCI²NA. Angers
clara.bourreau@etud.univ-angers.fr

Clara BOURREAU 1, 2, Marine COTINAT 2, Morgane KREJBICH 2, François GUILLONNEAU 3, Catherine GUETTE 3, Alice BOISSARD 3, Cécile HENRY 3, Lucas TREPS 2, Nicolas CLERE 1

- 1 - Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021)
- 2 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)
- 3 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

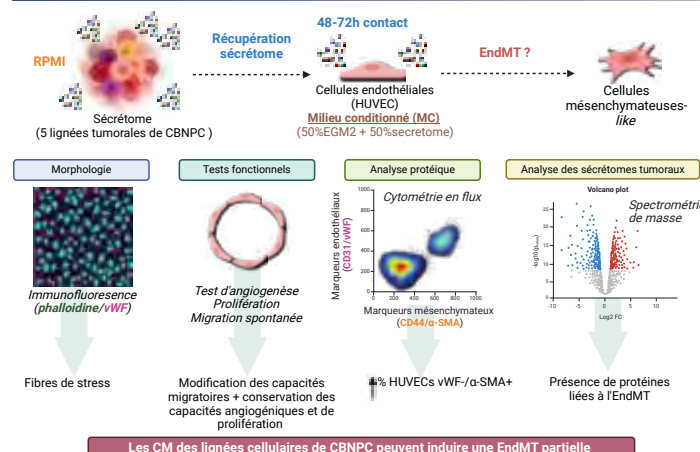
Introduction : Au cours des dernières décennies, les dogmes en oncologie ont évolué d'une vision restreinte aux cellules tumorales à une vision qui beaucoup plus large qui prend en compte le microenvironnement tumoral (MET). Au sein de ce microenvironnement, le compartiment vasculaire (y compris les cellules endothéliales, CE) contribue à promouvoir la croissance et la dissémination de la tumeur par le biais de l'angiogenèse et de la transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT). L'EndMT est largement décrite dans différents types de tumeurs, y compris le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), et a été décrite comme une cause possible de chimiorésistance. L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer l'impact du sécrétome de lignées cellulaires de CBNPC sur les CE.

Méthode : Cinq lignées cellulaires de CBNPC ont été choisies en fonction de leurs divers traits mutationnels et d'agressivité (A549, H1755, H23, H1437, H1975). L'impact de leurs sécrétomes (appelés milieux conditionnés, MC) a été évalué sur les CE après 48h et 72h par immunofluorescence, tests de prolifération et de viabilité, cytométrie de flux (protéines endothéliales (CD31/vWF) et mésenchymateuses (α -SMA/CD44)), essais de tubulogénèse fonctionnelle et de migration spontanée. Enfin, les sécrétomes des différentes lignées tumorales ont été étudiés par analyse protéomique.

Résultats : Le traitement des CE avec les différents MC a entraîné l'acquisition de propriétés mésenchymateuses telles que l'apparition de fibres de stress, une proportion plus élevée de CE exprimant la protéine de type mésenchymateux (α -SMA), et une modification de la capacité migratoire des CE. Cependant, les CE conservent certains traits endothéliaux tels que leur capacité à proliférer, ou encore leur capacité à former des capillaires matures, suggérant une EndMT partielle. De manière intéressante, la spectrométrie de masse a révélé la présence de protéines liées à l'EndMT au sein des MC des cellules cancéreuses, notamment FSP1 ou SPARC.

Conclusion : Nous rapportons que les MC des lignées cellulaires de CBNPC peuvent induire une EndMT partielle sur les CE. Par la suite, la validation des inducteurs d'EndMT sécrétés par les cellules tumorales pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la recherche de nouvelles cibles potentielles pour le traitement du CBNPC.

Impact du sécrétome de cellules du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) sur la plasticité des cellules endothéliales



Résumés des Posters exposés

par ordre alphabétique

Présentation en communication orale flash

et

Présentation des posters au jury

Liste des posters présentés

- **Po 1** «*Biomarqueurs neuronaux dans la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie dans les cancers du sein*»
Agnès BASSEVILLE. Chargée de Recherche. Institut de Cancérologie de l'Ouest. SIRIC ILIAD. Angers
- **Po 2** «*Effets de neurotransmetteurs et de milieux conditionnés neuronaux dans la régulation des processus tumoraux bronchiques*»
Flavien BESSAGUET. Maître de Conférences. MITOVASC UMR U1083 CNRS 6015. Angers
- **Po 3** «*Rôles des flux calciques mitochondriaux des cellules tumorales coliques dans la modulation de l'immunité antitumorale*»
Camille CAUSSETTE. Doctorante. Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). INSERM UMR 1069. Tours
- **Po 4** «*Le chien, le meilleur allié de l'homme : développement de lignées cellulaires tumorales canines comme modèles de tests de drogues en oncologie comparée*»
Caroline CONFAIS. Ingénieure d'Etudes. CNRS, Université de Rennes, Institut de Génétique et Développement de Rennes UMR6290. Biotrial. Rennes
- **Po 5** «*Caractérisation du rôle nucléaire de la protéine anti-apoptotique Mcl-1*»
Océane DELANOË. Etudiante en Licence L3. Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». NANTES. Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer
- **Po 6** «*Oncombo : un nouvel outil pharmacologique pour identifier les synergies de médicaments en oncologie*»
Quoc Tuan DO. Manager (secteur privé). Greenpharma SAS. Orléans
- **Po 7** «*Déchiffrage des reprogrammations épigénétiques, épitranscriptomiques et/ou transcriptomiques accompagnant la chimiorésistance acquise par séquençage ONT*»
Dorian ESPI-BASTIEN. Technicien. CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». Nantes. Ligue Contre le Cancer, Comité départemental de Loire-Atlantique
- **Po 8** «*Évaluation de nouvelles cibles antigéniques dans les LAL-B pédiatriques*»
Audrey GRAIN. MCU-PH. CRCI²NA. CHU de Nantes - oncologie et hématologie pédiatrique. Nantes
- **Po 9** «*Hierarchical analysis of biomarkers of mesothelial carcinogenesis and mesothelioma invasiveness*»
François GUILLONNEAU. Chargé de Recherche. Institut de Cancérologie de l'Ouest. INSERM, CNRS, CRCI²NA, Nantes Université, Université d'Angers. Prot'ICO plateforme protéomique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers
- **Po 10** «*Impact de l'épigallocatechine-gallate sur le risque de développement du cancer du sein en lien avec l'épigénome*»
Yann LE GOURRIEREC. Etudiant en Master. Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO). Angers

Liste des posters présentés

- **Po 11** «Rôle de SPARC dans l'induction de la transition endothélio-mésenchymateuse et sa valeur pronostique dans le mélanome métastatique»

Diane LECHEVALIER. Cheffe de clinique. Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021). Angers

- **Po 12** «Rôle de l'écosystème T dans la survie et la résistance des Lymphomes B»

Candice MADIOT. Doctorante. CRCI²NA. Nantes Université. Nantes

- **Po 13** «Dissecting molecular heterogeneity of luminal breast cancers using an ion mobility dia proteomic approach»

Anne PATSOURIS. Médecin hospitalier. Institut de Cancérologie de l'Ouest. SIRIC ILIAD. Angers

- **Po 14** «Identifying new targets for therapy resistance to SMAD3 inhibition using CRISPR-screen»

Rémy PEDEUX. Chargé de Recherche. INSERM 1242 - ERL440 - COSS. Rennes

- **Po 15** «Apport de la morphométrie des noyaux de cellules cancéreuses au sous-typage des cancers du sein triples négatifs»

Léa PERREAU. Etudiante en BTS, Licence. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers

- **Po 16** «Impact des microARNs dont l'expression est modifiée lors d'une activité physique sur le phénotype et l'épigénome de cellules tumorales de sein»

Clotilde PROTTI. Etudiante en Master. Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers

- **Po 17** «HTS compatible atpase and unwinding assays to identify small molecule helicase inhibitors»

Chantal REIN. Ingénieure d'Etudes. Société Eurofins Cerep. Celle L'Evescault

- **Po 18** «Etude de l'impact de la leptine sur le méthylome global de cellules épithéliales mammaires»

Hana TRIKI. Post-doctorante. Nantes Université, INSERM UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». Nantes. Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer. Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes/Saint-Herblain.

- **Po 19** «Identification de marqueurs épigénétiques ou épitranscriptomiques permettant d'anticiper la résistance au Ribociclib dans les cancers du sein RH+ HER2- métastatiques»

Morgan ZENATRI. M2/Interne. CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape. Equipe labellisée Ligue contre le cancer. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Nantes.

Po 1. BASSEVILLE Agnès

BIOMARQUEURS NEURONAUX DANS LA PRÉDICTION DE LA RÉPONSE À L'HORMONOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DU SEIN

Par Agnès BASSEVILLE. Chargée de Recherche. Institut de Cancérologie de l'Ouest. SIRIC ILIAD. Angers
 agnes.basseville@ico.unicancer.fr

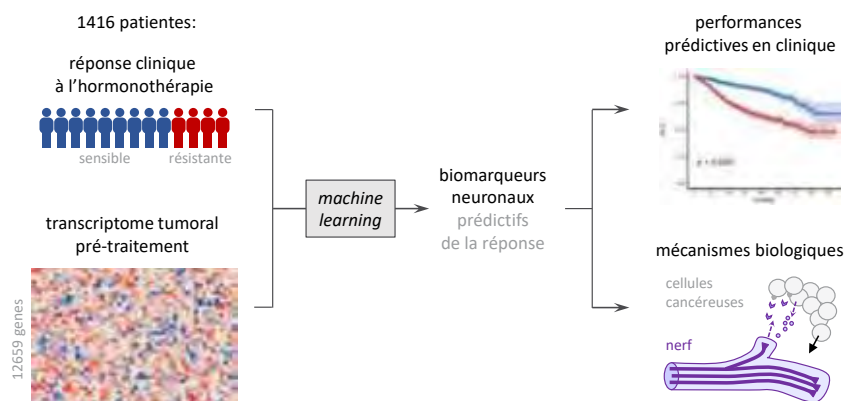
Agnès BASSEVILLE ^{1,2}, Chiara CORDIER ^{1,2,3}, Marie-Françoise HEYMANN ¹, Fadoua BEN AZZOUC ^{1,2}, Wilfried GOURAUD ^{1,2}, Hamza LASLA ^{1,2}, Fabien PANLOUP ³, Mario CAMPONE ^{1,2}, Pascal JEZEQUEL ^{1,2}

- 1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest
- 2 - SIRIC ILIAD
- 3 - Laboratoire Angevin de Recherche en Mathématiques

Le cancer du sein est le cancer le plus meurtrier chez la femme, essentiellement à cause des échappements thérapeutiques. L'hétérogénéité du microenvironnement tumoral (TME) est l'une des principales causes de ces résistances. Le TME est inextricablement lié à la progression du cancer, car il régule les processus nécessaires au développement de la tumeur, tels que la restructuration de la matrice extracellulaire permettant d'isoler la tumeur naissante, l'évolution de l'immunité locale vers un contexte plus permissif, ou l'angiogenèse et la neurogenèse nécessaires au développement de la tumeur. Plusieurs composants du TME ont déjà été associés aux rechutes dans les cancers du sein, comme la présence de lymphocytes ou de certains sous-types de fibroblastes. Dans les faits, la composition du TME varie fortement d'une patiente à une autre, et plaide pour l'utilisation de biomarqueurs pour évaluer plus précisément cette composition et administrer en fonction le traitement le plus adapté.

La recherche de biomarqueurs associés à la réponse à l'hormonothérapie a été réalisée par machine learning sur une cohorte de 1416 patientes naïves de traitement dont le statut de rechute ainsi que le transcriptome tumoral étaient connus. En recoupant les variables importantes des modèles de prédiction issus de notre analyse, nous avons identifié certains composants du système nerveux comme nouveaux biomarqueurs de réponse au traitement. Nous avons développé deux signatures géniques à partir de ces biomarqueurs neuronaux. Ces signatures ont été associées à un mauvais pronostic chez les patientes traitées par hormonothérapie dans 7 cohortes indépendantes. En comparant les performances prédictives de nos signatures avec 14 signatures publiées (dont 2 approuvées par la FDA), elles ont obtenu les deux premières places. Une analyse par déconvolution a identifié l'abondance de progéniteurs neuronaux et l'invasion de nerfs préexistants comme mécanismes moléculaires associés. Sachant que les récepteurs hormonaux sont impliqués dans la maturation des nerfs, nous avons également analysé par transcriptomique les effets de l'hormonothérapie comparativement à ceux de la chimiothérapie chez des patientes traitées en néoadjuvant, et observé que seule l'hormonothérapie induisait la mort des neurones tumoraux.

Notre étude fournit ici une signature prédictive à l'hormonothérapie, et met en évidence les composants neuronaux comme potentielles nouvelles cibles dans le traitement du cancer du sein.



Po 2. BESSAGUET Flavien

EFFETS DE NEUROTRANSMETTEURS ET DE MILIEUX CONDITIONNÉS NEURONAUX DANS LA RÉGULATION DES PROCESSUS TUMORAUX BRONCHIQUES

Par Flavien BESSAGUET. Maître de Conférences. MITOVASC UMR U1083 CNRS 6015. Angers
flavien.bessaguet@univ-angers.fr

Margaux LE BIDEAU ¹, Claire COLOMBEL LE FAOU ¹, Eva MARTIN ², Louis GOURDIN ¹, Jérôme CAYON ³, Catherine GUILLET ³, Marie BRIET ¹, Nicolas CLERE ², Sylvain RECOQUILLON ¹, Flavien BESSAGUET ¹

1 - MITOVASC UMR U1083 CNRS 6015

2 - Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021)

3 - PACeM SFR ICAT Univ Angers

Le cancer bronchique est un des cancers solides le plus fréquent associé généralement à un mauvais pronostic. Malgré l'amélioration constante de la prise en charge, une partie des patients se retrouvent en impasse thérapeutique notamment parce que les cellules du microenvironnement tumoral participent aux processus cancéreux de croissance et de dissémination mais également à la chimiorésistance. Récemment, une innervation autonome sympathique et parasympathique des tumeurs bronchiques non à petites cellules a été mise en évidence et associée à une survie diminuée chez l'Homme. Néanmoins, les mécanismes cellulaires spécifiques médiés par cette innervation restent largement méconnus et particulièrement dans le cas des cancers bronchiques.

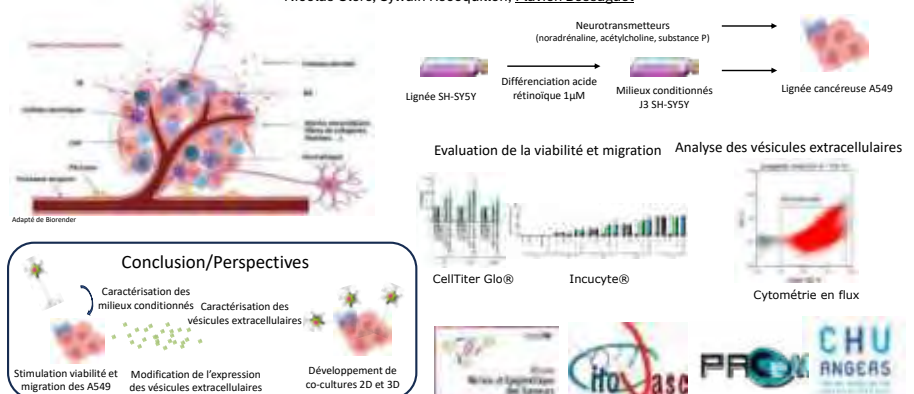
L'objectif de ce travail a été, par une approche in vitro, d'évaluer l'impact de neurotransmetteurs (noradrénaline, acétylcholine, substance P et CGRP) et de milieux conditionnés d'origine neuronale (lignée neuronale humaine SH-SY5Y) sur la viabilité cellulaire, la migration cellulaire et la libération de vésicules extracellulaires des cellules tumorales (lignée cellulaire bronchique A549). La viabilité cellulaire et la capacité migratoire des cellules tumorales A549 ont été évaluées respectivement grâce au test du CellTiterGlo® et de l'incucyte®. Les vésicules extracellulaires provenant des cellules A549 ont été récupérées dans le milieu de culture après traitement aux neuromédiateurs ou aux milieux conditionnés puis analysées par western blot, cytométrie en flux, microscopie électronique et analyse du suivi individuel de particules.

Les neuromédiateurs testés n'augmentent pas significativement la viabilité et la migration cellulaire des cellules A549. En revanche, les milieux conditionnés issues des cellules SH-SY5Y augmentent significativement la viabilité et la migration cellulaire des cellules A549. Un traitement à la noradrénaline semble augmenter la quantité de protéines dans les exosomes tandis que la substance P tend à diminuer cette quantité. Par ailleurs, un traitement aux neurotransmetteurs semble favoriser la production de microvésicules de grande taille.

Ces résultats encouragent l'évaluation plus approfondie du rôle de l'innervation dans les processus cancéreux dans le but de développer de futures thérapies innovantes. Nous envisageons à l'avenir de mettre en place un modèle de co-culture neurones-cellules tumorales et d'étudier la communication entre ces deux types cellulaires dans un contexte plus intégré.

Effets de neurotransmetteurs et de milieux conditionnés neuronaux dans la régulation des processus tumoraux bronchiques

Margaux Le Bideau, Claire Colombel Le Faou, Eva Martin, Louis Gourdin, Jérôme Cayon, Catherine Guillet, Marie Briet, Nicolas Clere, Sylvain Recoquillon, Flavien Bessaguet



Po 3. CAUSSETTE Camille

RÔLES DES FLUX CALCIQUES MITOCHONDRIAUX DES CELLULES TUMORALES COLIQUES DANS LA MODULATION DE L'IMMUNITÉ ANTITUMORALE

Par Camille CAUSSETTE. Doctorante. Laboratoire Niches Nutrition, Cancer & métabolisme oxydatif (N2COx). INSERM UMR 1069. Tours
camille.caussette@univ-tours.fr

Camille CAUSSETTE¹, Vanda PÓVOA², Andrea ROLONG³, David CROTTÈS¹, Thierry LECOMTE¹, William RAOUL¹, Rita FIOR², Maxime GUÉGUINOÛ¹

- 1 - UMR INSERM 1069 N2Cox - Université de Tours, France
- 2 - Développement du Cancer et l'Évasion Immunitaire Innée, Centre Champalimaud, Portugal
- 3 - École de médecine de l'université Vanderbilt, Nashville, Tennessee, États-Unis

Le cancer colorectal (CRC) est le 3^e cancer le plus fréquent en France, faisant de cette pathologie un problème majeur de santé publique. L'immunothérapie est une approche thérapeutique innovante utilisée dans le traitement du CRC chez les patients atteints d'Instabilité des Microsatellites (MSI). Cette forme de CRC est caractérisée par des défauts dans la réparation de l'ADN, ce qui peut rendre les cellules tumorales plus sensibles aux Inhibiteurs de points de Contrôle Immunitaire (ICI). Cependant, l'efficacité de l'immunothérapie peut varier d'un patient à l'autre et des phénomènes de résistance peuvent être associés à l'immunothérapie.

Les travaux que nous présentons cherchent à démontrer l'importance de la signalisation calcique mitochondriale dans les cellules cancéreuses coliques, en tant qu'élément crucial de la modulation de la réponse immunitaire antitumorale. L'entrée de Ca²⁺ dans la matrice mitochondriale est médiée par l'Uniporteur Mitochondrial du Calcium (MCU), un canal hautement sélectif au Ca²⁺. Il est maintenant reconnu que MCU fonctionne comme un grand complexe multi-moléculaire composé de MCU, de protéines d'absorption du Ca²⁺ mitochondriales (MICU1, MICU2 et MICU3) et d'une protéine régulatrice de 10 KDa appelée régulateur essentiel de MCU (EMRE), ainsi que d'autres protéines comme MCUR1, SLC25A23 et MCUB. L'extrusion mitochondriale de Ca²⁺, quant à elle, est médiée essentiellement par l'échangeur NCLX.

Nous avons étudié, dans différents modèles *in vivo* pré-cliniques (modèles *ex Ovo* et Zebrafish), les conséquences de la perte d'expression des acteurs calciques mitochondriaux MCU et NCLX sur la modulation de l'infiltration immunitaire dans des lignées cancéreuses coliques. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'activité calcique mitochondriale tumorale pourrait être un modulateur important de l'immunité antitumorale et de la réponse aux ICI.



Po 4. CONFAIS Caroline

LE CHIEN, LE MEILLEUR ALLIÉ DE L'HOMME : DÉVELOPPEMENT DE LIGNÉES CELLULAIRES TUMORALES CANINES COMME MODÈLES DE TESTS DE DROGUES EN ONCOLOGIE COMPARÉE

Par Caroline CONFAIS. Ingénieure d'Etudes. CNRS, Université de Rennes, Institut de Génétique et Développement de Rennes UMR6290. Biotrial. Rennes
caroline.confais@univ-rennes.fr

Caroline CONFAIS ^{1,2}, Ulrich JARRY ^{2,3}, Armel HOUËL ¹, Édouard CADIEU ¹, Rémy LE GUÉVEL ⁴, Jérôme ABADIE ⁵, Thomas DERRIEN ¹, Christophe DRIEU LA ROCHELLE ², Catherine ANDRÉ ¹, Aline PRIMOT ², Benoît HÉDAN ¹

1 - CNRS, Université de Rennes, Institut de Génétique et Développement de Rennes UMR6290

2 - Biotrial, Rennes

3 - UAR Biosit-Oncotrial, Rennes

4 - UAR Biosit-Plateforme ImPACCell, Rennes

5 - LabOniris, École Nationale Vétérinaire de Nantes

L'espèce canine comprend plus de 400 races issues de la sélection artificielle imposée par l'homme depuis plus de 10 000 ans. Ainsi, chaque race correspond à un isolat génétique, et on observe dans la majorité des races, la ségrégation de nombreuses maladies génétiques à prédispositions raciales telles que des cancers, des maladies rares chez l'homme. L'équipe Génétique du Chien travaille sur les cancers canins comme modèles génétiques et thérapeutiques des cancers homologues chez l'homme.

Après avoir développé une vingtaine de lignées tumorales à partir de tissus tumoraux canins (mélanomes muqueux, sarcomes histiocytaires, ostéosarcomes, gliomes...), nous les avons caractérisées sur le plan génétique, nous avons aussi vérifié leur tumorigenicité chez la souris immunodéficiente, en collaboration Biotrial, dans le cadre du LabCom Oncotrial. Enfin, nous avons réalisé des tests de réponse à une douzaine de médicaments, par des tests de prolifération, par la définition des IC50 *in vitro*.

Nous avons également modifié génétiquement certains potentiels oncogènes découverts chez le chien, par la technique de CRISPR-Cas9 dans le but de mettre en évidence leur rôle d'oncogènes drivers dans les lignées d'intérêt. Les lignées modifiées, sont implantées chez la souris et leurs caractéristiques de prolifération et de dissémination sont comparées avec celles de la lignée non porteuse des mutations étudiées.

Ces résultats nous permettront d'identifier des lignées tumorales bien caractérisées présentant des caractéristiques homologues aux cancers humains qui pourront être utilisées pour le test de nouveaux médicaments. Les lignées peuvent également être génétiquement modifiées en fonction des gènes ciblés par les drogues à tester, proposant ainsi un choix élargi d'outils pour tester de nouvelles thérapies.

À ce jour, un panel d'une vingtaine de lignées tumorales canines a été établi, constituant un outil pertinent pour la réalisation d'études en oncologie avec un double bénéfice pour l'homme et le chien.



Po 5. DELANOË Océane

CARACTÉRISATION DU RÔLE NUCLÉAIRE DE LA PROTÉINE ANTI-APOPTOTIQUE MCL-1

Par Océane DELANOË. Etudiante en Licence L3. Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». NANTES. Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

oceane.delanoe@etu.univ-nantes.fr

Océane DELANOË^{1,2}, Gwenola BOUGRAS-CARTRON^{1,2,3}, François GUILLONNEAU^{1,2,4}, Philippe JUIN^{1,2,3}, Pierre François CARTRON^{1,2,3}

1 - Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA

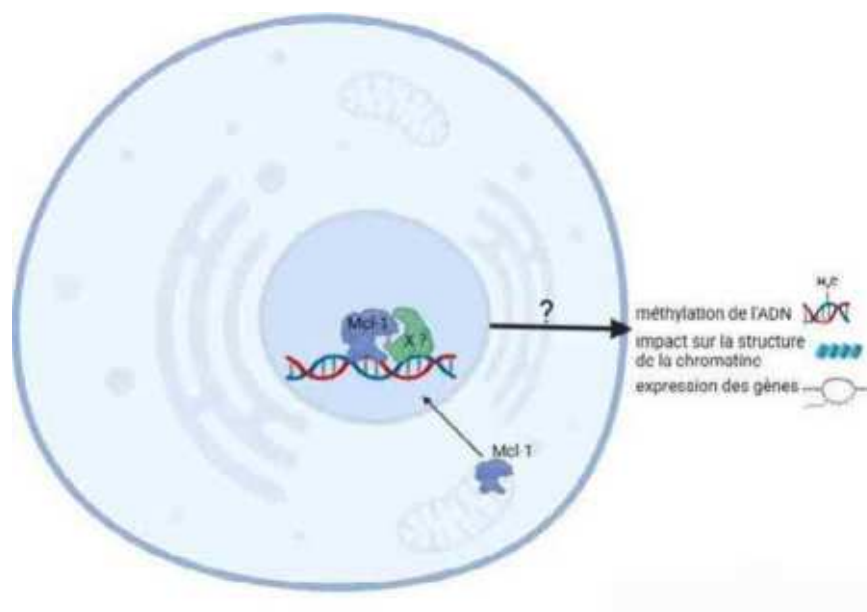
2 - Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer

3 - Institut de Cancérologie de l'Ouest (R. Gauducheau - NANTES-ST HERBLAIN)

4 - Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers

La protéine Mcl-1 (Myeloid Cell Leukemia-1) est un membre anti-apoptotique de la famille des Bcl-2 dont l'expression est souvent exacerbée dans les cellules tumorales, ce qui en fait une cible thérapeutique de choix. Au niveau structurel, la protéine Mcl-1 se caractérise par : i) la présence de 3 domaines BH (BH1, 2 et 3) caractérisant les protéines de la famille de Bcl-2, ii) un domaine N-terminal peu ordonné mais très enrichi en séquences PEST (proline (P); acide glutamique (E); serine (S); thréonine (T)) induisant la grande labilité de cette protéine, iii) un domaine C-terminal contenant un domaine transmembranaire (TM), essentiel à son insertion au sein de la membrane externe mitochondriale, iv) d'une région centrale de la protéine formant une cavité hydrophobe (située entre les hélices $\alpha 3$, $\alpha 4$ et $\alpha 2$) et qui fait l'objet du développement des inhibiteurs de Mcl-1, v) mais pas de domaine de localisation nucléaire (NLS) canonique et dépit du fait que Mcl-1 possède une localisation nucléaire comme le décrit les travaux de Fu et al. (2022. PMID:35042842). Bien qu'augmentant dans différents modèles de cellules chimio-résistants, le rôle nucléaire de Mcl-1 reste méconnu.

Pour investiguer ce rôle, des immuno-précipitations ont été réalisées au laboratoire et ont permis d'identifier deux protéines interagissant avec Mcl-1 et se liant à la chromatine : TSPYL5 et HELLS. L'étude de ces interactions tout comme l'impact de leurs inhibitions sont actuellement en cours de réalisation au sein de notre laboratoire. Les résultats de ces analyses seront présentés lors des journées scientifiques du CGO.



Po 6. DO Quoc Tuan

ONCOMBO : UN NOUVEL OUTIL PHARMACOLOGIQUE POUR IDENTIFIER LES SYNERGIES DE MÉDICAMENTS EN ONCOLOGIE

Par Quoc Tuan DO. Manager (secteur privé). Greenpharma SAS. Orléans
quoctuan.do@greenpharma.com

Quoc Tuan DO ^{1,2,3}, Samar BOU ZEID ³, Marie-Louise JUNG ³, Bruno DIDIER ³, Philippe BERNARD ¹

1 - Greenpharma

2 - Ambinter.com

3 - Prestwick Chemical Libraries

La résistance aux médicaments constitue un problème majeur, en particulier dans le traitement du cancer. La thérapie combinée s'est avérée être une approche prometteuse dans différents domaines thérapeutiques, en particulier en oncologie, car la combinaison de médicaments dotés de mécanismes d'action différents permet de surmonter le défi de la résistance aux traitements.

Pour répondre à cette problématique, nous avons conçu une nouvelle chimiothèque pour identifier des synergies pharmacologiques et augmenter l'efficacité des traitements anticancéreux actuels, et potentiellement diminuer leur toxicité.

Ainsi la chimiothèque Oncombo est constituée de médicaments anticancéreux connus et de médicaments potentiateurs capables de perturber le cycle des cellules tumorales.



Po 7. ESPI-BASTIEN Dorian

DÉCHIFFRAGE DES REPROGRAMMATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES, ÉPITRANSCRIPTOMIQUES ET/OU TRANSCRIPTOMIQUES ACCOMPAGNANT LA CHIMIORÉSISTANCE ACQUISE PAR SÉQUENÇAGE ONT

Par Dorian ESPI-BASTIEN. Technicien. CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». Nantes. Ligue Contre le Cancer, Comité départemental de Loire-Atlantique
dorian.espibastien@univ-nantes.fr

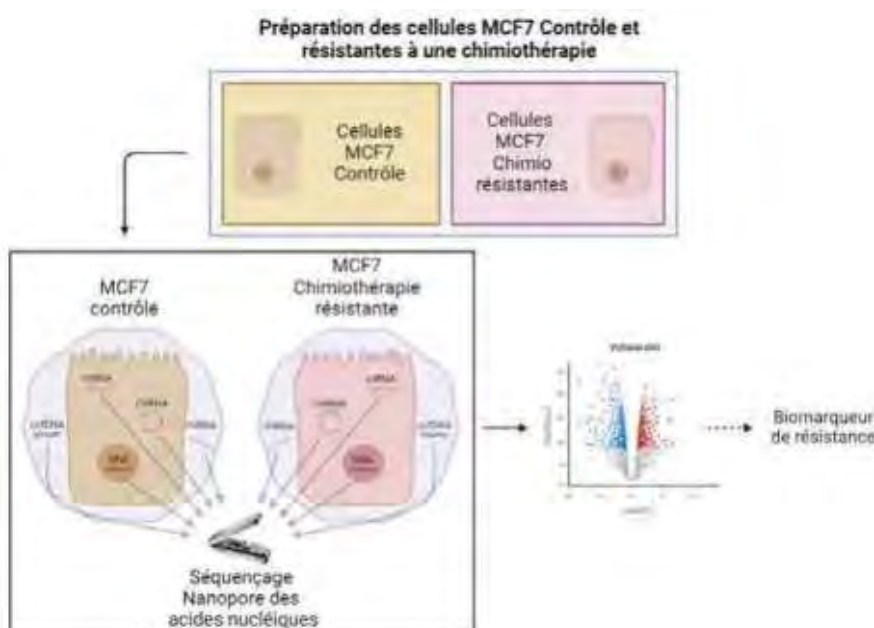
Dorian ESPI-BASTIEN ^{1,2}, Arulraj NADARADJANE ^{1,2}, Gwenola BOUGRAS-CARTRON ^{1,2,3}, Mathilde DUPÉ ^{1,2,3}, Armelle LEFRANÇOIS ³, Jean-Sébastien FRENEL ^{1,2,3}, Fabien GAUTIER ^{1,2,3}, Philippe JUIN ^{1,2,3}, Mario CAMPONE ^{1,2,3}, Pierre-François CARTRON ^{1,2,3}

- 1 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)
- 2 - Ligue Contre le Cancer, Comité départemental de Loire-Atlantique
- 3 - Institut de Cancérologie de l'Ouest (siège)

Le séquençage Oxford Nanopore est une technologie de séquençage de troisième génération d'ADN et d'ARN basée sur la détection de changements dans un courant électrique lors du passage de brins d'acides nucléiques à travers de nanopores présent sur une membrane. Lorsque les bases des acides nucléiques traversent les nanopores, elles modifient le courant électrique de manière caractéristique, permettant ainsi la lecture de la séquence et de ses bases.

La technologie Nanopore propose du séquençage direct d'ARN sans rétrotranscription ou d'ADN permettant d'étudier les modifications épigénétiques (méthylation et déméthylation), contrairement au séquençage Illumina. Il offre également une possibilité de lecture de fragments d'acides nucléiques beaucoup plus longs facilitant l'analyse des phénomènes d'épissage, notamment grâce à l'analyse single cell long read, et l'étude des long ARNs non codant.

La littérature reportant que les phénomènes de résistances aux chimiothérapies et autres traitements anti-cancéreux s'accompagnent de reprogrammations épigénétiques, épitranscriptomiques et transcriptomiques, l'utilisation du séquençage ONT apparaît comme une méthode de choix pour ces études.



Lors des journées scientifiques du CGO, nous vous présenterons un exemple de ces analyses obtenues à partir d'un modèle cellule de résistance acquise à un agent de chimiothérapie ciblée qui à terme pourrait mettre en évidence des épimarqueurs de résistance ou de nouvelles d'opportunités thérapeutiques. de capacité de marquage est en cours.

Po 8. GRAIN Audrey

ÉVALUATION DE NOUVELLES CIBLES ANTIGÉNIQUES DANS LES LAL-B PÉDIATRIQUES

Par Audrey GRAIN. MCU-PH. CRCI²NA. CHU de Nantes - oncologie et hématologie pédiatrique. Nantes
audrey.grain@chu-nantes.fr

Audrey GRAIN^{1,2}, Jocelyn OLLIER¹, Baptiste LE CALVEZ^{1,2}, Elodie GUIET¹, Marion EVEILLARD³, Emmanuel SCOTET¹, Béatrice CLÉMENEAU¹

1 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)

2 - CHU de Nantes - oncologie et hématologie pédiatrique

3 - CHU de Nantes - Département de biologie

Contexte : Les anticorps monoclonaux ou les lymphocytes T autologues équipés d'un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) anti-CD19 ont révolutionné le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) réfractaires ou en rechute. Cependant, l'échappement tumoral par modulation antigénique est à l'origine de près de 40 % des rechutes au décours des thérapies ciblées. L'identification de nouvelles cibles permettrait le développement de stratégies de ciblage multiple qui pourraient ainsi limiter ce mécanisme d'échappement tumoral.

Méthodes : Un immunophénotypage étendu de 13 échantillons médullaires de patients pédiatriques atteints de LAL-B a été réalisé à l'aide du Human Cell Surface Marker Screening Kit (Biolegend®). Les antigènes sélectionnés ont été évalués pour leur capacité à induire la lyse de la cellule tumorale par activité cytotoxique cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Pour cela, des tests de cytotoxicité sur 24 heures ont été réalisés en incubant les cellules de LAL-B avec les anticorps murins purifiés spécifiques des antigènes et des lymphocytes T, modifiés pour exprimer le CD16 murin, développés dans le laboratoire.

Résultats : L'immunophénotypage a permis la sélection de 15 antigènes d'intérêt, fortement exprimés. Les tests d'ADCC ont révélé une importante hétérogénéité de la lyse des LAL-B selon l'antigène ciblé. En particulier, le ciblage de CD24 conduisait à une lyse significative, corrélée au niveau d'expression de l'antigène par les LAL-B. Des antigènes supplémentaires permettant une lyse importante ont été sélectionnés. Des tests d'ADCC combinant les anticorps anti-CD24, CD47 et CD123 ont montré que pour une 1 LAL sur 4 le double ciblage CD24-CD123 est associé à un effet additif et donc une lyse plus importante. De façon inattendue, les deux combinaisons de triple ciblage testées n'ont pas permis une augmentation de l'activité ADCC observée.

Conclusion : Ces résultats révèlent que le CD24 pourrait être une cible d'intérêt dans les LAL-B pédiatriques. Le double ciblage CD24/CD123 semble une stratégie intéressante, à confirmer. L'absence d'activité ADCC avec 3 anticorps, nous conduit à envisager des stratégies de multiciblage combinant deux modalités de reconnaissance : CAR et CD16.

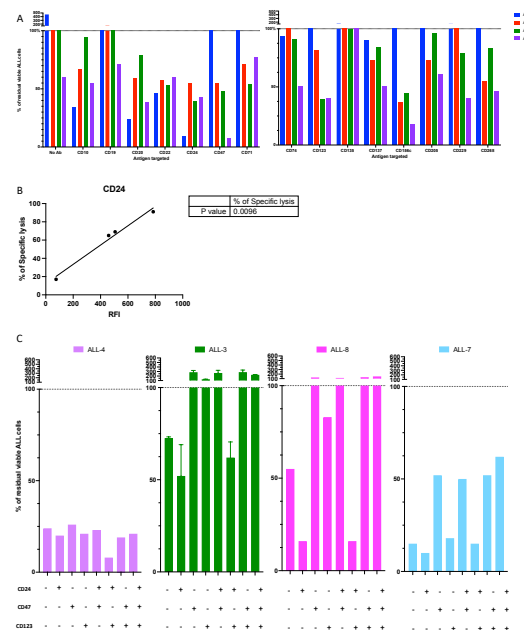


Figure 1. Résultats des tests de cytotoxicité à 24h en monociblage avec 15 anticorps (A), corrélation entre le niveau d'expression de CD24 (RFI) et la lyse médiate par ADCC (B) et résultats des tests de cytotoxicité à 24h en ciblage multiple (CD24-CD47-CD123) sur 4 LAL-B (n=5) (C). Les cellules issues de prélèvement médullaires de patients atteints de LAL-B sont mises en co-culture avec des lymphocytes T équipés du CD16 murin au ratio effecteur : cible (3-1) et d'anticorps murins (1µg/ml final). Des analyses par cytométrie de flux sont réalisées à 0 heure et après 24 heures de co-culture pour quantifier les cellules leucémiques vivantes résiduelles.

Po 9. GUILLONNEAU François

HIERARCHICAL ANALYSIS OF BIOMARKERS OF MESOTHELIAL CARCINOGENESIS AND MESOTHELIOMA INVASIVENESS

Par François GUILLONNEAU. Chargé de Recherche. Institut de Cancérologie de l'Ouest. INSERM, CNRS, CRCI²NA, Nantes Université, Université d'Angers. Prot'ICO plateforme protéomique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers

francois.guillonneau@ico.unicancer.fr

François GUILLONNEAU ^{1,2,3}, Morgane LE GALL ⁴, Alice BOISSARD ^{1,3}, Cécile HENRY ^{1,3}, Daniel POULIQUEN ²

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

2 - Inserm, CNRS, CRCI²NA, Nantes Université, Université d'Angers, France.

3 - Prot'ICO plateforme protéomique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France

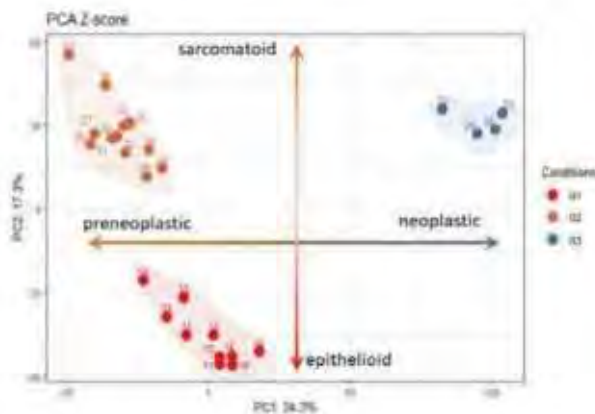
4 - Protéom'IC facility, Université Paris Cité, CNRS, Inserm, Institut Cochin, Paris, France

High end proteomics was used to hierarchize candidate protein biomarkers involved in mesothelioma tumorigenesis in 22 preneoplastic (groups G1 and G2) and 4 neoplastic mesothelial cell lines (group G3), established in immunocompetent rats after intraperitoneal induction with asbestos fibers. Another objective was to identify biomarkers of mesothelioma invasiveness, and/or the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) distinguishing preneoplastic cell lines with sarcomatoid (G2) or epithelioid (G1) morphology. 200 nanograms of each cell line's protein lysates were trypsin-digested. Resulting peptides were analyzed by LC-MS/MS with a nanoHPLC hyphenated with a TIMS-TOF Pro2. Data were acquired in diaPASEF mode and quantitatively analyzed. Proteins bearing differential values between the compared phenotypic groups were submitted to Ingenuity Pathway Analysis (IPA) software for over-representation analysis and activation status prediction.

A PCA analysis perfectly fitted the commitment path of the distinct groups already characterized in a previous study. Preliminary analysis showed that members of the guanine nucleotide-binding G α protein family, encoded by Gna1 set of genes, involved in cell signaling transduction, exhibited the most dramatic abundance decrease in neoplastic (G3) vs preneoplastic cell lines, whether epithelioid (G1) or sarcomatoid (G2). Three other decreased proteins allowed additional discrimination within G3 in relation with increasing invasiveness and EMT (p values 10e-11 to 10e-15), encoded by the Swi5, Der12 and Grn genes, involved in DNA homologous recombination, regulation of endoplasmic reticulum stress, and lysosomal function/organization, respectively. Subsequently, 33 proteins also led to excellent discrimination [G3 vs (G1 + G2)], while improving invasiveness characterization within G3 (p = 10e-5 to 10e-12). Their main implications included DNA replication/repair, gene expression and regulation, proteome trafficking, cytoskeletal reorganization, tumor cell microenvironment and mitochondrial processes. This

collection of cell lines along with their proteomics-based hierarchical ordering of phenotypic cancer biomarkers represents valuable tools available to the scientific community for mechanistic studies on signaling in normal and cancer cellular ecosystems.

Hierarchical analysis of biomarkers of mesothelial carcinogenesis and mesothelioma invasiveness



Po 10. LE GOURRIEREC Yann

IMPACT DE L'ÉPIGALLOCATÉCHINE-GALLATE SUR LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT DU CANCER DU SEIN EN LIEN AVEC L'ÉPIGÉNOME

Par Yann LE GOURRIEREC. Etudiant en Master. Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO). Angers
Yann.Le-Gourrierec@ico.unicancer.fr

Yann LE GOURRIEREC¹, Joséphine BRIAND¹, Sophie LELIEVRE^{1,2}

1 - Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), Angers, France

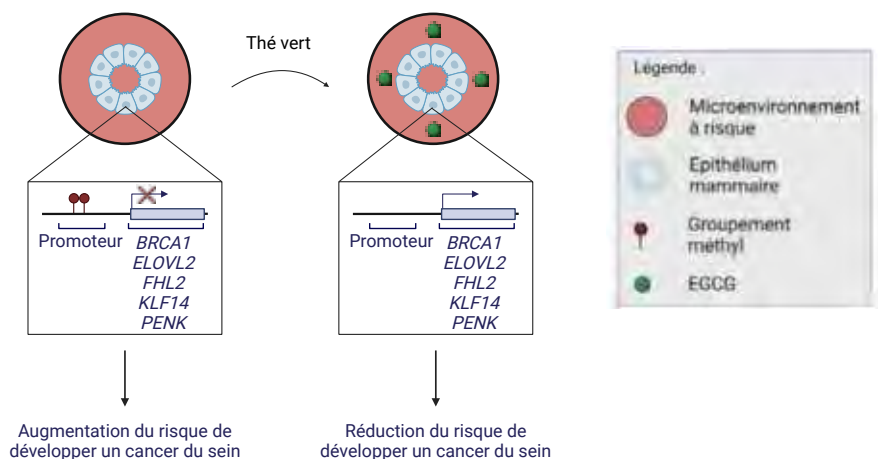
2 - Équipe Réparation d'ADN, expression d'ARN, signalisation d'œstrogène et carcinome mammaire (DREAM), Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Rennes, France

Le cancer du sein est le plus fréquent et le plus meurtrier chez les femmes en France. Son incidence ne cesse de croître, c'est pourquoi il est crucial de développer des stratégies de réduction du risque. Certaines études sur l'épigénome du cancer du sein ont montré qu'il y avait une modification des marques épigénétiques au cours de son développement, notamment au niveau de la méthylation de l'ADN. Dans le cas de nombreux cancers, l'ADN est décrit comme globalement hypométhylé, amenant à une surexpression anormale de nombreux gènes. De plus, certains oncogènes sont spécifiquement hypométhylés tandis que les gènes suppresseurs de tumeur ont une tendance à être hyperméthylés, entraînant leur sous-expression ou un arrêt de leur transcription.

Nous avons fait l'hypothèse que les modifications des marques épigénétiques qui augmentent le risque de développement du cancer du sein peuvent revenir à la normale grâce à l'alimentation, avec des bioactifs agissant sur des voies épigénétiques spécifiques, dans un but de prévention primaire.

Nous voulons d'abord valider un bioactif connu, la ou les voies épigénétiques sur lesquelles il agit, et un gène cible spécifique. L'EGCG (épigallocatechine-gallate), majoritairement trouvée dans le thé vert, est un bioactif décrit dans la littérature comme ayant des effets inhibiteurs des DNMTs (DNA Methyltransferases), enzymes responsables de la méthylation de l'ADN. Il est aussi décrit dans la littérature que le gène *BRCA1*, connu pour son rôle de suppresseur de tumeur est anormalement hyperméthylé et que le traitement de cellules cancéreuses par l'EGCG permet de déméthylater ce gène, et donc de le réexprimer. Cette association de bioactif, voie épigénétique et cible est l'une des rares décrites dans la littérature. Notre premier objectif est donc de valider dans des cellules épithéliales non néoplasiques du sein que l'EGCG inhibe les DNMTs grâce à un kit de mesure d'activité et que cela induit la déméthylation de *BRCA1*, grâce à une expérimentation de bisulfite/qPCR. Pour cela, nous testons des concentrations d'EGCG de 0,05 à 10 µM pendant 10 jours afin de déterminer la concentration minimale ayant un effet significatif en culture 2D puis en culture 3D mimant des conditions normales et à risque de progression.

Nous étudierons ensuite les autres effets de l'EGCG sur la méthylation de quatre gènes de l'horloge épigénétique : *ELOVL2*, *FHL2*, *KLF14* et *PENK* pour savoir si ce bioactif permet de ralentir le vieillissement épigénétique.



Po 11. LECHEVALIER Diane

RÔLE DE SPARC DANS L'INDUCTION DE LA TRANSITION ENDOTHÉLIO-MÉSENCHYMATEUSE ET SA VALEUR PRONOSTIQUE DANS LE MÉLANOME MÉTASTATIQUE

Par Diane LECHEVALIER. Cheffe de clinique. Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021). Angers
diane.lechevalier@gmail.com

Diane LECHEVALIER¹, Ezechiel ROMONE¹, Ludovic MARTIN², Yannick LE CORRE², Nicolas CLERE¹

1 - Micro et Nanomédecines Translationnelles (MINT-U1066-CNRS6021)

2 - CHU ANGERS

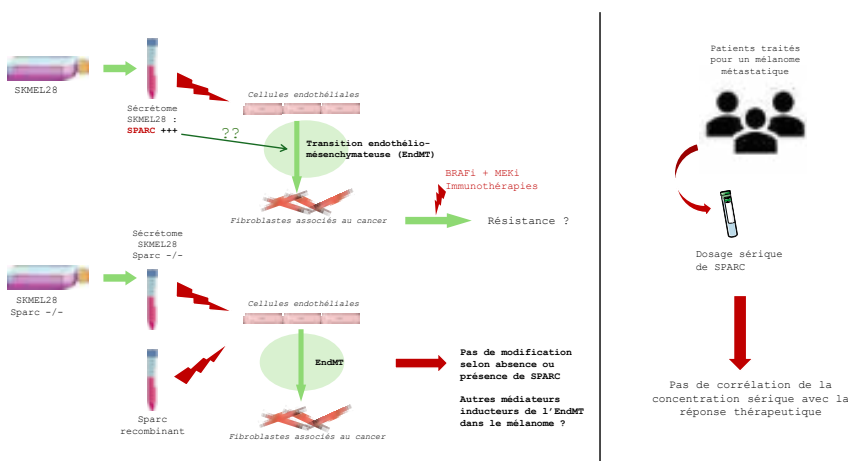
Les fibroblastes associés au cancer (CAFs) participent à la résistance thérapeutique du mélanome. Ils se forment grâce à la transition endothélio-mésenchymateuse (EndMT) : les cellules endothéliales perdent leurs marqueurs et propriétés pour acquérir des traits mésenchymateux. La protéine SPARC est décrite pro-tumorigène. Nous avons souhaité investiguer son rôle dans l'EndMT et donc dans la formation de CAFs.

Le milieu conditionné (MC) de la lignée cellulaire de mélanome SKMEL28 était utilisé sur des HUVECs. Des Western-blot (WB) permettaient d'évaluer l'expression de marqueurs mésenchymateux (α -SMA, SM22a) ou endothéliaux (vWF, VEGFR2). La cytométrie de flux (CMF) permettait de visualiser les cellules doublement marquées α -SMA+/vWF+. Une lignée de SKMEL28 n'exprimant pas SPARC (KO) était utilisée pour étudier le rôle de SPARC.

Tout patient > 18 ans traité pour un mélanome de stade III/IV était inclus par le service de dermatologie du CHU d'Angers, après obtention du consentement écrit. Des prélèvements sanguins étaient réalisés à l'initiation du traitement puis tous les 3 mois avec évaluation concomitante de la réponse thérapeutique. Des ELISA évaluait la concentration plasmatique de SPARC.

Le WB a confirmé l'expression de SPARC dans les SKMEL28 SPARC +/+ et son absence dans les cellules KO SKMEL28. L'analyse ELISA des sécrétomes montrait une concentration de SPARC de 72 ng/mL pour les SKMEL28 Sparc+/+ et de 4 ng/mL pour les SKMEL28 Sparc-/-.

Il y avait une augmentation significative de l'expression protéique d' α -SMA et de SM22a dans les HUVECs traitées par le MC des SKMEL28 SPARC +/+ en comparaison aux HUVECs non traitées. Seule une légère diminution de l'expression de vWF et VEGFR2 était visualisée. La CMF montrait une augmentation de la population d'HUVECs α -SMA+/vWF+ après traitement. Il n'y avait pas de différence dans l'expression des marqueurs endothéliaux ou mésenchymateux par les HUVECs traitées par le MC des SKMEL28-/- . 50 patients ont été inclus. Il n'y avait de différence de concentrations de SPARC selon la réponse thérapeutique.



Le MC des SKMEL28 induit l'EndMT partielle des HUVECs. De fortes concentrations de SPARC étaient retrouvées dans le MC mais son inhibition n'influence pas l'EndMT. Ces données suggèrent que d'autres voies de signalisation sont impliquées dans l'induction de l'EndMT par les cellules de mélanome. Egalement, SPARC ne semble pas pouvoir être utilisé comme biomarqueur prédictif de réponse thérapeutique.

Po 12. MADIOT Candice

RÔLE DE L'ÉCOSYSTÈME T DANS LA SURVIE ET LA RÉSISTANCE DES LYMPHOMES B

Par Candice MADIOT. Doctorante. CRCI²NA. Nantes Université. Nantes
candice.madiot@etu.univ-nantes.fr

Candice MADIOT ^{1, 2}, Céline BELLANGER ^{1, 2}, Christelle DOUSSET ^{1, 2}, Salomé DECOMBIS ^{1, 2}, Antonin PAPIN ^{1, 2}, Agnès MOREAU-AUBRY ^{1, 2}, Benoit TESSOULIN ^{1, 2, 3}, Catherine PELLAT ^{1, 2}, David CHIRON ^{1, 2}

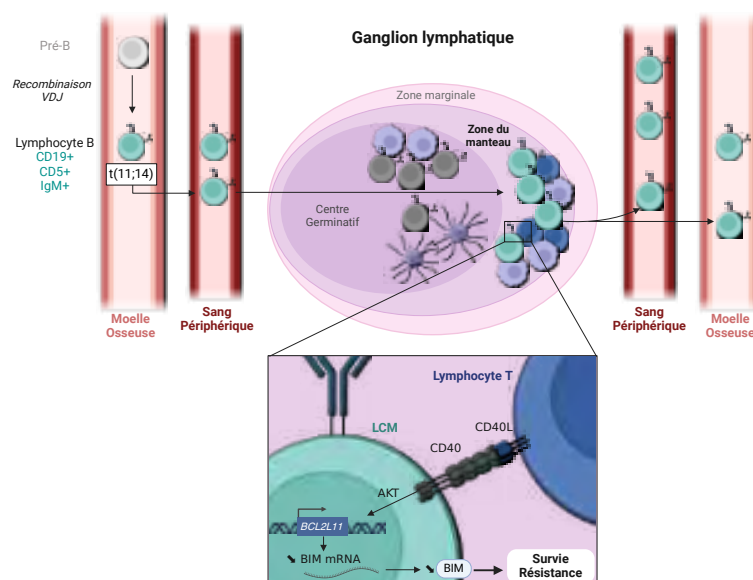
1 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)

2 - Université de Nantes

3 - CHU Nantes - Hôpital Hôtel Dieu

De nos jours, la Recherche en cancérologie ne se focalise plus uniquement sur la cellule tumorale et ces anomalies intrinsèques mais considère le cancer comme un écosystème tumoral. Le rôle central du microenvironnement (TME) a été démontré dans les cancers solides et les hémopathies. Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) est un sous-type de lymphome B agressif et incurable, malgré de récents progrès thérapeutiques. Caractérisé par une dissémination précoce des ganglions vers le sang et la moelle, le LCM constitue un modèle de choix pour l'étude de la tumeur au sein de divers écosystèmes. Plusieurs études, y compris celles résultant de notre équipe, montrent un dialogue cellulaire dynamique au sein des niches ganglionnaires. L'intégration de ces dialogues et des modulations moléculaires en découlant a permis à notre équipe d'identifier un rôle protumoral de la signalisation CD40/CD40L. Exprimé par les lymphocytes T (LT), le CD40L induit notamment une résistance aux traitements à travers l'inhibition de l'apoptose tumorale. Ceci est dû à la modulation des membres de la famille BCL2 telle que la protéine pro-apoptotique BIM.

Nos objectifs sont alors de comprendre: 1) quelles sont les voies moléculaires impliquées dans l'inhibition TME-dépendante de BIM, que cela soit au niveau épigénétique (MSP, ATAC-seq), transcriptionnel (RNA-seq) ou protéique (WB); 2) quelles sont les conséquences fonctionnelles de ces modulations (coculture de cellules primaires, CRISPR/CAS9).



Po 13. PATSOURIS Anne

DISSECTING MOLECULAR HETEROGENEITY OF LUMINAL BREAST CANCERS USING AN ION MOBILITY DIA PROTEOMIC APPROACH

Par Anne PATSOURIS. Médecin hospitalier. Institut de Cancérologie de l'Ouest. SIRIC ILIAD. Angers
anne.patsouris@ico.unicancer.fr

Anne PATSOURIS ^{1,2}, Hamza LASLA ^{1,2}, François GUILLONNEAU ^{1,2,3}, Catherine GUETTE ^{1,2,3}, Alice BOISSARD ^{1,2}, Cecile HENRY ^{1,2}, Mario CAMPONE ^{1,2,3}, Philippe JUIN ^{2,3}, Veronique VERRIELE ^{1,2}

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

2 - SIRIC ILIAD

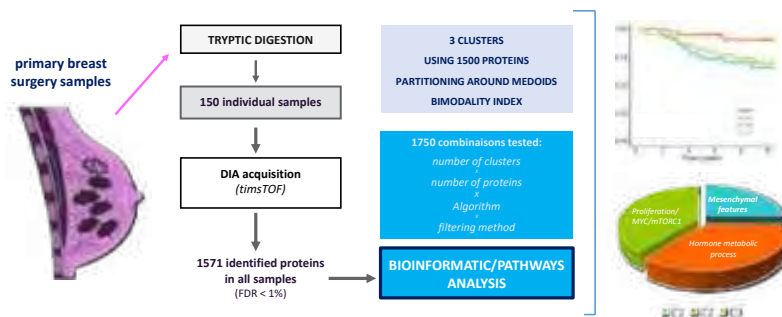
3 - Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers (NANTES)

Estrogen positive/HER2 negative (ER+/HER2-) early (e) breast carcinoma (BC) is a heterogeneous entity. Label-free quantification of whole proteome, which complements mRNA expression analysis, is allowed by the Bruker timsTOF Pro mass spectrometer, newly installed at the Prot'ICO facility in Angers, with data-independent acquisition (DIA-PASEF) approach. The aim of this study was to explore if this approach of global proteomic combined with a bioinformatic analysis could identify subgroups of ER+/HER2- eBC of different prognosis.

Methods: Frozen primary tumors were collected from ER+/HER2- eBC patients treated in the ICO cancer center between 2006 and 2009 for a first occurrence of unilateral invasive carcinoma of no special type. Clinicopathologic characteristics as outcomes were collected. Each sample was analyzed with a DIA approach and calculated with Spectronaut in library-free mode. Only proteins identified with 4 peptides were retained.

Results: Proteomic data from 150 patients, were analyzed. Median follow-up was 51 years. Thirty patients presented with metastatic relapse (MR). To assign samples to specific molecular profiles, unsupervised analyses were performed using consensus clustering. 1750 combinations between number of clusters, algorithm, filtering method and ten different numbers of protein were tested. The optimal number of clusters was 3, using 1500 proteins with the association of partitioning around medoids and the bimodality index as respectively algorithm and filtering method. Forty-three samples were distributed in cluster 1 (C1; 29%); 62 in cluster 2 (C2; 41%) and 45 in cluster 3 (C3; 30%). Ninety-six, 55 and 71 % of patients were classified by immunochemistry as luminal B in C3, C2 and C1, respectively. C2 shows the best distant metastasis-free survival and C3 was enriched in SBR high tumors. The biological processes underlying cluster C3 are related to proliferation, MYC and mTORC1 pathway activation and interferon response. C2 was more characterized by hormone metabolic process with higher expression of PIP while C1 presented mesenchymal features: EMT, coagulation, fatty acid metabolism, adipogenesis, hypoxia.

Conclusion: New high throughput global proteomic is able to discriminate between ER+/HER2- eBC in subgroups of distinct prognosis. C1 has biological characteristics (invasion, EMT) that are not covered by current systemic treatments and may open up new therapeutic possibilities.



Po 14. PEDEUX Rémy

IDENTIFYING NEW TARGETS FOR THERAPY RESISTANCE TO SMAD3 INHIBITION USING CRISPR-SCREEN

Par Rémy PEDEUX. Chargé de Recherche. INSERM 1242 - ERL440 - COSS. Rennes
remy.pedeux@univ-rennes.fr

Rémy PEDEUX¹, Antti MATVERE¹, Grégory MENCHON¹, Laëtitia MARTINETTI¹, Aurélien BORE², Edouard CADIEU³, Thomas DERRIEN³, Marc AUBRY¹, David GILOT¹

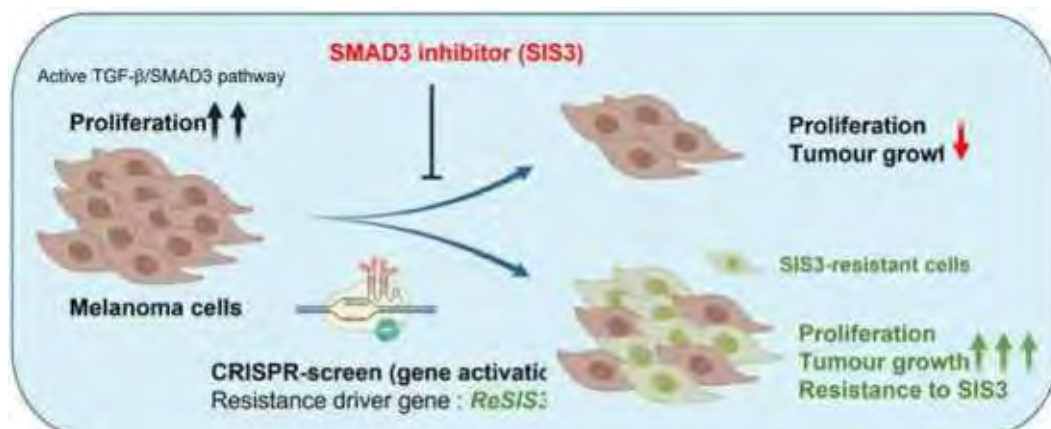
- 1 - INSERM 1242 - ERL440 - COSS
- 2 - Institut Curie
- 3 - Institut Génétique et Développement de Rennes

Cancer cells developing resistance to targeted therapy remains to be one of the biggest challenges in the clinic. This process is often mediated by non-genetic changes affecting the capacity of cells to reprogram themselves.

Previous studies have shown SMAD signaling to be involved in epithelial to mesenchymal transition (EMT), a process often associated with therapy resistance. Transcription factor SMAD3 has been shown to modulate EMT and cancer progression and SMAD3 transcriptional signature has been associated with more aggressive and metastatic cancers. This study focused on evaluating the efficiency of SMAD3 inhibition in cancer treatment concurrently with identifying genes driving resistance to the inhibitor. Novel high-throughput methods such as CRISPR-screen and long-read RNA sequencing were used to identify and precisely characterise the genes and signalling pathways driving resistance to SMAD3 inhibition. In a melanoma model, we identified the ReSIS3 gene promoter activation driving resistance to SIS3, a specific SMAD3 inhibitor. We show that CRISPR-based promoter activation results in upregulated expression of lncReSIS3 lncRNA gene and nearby ReSIS3 protein-coding gene.

We demonstrate that resistance is mainly driven by the ReSIS3 protein. Ectopic expression of ReSIS3, but not lncReSIS3 contributed to increased cell survival in presence of SIS3. Contrarily, a decreased cell survival of ReSIS3 knock-out (KO) cells was observed in response to SIS3. Resistance to the inhibitor was rescued by ectopic re-expression of ReSIS3 protein in KO cells. Additionally, the effect of ReSIS3 to SIS3 resistance was observed in several other melanoma subtypes and lung adenocarcinoma, indicating the presence of conserved mechanism.

We elucidate this mechanism using data obtained from long-read RNA sequencing of ReSIS3 overexpressing and KO cells, treated with SIS3. Finally, we show that ReSIS3 can be targeted to inhibit cancer cell growth, with the most potent effect achieved by combined inhibition of ReSIS3 and SMAD3, suggesting a potentially beneficial treatment option.



Identifying new targets for therapy resistance to SMAD3 inhibition using CRISPR-screen

Po 15. PERREAU Léa

APPORT DE LA MORPHOMÉTRIE DES NOYAUX DE CELLULES CANCÉREUSES AU SOUS-TYPAGE DES CANCERS DU SEIN TRIPLES NÉGATIFS.

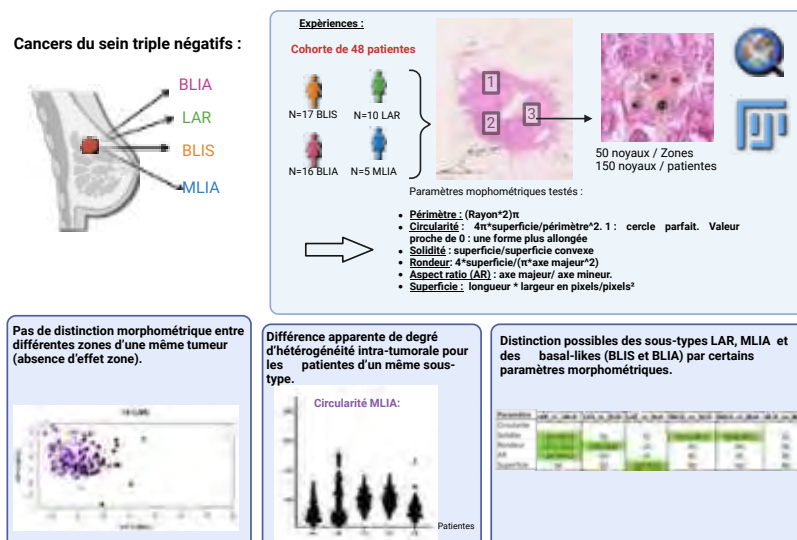
Par Léa PERREAU. Etudiante en BTS, Licence. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers
leaperreau2@gmail.com

Léa PERREAU ¹, Dima GHANNOUM ¹, Sophie LELIEVRE ¹, Hamza LASLA ¹, Pascal JEZEQUEL ¹

1 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est difficile à soigner en raison de son hétérogénéité. Les études transcriptomiques ont révélé 4 sous-types, BLIS (basal-like immune suppressor), BLIA (basal-like immune activateur), LAR (luminal androgen receptor), MLIA (mesenchymal-like immune altered) qui suggèrent des profils différents de sensibilité aux traitements et de progression. Il est reconnu que l'architecture tumorale influence la réponse aux molécules thérapeutiques ; ceci est dû, en particulier, à un impact sur le noyau cellulaire, dont la morphométrie est une mesure d'agressivité d'un cancer. Le noyau régule le comportement de la tumeur via la transcription de certains gènes.

Notre hypothèse est que la morphométrie nucléaire des cellules cancéreuses pourrait non seulement aider à la classification des CSTN, mais également permettre une meilleure compréhension de leur hétérogénéité. Nous avons analysé via NDP.View2 les sections H&E numérisées de 48 tumeurs de patientes de la cohorte GECOT CSTN sous-typée. Des analyses morphométriques ont été réalisées à l'aide d'outils numériques sur six paramètres de forme, précisément la superficie, le périmètre, la circularité, l'Aspect Ratio (AR), la rondeur et la solidité. L'analyse consiste à tracer le contour des noyaux des cellules à l'aide d'une tablette graphique sur GraphPad et à obtenir les valeurs morphométriques avec QuPath et ImageJ. Des scatter plots de la circularité et de la superficie suggèrent que le degré d'hétérogénéité morphométrique intra-tumorale est différent en fonction des patientes dans les 4 sous-types. Sur trois zones tumorales analysées par patiente et sur 150 noyaux au total, les graphes de 'composantes principales' ne montrent pas de différence d'hétérogénéité entre les zones pour circularité et superficie ; cette absence d'effet zone est confirmé par analyse statistique sur les six paramètres confondus. De plus, la méthode Lambda de Wilks suggère que le degré d'hétérogénéité intra-tumorale ne classe pas forcément les sous-types de CSTN. Cependant, une étude statistique à effet mixte, établie afin de prendre en compte les disparités entre patientes, révèle que les paramètres solidité, rondeur et AR permettent de distinguer significativement entre LAR et MLIA, alors que seul l'un de six paramètres distingue LAR ou MLIA de BLIA et de BLIS. La morphométrie nucléaire pourrait contribuer au sous-typage des CSTN.



Po 16. PROTTI Clotilde

IMPACT DES MICROARNS DONT L'EXPRESSION EST MODIFIÉE LORS D'UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LE PHÉNOTYPE ET L'ÉPIGÉNOME DE CELLULES TUMORALES DE SEIN

Par Clotilde PROTTI. Etudiante en Master. Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest. Angers
clotilde.protti@ico.unicancer.fr

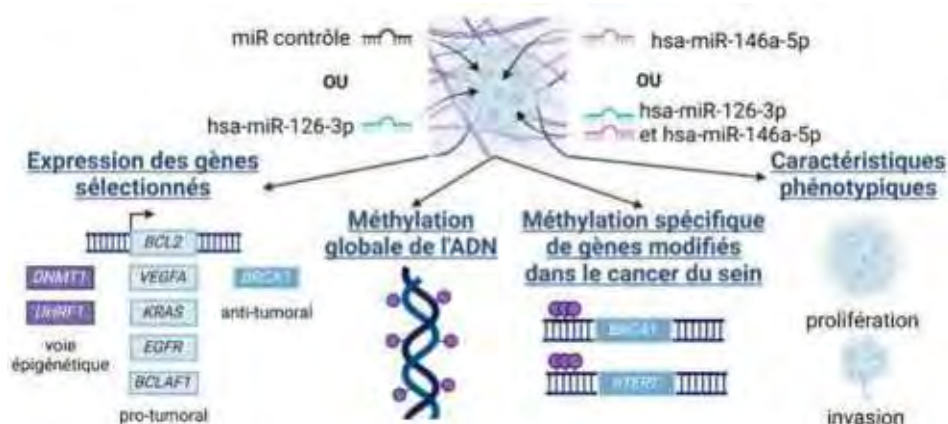
Clotilde PROTTI¹, Joséphine BRIAND¹, Sophie LELIEVRE^{1,2}

1 - Laboratoire de Sensibilité des Cancers aux Traitements (SCaT), Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), Angers, France

2 - Équipe Réparation d'ADN, expression d'ARN, signalisation d'œstrogène et carcinome mammaire (DREAM), Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET), Rennes, France

La consommation d'alcool et le tabagisme augmentent le risque de cancer du sein, même si les principaux facteurs de risque restent l'âge et le sexe. À l'inverse, des facteurs protecteurs comme la pratique d'une activité physique (AP) diminuent le risque d'apparition du cancer et peuvent participer à limiter sa progression. Plusieurs études testent le principe F.I.T.T., consistant à varier la Fréquence, l'Intensité, le Type et le Temps d'AP, pour identifier la meilleure combinaison pour une maladie et un patient donnés. Ce principe est appliqué principalement en recherche, mais les prescriptions cliniques d'AP ne prennent souvent pas en compte le principe F.I.T.T. et les envies des patients, limitant l'efficacité de l'AP et la participation aux programmes. Le projet EpiSPORT tend à développer un modèle de prescription d'AP adaptée aux patientes atteintes de cancer du sein qui reposera en partie sur le niveau de biomarqueurs liés à l'AP, ce qui nécessite de comprendre leurs effets.

L'hypothèse est que le muscle sécrète des microARNs (miRs) spécifiques dans la circulation sanguine lors d'une AP, qui circulent jusqu'à la tumeur et influencent l'expression de protéines favorisant l'évolution tumorale. La première partie de ce projet consiste à étudier l'impact de miRs qui augmentent lors d'une AP sur l'épithélium mammaire au niveau épigénétique et phénotypique. Pour notre étude pilote, nous avons cherché les gènes cibles de certains miRs augmentés dans la circulation sanguine après une AP et sélectionné deux miRs ciblant des enzymes épigénétiques ainsi que des gènes pro- et anti-tumoraux. Les miRs 146a-5p et 126-3p sont transfectés dans des cellules tumorales du sein (MDA-MB-231 et T4-2) en 2D, qui sont ensuite cultivées en 3D dans une matrice de collagène pour former des tumeurs, puis des analyses épigénétiques et phénotypiques sont effectuées. L'expression de gènes d'intérêt cibles de ces miRs ayant un rôle dans la méthylation de l'ADN et dans l'évolution du cancer du sein est étudiée par RT-qPCR. La méthylation globale de l'ADN est observée par 5-mC ELISA et la méthylation des promoteurs de gènes connus dans le cancer du sein tels que BRCA1 et hTERT est analysée par bisulfite/qPCR. Pour les caractéristiques phénotypiques, l'invasion des cellules est visualisée par le nombre et la longueur des protubérances cellulaires. La capacité de prolifération des cellules est déterminée par le marquage Ki67.





Po 17. REIN Chantal

HTS COMPATIBLE ATPASE AND UNWIDDING ASSAYS TO IDENTIFY SMALL MOLECULE HELICASE INHIBITORS

Par Chantal REIN. Ingénieure d'Etudes. Société Eurofins Cerep. Celle L'Evescault
chantal.rein@discovery.eurofinseu.com

Chantal REIN¹, Xavier FONTNAULT¹, Jérémy LHOMEDET¹, Axel REIX¹, Sophie RAYNAL¹, Vanessa JAHNKE¹, Thibault ANNAVAL¹

1 - Société Eurofins Cerep

Background : Helicases are required for genome maintenance and cellular homeostasis. They act as ATP-dependent motor enzymes, unwinding double-stranded nucleic acid or translocating to single-stranded nucleic acid. Their mutation and/or overexpression are closely associated with many genetic disorders, neurodegenerative diseases, viral infections including tumor development and progression. These cancer-specific vulnerabilities can thus be exploited to selectively target tumors. The aim of this study is to develop biochemical assays compatible with HTS ATPase format for hit finding step and unwinding assay to screen the selectivity.

Methods : Recombinant helicases (RecQ1, RecQ5, PolQ, LGP2, MDA5, RIG-1, BLM, WRN, RecQ4, FANCI) were overexpressed in insect cells (BEVS) and purified. The ATPase activity was performed using DNA and RNA double strand with ADP Hunter Plus assay kit (Eurofins DiscoverX). The Helicases were incubated in 384 w/plate with their substrates and ATP. Activity was monitored by fluorescence through the accumulation of ADP. Unwinding activity was performed with the same substrate labelled in 5' end by the fluorophore TAMRA and at the 3' end by the quencher BHQ2. Reaction is performed in 384 w/plate. Unwinding activity is measured by an increase in fluorescence induced by the separation of the two strands.

Results : The ten produced helicases exhibited in assay conditions successfully ATPase and unwinding activity. Optimal enzymatic conditions (substrate, ATP and helicase concentrations) were determined. KM ATP, KM substrate and enzyme linearity under assay conditions were performed. Commercially available inhibitors were then tested against the helicase ATPase activity. For each enzyme, an inhibitor signature was found, demonstrating target specificity. IC50 values were determined. Z' and signal to noise values (0,7 and 5 respectively) highlight the data quality and robustness. Format (384w/plate) and automation possibility make compatible with HTS studies. Similar data were generated on the unwinding activity.

Conclusions : ATPase and unwinding helicase activity assays were successful allowing specific inhibitors screen and selection. The well plate format, the experimental conditions and the characteristic of the assay are compatible with HTS. Finally, the selectivity panel will help to select the most selective molecule toward a specific helicase and position candidate into a personalized or precision medicine strategy.

HTS COMPATIBLE ATPASE AND UNWIDDING ASSAYS TO IDENTIFY SMALL MOLECULE HELICASE INHIBITORS

Chantal REIN, Xavier FONTNAULT, Jérémy LHOMEDET, Axel REIX, Sophie RAYNAL, Vanessa E. JAHNKE, Thibault ANNAVAL

1- Background & Introduction

Helicases are required for genome maintenance and cellular homeostasis. They act as ATP-dependent motor enzymes, unwinding double-stranded nucleic acid or translocating to single-stranded nucleic acid. Their mutation and/or overexpression are closely associated with many genetic disorders, neurodegenerative diseases, viral infections including tumor development and progression. These cancer-specific vulnerabilities can thus be exploited to selectively target tumors. Eurofins Discovery's Biochemistry, Cellular and Biophysics experts have worked together to create screening cascades to support clients interested in focusing on Helicases

2- Enzyme production

Helicases	RNA/ DNA	Tag	Production system	Length	Purity
RECQ1	DNA	N-ter: 6HisTEV	Insect i21	Full	57%
BLM/RECQ2	DNA	N-ter: MBP	Insect i21	Full	85%
WRN/RECQ3	DNA	N-ter: MBP	Insect i21	Full	81%
RTS/RECQ4	DNA	N-ter: MBP	Insect i21	Full	48%
RECQ5	DNA	C-ter: 6HisTEV	Insect i21	Full	80%
FANCI	DNA	N-ter: MBP	Insect i21	Full	65%
PolQ	DNA	N-ter: 6HisTEV	Insect i21	Partial	73%
LGP2	RNA	N-ter: 6HisTEV	Insect i21	Full	55%
MDA5/IFH5	RNA	C-ter: 6HisTEV	Insect i21	Full	88%
RIG-1	RNA	C-ter: 6HisTEV	Insect i21	Full	91%

3- Methods

Recombinant helicases (RecQ1, RecQ5, PolQ, LGP2, MDA5, RIG-1, BLM, WRN, RecQ4, FANCI) were purified. The ATPase activity was performed using DNA and RNA double strand with ADP Hunter Plus assay kit (Eurofins DiscoverX). Unwinding activity was performed with the same substrate labelled in 5' end by the fluorophore TAMRA and at the 3' end by the quencher BHQ2. Reactions were performed in 384 w/plate.

4- Results

WRN insect cell production

61% purity Tag-term

Km determination of substrate

The enzyme exhibited an ATPase activity

Effect of inhibitors

Specific inhibitors of WRN abolished the ATPase activity

Time course of the unwinding activity

The enzyme exhibited an unwinding activity

5- Conclusion

ATPase and unwinding helicase activity assays were successful allowing specific inhibitors screen and selection. For each enzyme, an inhibitor signature was found, demonstrating target specificity. IC50 values were determined. Z' and signal to noise values (0,7 and 5 respectively) highlight the data quality and robustness. Finally, the selectivity panel will help to select the most selective molecule toward a specific helicase and position candidate into a personalized or precision medicine strategy.



Integrated Drug Discovery | Partnerships | Small Molecules | Biotherapeutics | Custom Solutions | Products

CONFIDENTIAL

1

Po 18. TRIKI Hana

ETUDE DE L'IMPACT DE LA LEPTINE SUR LE MÉTHYLOME GLOBALE DE CELLULES ÉPITHÉLIALES MAMMAIRES

Par Hana TRIKI. Post-doctorante. Nantes Université, INSERM UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape». Nantes. Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer. Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes/Saint-Herblain.

Hana.Triki@univ-nantes.fr

Hana TRIKI ^{1,2,3}, Audrey ROUSSEL ^{1,2,3}, Gwenola BOUGRAS-CARTRON ^{1,2,3}, Pierre-François CARTRON ^{1,2,3}

1 - Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI²NA, F 44000 Nantes France.

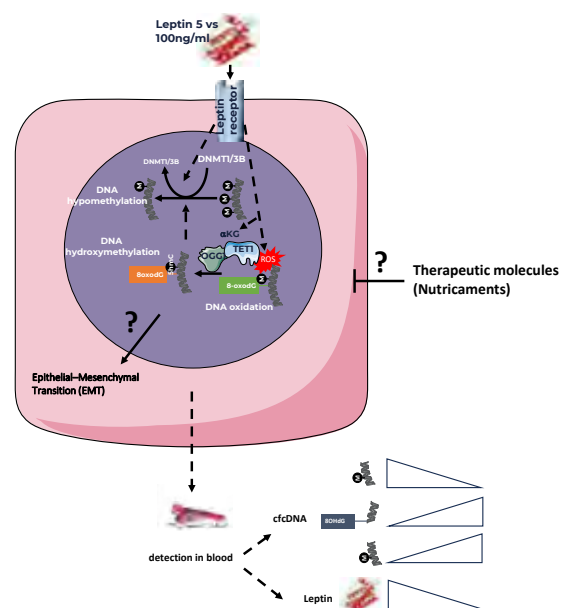
2 - Equipe Labellisée LIGUE Contre le Cancer

3 - Institut de Cancérologie de l'Ouest, F-44805 Saint-Herblain, France

La recherche des causes moléculaires à la survenue des cancers représente un enjeu majeur dans la mise en place de politique et d'action de prévention primaire. Dans le contexte de survenue des cancers du sein, deux causes moléculaires peuvent être retenues : un taux élevé de leptine en lien avec l'obésité et l'hypométhylation globale de l'ADN. Sur la base de ce double constat, nous avons cherché à savoir si un taux élevé de leptine ne peut pas être à l'origine d'une hypométhylation globale de l'ADN susceptible d'induire ou d'initier la transformation tumorale des cellules épithéliales mammaires.

Pour cela, des cellules MCF10A ont été traitées avec 5ng/ml (taux de leptine associé à un IMC normal) et 100 ng/ml (taux de leptine associé à un IMC reflétant l'obésité) de leptine pendant 72h. Nos résultats ont montré que le traitement des cellules MCF10A avec 100ng/ml de leptine induit une hypométhylation globale de l'ADN, une peroxydation (8-oxodG) globale de l'ADN une hyperhydroxyméthylation (5hmC) globale de l'ADN et une surproduction de ROS. La corrélation entre ces paramètres a également été observée à partir d'échantillons plasmatiques de 30 femmes ayant donné leur sang. Notre étude a ensuite identifié la perte d'expression de DNMT1, DNMT3B et l'élévation du niveau de alpha-cetoglutarate (α KG) comme étant trois acteurs moléculaires à l'origine de l'hypométhylation et de l'hyperhydroxyméthylation globale de l'ADN observées au sein des cellules MCF10A traitées avec 100 ng/ml de leptine.

Des investigations supplémentaires sont actuellement en cours afin de déterminer si cette l'hypométhylation globale de l'ADN affecte l'expression de gènes régulant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) de ces cellules et si l'hypométhylation globale de l'ADN peut être reversée par l'utilisation de molécules thérapeutiques et/ou par l'utilisation de nutriments agissant sur la méthylation de l'ADN (répondant au concept de nutriépigénétique).



Po 19. ZENATRI Morgan

IDENTIFICATION DE MARQUEURS ÉPIGÉNÉTIQUES OU ÉPITRANSCRIPTOMIQUES PERMETTANT D'ANTICIPER LA RÉSISTANCE AU RIBOCICLIB DANS LES CANCERS DU SEIN RH+ HER2-

Par Morgan ZENATRI. M2/Interne. CRCI²NA Equipe «Stress adaptation and tumor escape. Equipe labellisée Ligue contre le cancer. Institut de Cancérologie de l'Ouest. Nantes.
morgan.zenatri@ico.unicancer.fr

Morgan ZENATRI ^{1,2,3}, Arulraj NADARADJANE ^{1,2}, Dorian ESPI-BASTIEN ^{1,2}, Gwenola BOUGRAS-CARTRON ^{1,2,3}, Philippe P. JUIN ^{1,2,3}, Jean-Sébastien FRENEL ^{1,2,3}, Pierre-François CARTRON ^{1,2,3}, Mario CAMPONE ^{2,3}

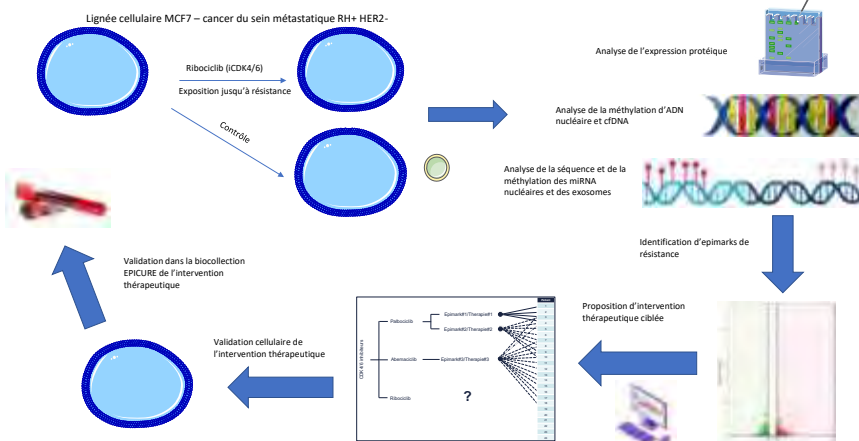
- 1 - Université de Nantes
- 2 - Equipe labellisée Ligue contre le Cancer
- 3 - Institut de Cancérologie de l'Ouest

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme. Sa forme la plus fréquente est dite hormonosensible (RH+/HER2-). Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique RH+/HER2- a été révolutionné depuis quelques années et repose sur l'association d'un traitement anti-hormonal et d'un inhibiteur de CDK4/6 (iCDK4/6), avec des résultats nettement améliorés en termes de survie sans progression et de survie globale. Malheureusement, la résistance à ces traitements est inéluctable et marque un tournant évolutif péjoratif.

Se basant sur les travaux précédents du laboratoire, nous avons donc cherché à identifier des marqueurs de nature épigénétique, épitranscriptomique ou transcriptomique, permettant d'anticiper la résistance au ribociclib (iCDK4/6), pour pouvoir le cas échéant proposer une intervention thérapeutique visant à reverser cette résistance et prolonger l'efficacité du traitement.

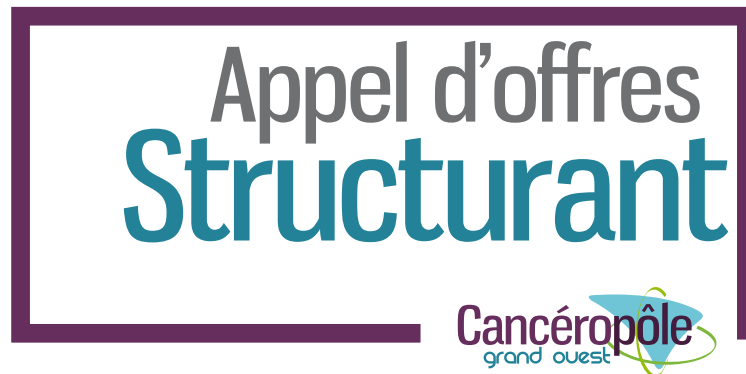
Après avoir obtenu trois clones de cellules MCF7 résistantes au ribociclib, différentes analyses ont été réalisées afin de mettre en évidence la présence au sein de ces cellules de biomarqueurs de résistance aux thérapies iCDK4/6 déjà mis en évidence par la littérature. Des analyses multi-omics sont en cours pour comparer le méthylome des cellules sensibles au ribociclib à celui de cellules MCF7 dites ribociclib résistantes : analyse de la méthylation de l'ADN nucléaire (puces EPIC et séquençage ONT), de la méthylation du cell-free DNA obtenu à partir du surnageant de culture cellulaire (séquençage ONT). L'expression et la méthylation des miRNA cellulaires et présents dans les vésicules extracellulaires seront également analysés. L'analyse différentielle de ces études omics devraient aboutir à la mise en évidence de marques épigénétiques ou « epimarks » que nous planifions à moyen terme de valider au sein de la biocollektion EPICURE d'échantillons plasmatiques de patientes atteintes de cancer du sein RH+/HER2-. Nous rechercherons ensuite un ciblage possible de ces epimarks par une substance pharmacologique éprouvée ou en cours de développement.

Identification de marqueurs épigénétiques ou épitranscriptomiques permettant d'anticiper la résistance au ribociclib (iCDK4/6) dans les cancers du sein RH+ métastatiques.



A terme, la réalisation de cette étude pourra aboutir à la mise en évidence de biomarqueurs plasmatiques dont le suivi longitudinal pourrait affecter la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein RH+/HER2- via de possibles réorientations thérapeutiques.

Présentation des travaux de recherche financés dans le cadre de l'Appel d'Offres STRUCTURANT CGO/Régions

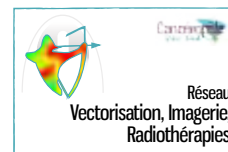


Depuis de nombreuses années les Régions Bretagne, Centre-Val de Loire et Pays de la Loire apportent sous diverses formes des financements permettant au Cancéropôle Grand Ouest de structurer la recherche en cancérologie en faisant émerger des équipes de recherche nouvelles, des plates-formes ou plateaux techniques mutualisés, ou en incitant à des regroupements d'équipes ou de moyens existants afin de générer une plus-value dans le domaine de la recherche en cancérologie.

Depuis 2012,
31 dossiers ont été financés pour un montant de 7 460 795 €

Projet structurant CGO-Régions 2019

● LE PROJET STRUCTURANT HARMONY RETOURS SCIENTIFIQUES ET CONTEXTUELS



Porté par Mathieu HATT ¹. Chargé de recherche.
Présenté par Nassib ABDALLAH ¹. Post-doctorant.
Laboratoire de Traitement de l'Information médicale. UMR INSERM 1101. Brest
mathieu.hatt@univ-brest.fr
nassib.abdallah@univ-angers.fr

1 - Laboratoire de Traitement de l'Information médicale

Le projet HARMONY, en réponse à l'appel d'offre structurant lancé par le CGO en 2019, proposait de faire collaborer 4 structures de recherche du Grand Ouest, sur la thématique de l'harmonisation des données et images multicentriques pour la modélisation prédictive et diagnostique en oncologie.

Le projet a associé durant 4 ans les laboratoires LaTIM (Brest), CRCI2NA (Nantes), iBrain (Tours) et LARIS (Angers). La présentation abordera, d'une part, les aspects scientifiques avec les travaux menés et des résultats obtenus lors du projet sur un certain nombre de méthodes d'harmonisation de données et d'images, appliquées sur différentes bases de données cliniques, et d'autre part, les aspects organisationnels et financiers difficiles dans un contexte COVID et post-COVID.

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

● LE PROJET STRUCTURANT GLIOTREAT MIEUX COMPRENDRE LE GLIOBLASTOME POUR MIEUX LE TRAITER



Porté et présenté par Eric CHEVET ^{1,2,3}. DR. Oncogenese Stress Signalisation
INSERM U1242. Rennes
eric.chevet1@gmail.com

- 1 - Inserm u1242
- 2 - CRLCC Eugene Marquis
- 3 - Université de Rennes

Le glioblastome (GB) est le cancer primaire du cerveau le plus grave chez l'adulte et représente plus de 15% de toutes les tumeurs cérébrales.

Malgré un traitement agressif comprenant une résection chirurgicale et une radio / chimiothérapie, la survie des patients reste faible. Le manque d'efficacité des traitements actuels est principalement dû à l'hétérogénéité et à la plasticité de la tumeur.

De plus, les protocoles thérapeutiques des GBM se sont traditionnellement concentrés sur l'élimination des populations cellulaires à croissance rapide.

Cependant, de plus en plus de données suggèrent que des sous-populations minoritaires de cellules cancéreuses peuvent échapper à la forte pression de sélection du traitement, en entrant dans un état de persistance à croissance négligeable. Cet état de tolérance aux traitements pourrait s'intégrer dans une stratégie initiale en vue de l'acquisition de mécanismes authentiques de résistance.

Par conséquent, la compréhension et la caractérisation des mécanismes mentionnés ci-dessus constitueront non seulement un potentiel d'intervention thérapeutique pour sensibiliser le GB aux traitements actuels, mais aussi, en fonction de leur nature, fourniront de nouveaux outils pour mieux stratifier les patients et adapter des traitements personnalisés.

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Projet structurant CGO-Régions 2019

● LE PROJET STRUCTURANT PARTAQUE QUESTIONNAIRE DE VALIDATION DE LA DÉMARCHE PARTICIPATIVE : PARTICIPATIVE APPROACH QUESTIONNARY



Porté par Philippe COLOMBAT. PU-PH
Présenté par Julien LEJEUNE. MCU-PH.
Laboratoire Qualipsy EE-1901. Tours
colombat@med.univ-tours.fr
julien.lejeune@univ-tours.fr

Julien LEJEUNE ^{1,2}, Philippe COLOMBAT ¹, Evelyne FOUQUEREAU ¹, Jimmy BORDARIE ¹, Julia AUBOUIN-BONNAVENTURE ¹, Christine JEOFFRION ^{1,3}, Romuald SEIZEUR ⁴

- 1 - Laboratoire EE1901 Qualipsy, Qualité de vie et Santé psychologique
- 2 - Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHRU de Tours
- 3 - LIP/PC2S, Université Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont Blanc
- 4 - Service Neurochirurgie, CHU Brest

Contexte : Le constat de la fréquence de la souffrance des soignants dans les services d'hématologie et de cancérologie a conduit à l'élaboration d'un modèle organisationnel : la démarche participative (DP). Ce modèle, promu par l'HAS est obligatoire dans tous les services pour la prise en charge des patients en soins palliatifs. Plusieurs études quantitatives ont démontré les corrélations positives entre la DP et la qualité de vie au travail des soignants et plus récemment avec la qualité des soins. Le modèle DP repose sur 4 composantes : la formation interne aux équipes, les staffs pluriprofessionnels centrés, le soutien aux équipes et la démarche projet. A ce jour, il n'existe aucun outil pour évaluer la démarche participative, obligatoire pour la prise en charge de patients en soins palliatifs particulièrement nombreux dans les services de cancérologie.

Objectif : Création et validation d'un questionnaire permettant d'évaluer la démarche participative au sein des services de soins.

Résultats : Une phase exploratoire qualitative de 21 entretiens et une revue de la littérature ont permis la création des items du questionnaire. Une étude exploratoire (n=300 soignants) a été menée afin d'évaluer la structure et la fiabilité interne de l'échelle. Une analyse factorielle exploratoire en composante principale avec rotation oblique (n=255 soignants) a montré une saturation supérieure à 0.58 pour les 24 items, une saturation croisée > à 0.32. Une étude confirmatoire de la structure de l'échelle a montré des corrélations positives et significatives entre les 4 dimensions de la DP (p<0.001).

Conclusion : La mise à disposition de ce nouvel outil de mesure multidimensionnel permettra à la fois d'évaluer globalement la perception d'une démarche participative dans les services de santé ainsi que l'évaluation de chacune de ses quatre composantes (i.e., formation interne, staffs pluriprofessionnels, soutien aux équipes, démarche projet).

Notes :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Liste des participants

ABADIE-LACOURTOISIE	Sophie	ANGERS	sophie.abadie-lacourtoisie@ico.unicancer.fr
ABDALLAH	Nassib	ANGERS	nassib.abdallah@univ-angers.fr
ALLARD-VANNIER	Emilie	TOURS	emilie.allard@univ-tours.fr
ANDRE	Catherine	RENNES	catherine.andre@univ-rennes1.fr
AUBRY	Morgan	ORLEANS	morgan.aubry@univ-tours.fr
AUFFRAY	Jessica	NANTES	jessica.auffray@canceropole-grandouest.com
BARBOTIN	Mathis	ANGERS	mathis.barbotin@univ-angers.fr
BARILLE-NION	Sophie	NANTES	sophie.barille@univ-nantes.fr
BASSET	Laëtitia	ANGERS	laetitia.basset@chu-angers.fr
BASSEVILLE	Agnès	ANGERS	agnes.basseville@ico.unicancer.fr
BEQUIN	Marie	ANGERS	marie.bequin@univ-angers.fr
BESSAGUET	Flavien	ANGERS	flavien.bessaguet@univ-angers.fr
BESSONNEAU	Vincent	RENNES	vincent.bessonneau@ehesp.fr
BLANQUART	Christophe	NANTES	christophe.blanquart@inserm.fr
BOISGERAULT	Nicolas	NANTES	nicolas.boisgerault@inserm.fr
BOUGNOUX	Philippe	TOURS	philippe.bougnoux@univ-tours.fr
BOUILLON	Maël	ANGERS	mael.bouillon@univ-angers.fr
BOURREAU	Clara	ANGERS	clara.bourreau@etud.univ-angers.fr
BRANCHEREAU	Marion	ANGERS	marion.branchereau.pro@gmail.com
BRIAND	Joséphine	ANGERS	josephine.briand@ico.unicancer.fr
CABIOCH	Thomas	NANTES	thomas.cabioch@univ-nantes.fr
CAILLOT	Jean-Luc	NANTES	jeanluc.caillot@canceropole-grandouest.com
CAMUS	Sandra	ANGERS	sandra.camus@univ-angers.fr
CARTRON	Pierre François	NANTES	pierre-francois.cartron@univ-nantes.fr
CARTRON	Gwénola	NANTES	gwenola.cartron@ico.unicancer.fr
CAUSSETTE	Camille	TOURS	camille.caussette@univ-tours.fr
CHAÏBI-CAYATTE	Charlotte	PARIS	charlotte.chaibi-cayatte@pfizer.com
CHANG	Manon	NANTES	manon.chang@etu.univ-nantes.fr
CHANTOME	Aurelie	TOURS	aurelie.chantome@univ-tours.fr
CHARRIER	Léandre	ANGERS	leandre.charrier@orange.fr
CHEKILI	Lina	PARIS	lina.chekili@pfizer.com
CHEVET	Eric	RENNES	eric.chevet1@gmail.com
CHIFFOLEAU	Elise	NANTES	elise.chiffoleau@univ-nantes.fr
CLÉMENCEAU	Béatrice	NANTES	beatrice.clemenceau@univ-nantes.fr
CLERE	Nicolas	ANGERS	nicolas.clere@univ-angers.fr
CONFAIS	Caroline	RENNES	caroline.confais@univ-rennes.fr
CROTTÈS	David	TOURS	david.crottes@univ-tours.fr
DE CREVOISIER	Renaud	RENNES	r.de-crevoisier@rennes.unicancer.fr
DEHOURS	Cloé	ANGERS	cloe.dehours@ico.unicancer.fr
DELANOË	Océane	NANTES	oceane.delanoe@etu.univ-nantes.fr
DELNESTE	Yves	ANGERS	yves.delneste@univ-angers.fr
DION	Marine	ANGERS	marine.dion@univ-angers.fr
DO	Quoc Tuan	ORLÉANS	quoctuan.do@greenpharma.com
DOLLY	Adeline	TOURS	adeline.dolly@univ-tours.fr
DOUEZ	Emmanuel	TOURS	emmanuel.douez@univ-tours.fr
ESPI-BASTIEN	Dorian	NANTES	dorian.espiastien@univ-nantes.fr
FAIVRE	Loïc	SAINT HERBLAIN	loic.favre@ico.unicancer.fr
FODIL	Mostefa	LE MANS	mostefa.fodil@univ-lemans.fr
FRANCONI	Florence	ANGERS	florence.franconi@univ-angers.fr
FRIBOURG	Caroline	GIF -SUR-YVETTE	caroline_fribourg@sinobiologiqueu.com
FROMONT	Gaëlle	TOURS	gaelle.fromont-hankard@univ-tours.fr
GALIBERT	Marie-Dominique	RENNES	marie-dominique.galibert-anne@univ-rennes.fr
GARAUD	Soizic	BREST	soizic.garaud@univ-brest.fr
GHANNOUM	Dima	ANGERS	dima.ghannoum@ico.unicancer.fr
GISLIER	Emilie	ANGERS	emilie.gislier@chu-angers.fr
GONTHIER	Corentin	NANTES	corentin.gonthier@univ-nantes.fr
GOUPILLE	Caroline	TOURS	caroline.goupille@univ-tours.fr
GRAIN	Audrey	NANTES	audrey.grain@chu-nantes.fr
GUEGUINOU	Maxime	TOURS	maxime.gueguinou@univ-tours.fr
GUILLONEAU	François	ANGERS	francois.guillonneau@ico.unicancer.fr
GUIOUILIER	Paul	ANGERS	Paul.Guiouillier@ico.unicancer.fr
HARNAIS	Alexandra	NANTES	alexandra@projetamazones.com
HERAULT	Olivier	TOURS	olivier.herault@univ-tours.fr
HINCKEL	Louise	ANGERS	louise.hinckel@gmail.com

Liste des participants

HOMMAIS	Chloé	ANGERS	chloehommais@gmail.com
JACQUEMIN	Bénédicte	RENNES	benedicte.jacquemin@inserm.fr
JÉZÉQUEL	Pascal	ANGERS	pascal.jezequel@ico.unicancer.fr
JOHNSON	Stacey	SAINT HERBLAIN	Stacey.Johnson@ico.unicancer.fr
JUIN	Philippe	NANTES	philippe.juin@univ-nantes.fr
KERAEI	Anne	NANTES	contact@canceropole-grandouest.com
KHATER	Fida	ANGERS	fida.khater@univ-angers.fr
LALÉVÉE	Claire	NANTES	claire.lalevee@etu.univ-nantes.fr
LALIER	Lisenn	NANTES	lisenn.lalier@univ-nantes.fr
LAMELI	Chloé	TOURS	chloe.lameli@univ-tours.fr
LAMOUREUX	Pauline	CHÂTEAUGIRON	pauline.lamoureux@bms.com
LAPOUJADE	Clémentine	ANGERS	clementine.lapoujade@univ-angers.fr
LASLA	Hamza	SAINT-HERBLAIN	Hamza.Lasla@ico.unicancer.fr
LE BORGNE	Quentin	NANTES	quentin.le-borgne@etu.univ-nantes.fr
LE BORGNE	Roland	RENNES	roland.leborgne@univ-rennes1.fr
LE BRUCHEC	Solenn	MACHECOUL SAINT MEME	direction@icrepse-institut.org
LE CORRE	Rozenn	BREST	rozenn.lecorre@univ-brest.fr
LE GOURRIEREC	Yann	ANGERS	Yann.Le-Gourriec@ico.unicancer.fr
LE GROUMELLEC	Alain	VANNES	cd56@ligue-cancer.net
LECAILLE	Aurore	TOURS	douaud@med.univ-tours.fr
LECHEVALIER	Diane	ANGERS	Diane.lechevalier@univ-angers.fr
LECOMTE	Thierry	TOURS	thierry.lecomte@med.univ-tours.fr
LEJEUNE	Julien	TOURS	julien.lejeune@univ-tours.fr
LELIEVRE	Sophie	ANGERS	Sophie.Lelievre@ico.unicancer.fr
LEMAIRE	Laurent	ANGERS	laurent.lemaire@univ-angers.fr
LEOST	Françoise	NANTES	francoise.leost@univ-nantes.fr
LÉPINOUX-CHAMBAUD	Claire	ANGERS	claire.lepinoux-chambaud@gliocure.com
LIGERON	Camille	NANTES	camille.ligeron@etu.univ-nantes.fr
LUQUE PAZ	Damien	NANTES	damien.luquepaz@univ-angers.fr
MADIOT	Candice	NANTES	candice.madiot@etu.univ-nantes.fr
MAHEO	Karine	TOURS	karine.maheo@univ-tours.fr
MARTIN	Eva	ANGERS	evamrt17@gmail.com
MAYE	Alexandre	NANTES	alexandre.maye@etu.univ-nantes.fr
MEFLAH	Khaled	NANTES	k.meflah@baclesse.fr
MIGNEN	Olivier	BREST	olivier.mignen@univ-brest.fr
MILIN-MOGUÉROU	Alexia	ANGERS	alexia.milinmoguerou@univ-angers.fr
MOISDON	Charlotte	RUEIL-MALMAISON	charlotte.moison@bms.com
MOREAU	Aurélié	NANTES	aurelie.moreau@univ-nantes.fr
MOREL	Alain	ANGERS	alain.morel@ico.unicancer.fr
NADARADJANE	Arulraj	NANTES	arulraj.nadaradjane@univ-nantes.fr
PASCAL	Anaïs	TOURS	anaïs.pascal@etu.univ-tours.fr
PATSOURIS	Anne	ANGERS	anne.patsouris@ico.unicancer.fr
PEDEUX	Rémy	RENNES	remy.pedeux@univ-rennes.fr
PELLIER	Isabelle	ANGERS	ispellier@chu-angers.fr
PERDRIEAU	Hortense	NANTES	hortense.perdrieau@gmail.com
PEROLAT	Mathieu	ANGERS	mathieu.perolat@univ-angers.fr
PERREAU	Léa	ANGERS	leaperreau2@gmail.com
PEYRACHON	Romane	BRUZ	romane.peyrachon@ens-rennes.fr
PORRO	Bertrand	ANGERS	bertrand.porro@univ-angers.fr
POULIQUEN	Daniel L	ANGERS	daniel.pouliquen@inserm.fr
PROTTI	Clotilde	ANGERS	clotilde.protti@ico.unicancer.fr
PROUDHON	Charlotte	RENNES	charlotte.proudhon@inserm.fr
QUENTEL	Arnaud	ANGERS	Arnaud.Quentel@ico.unicancer.fr
REDINI	Françoise	NANTES	francoise.redini@univ-nantes.fr
REIN	Chantal	CELLE L'EVESCAULT	chantal.rein@discovery.eurofinseu.com
ROUEL	Mathieu	NANTES	mathieu.rouel@univ-nantes.fr
ROY	Charlotte	ANGERS	charlotte.roy@univ-angers.fr
SAENZ	Javier	NANTES	javier.saenz@univ-nantes.fr
SALEH	Abed El Razzak	NANTES	aboudirazzak@gmail.com
SAMSON	Michel	RENNES	michel.samson@univ-rennes.fr
SEGURA	Elodie	PARIS	elodie.segura@curie.fr
SIMON	Clémentine	ANGERS	clementine.simon@univ-angers.fr
SORIANI	Olivier	NICE	Olivier.Soriani@univ-cotedazur.fr

Prochains événements du Cancéropôle Grand Ouest

Ouvert aux :
doctorants, post-doctorants, chercheurs, personnels
d'appui à l'innovation, ...

ONCOSTARTUPPER
SUPPORTATION & ENTREPRENEURAT EN INNOVATION

 **17 septembre 2024 09h00-14h00**
Halle 6 (42 rue de la Tour d'Auvergne - Nantes)

Programme

- Présentation de l'écosystème local de l'innovation et du Pôle Universitaire d'Innovation - Nantes Université
- Table ronde, témoignages d'entrepreneurs (OGD2, Gliocure, ...)
- Session de pitches
- Buffet déjeunatoire / networking

Pour en savoir plus, rdv sur : www.oncostart.fr

Contact : barbarella.speranza@canceropole-grandouest.com
claire.duveau@univ-nantes.fr



24 et 25 sept 2024. EPI Nantes. An international epigenetics congress organized by the Niches and Epigenetics of Tumors Network. Nantes www.epinantes2024.com



9 au 12 oct 2024. Workshop international organisé par le réseau «Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies». Erquy



18 oct 2024. Journée annuelle du réseau «Niches et Epigénétique des Tumeurs». Angers

3 déc 2024. Journée scientifique annuelle du réseau Cancers des Tissus Hormono-dépendants. Nantes

16 au 18 déc 2024. Congrès de la FSTM sur la Niche Tumorale. Partenariat avec le Cancéropôle Grand Ouest. Le Croisic

Retrouvez toutes les actualités du Cancéropôle Grand Ouest
sur son nouveau site internet :
www.canceropole-grandouest.com

Membres du Comité de Pilotage Scientifique

G.I.P. CANCÉROPÔLE GRAND OUEST

LOÏC VAILLANT

Président

contact@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 33 53

PHILIPPE PAUL JUIN

Directeur scientifique

contact@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 33 53

JEAN-LUC CAILLOT

Secrétaire général

jeanluc.caillot@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 72 85 / 06 11 40 12 06

RESPONSABLES RÉSEAUX

SOPHIE BARILLE-NION

Cancers des Tissus Hormono-dépendants

PIERRE-FRANÇOIS CARTRON

Niches et Epigénétique des Tumeurs

YVES DELNESTE

Immunothérapies

GAËLLE FROMONT

Cancers des Tissus Hormono-dépendants

OLIVIER HERAULT

Niches et Epigénétique des Tumeurs

ISABELLE PELLIER

Oncopédiatrie du Grand Ouest

BERTRAND PORRO

Sciences Humaines et Sociales

FRANÇOISE REDINI

Oncopédiatrie du Grand Ouest

SYLVAIN ROUTIER

Molécules Marines, Métabolisme et Cancer

MICHEL SAMSON

Exposome Environnemental et Sociétal

CHRISTOPHE VANDIER

Molécules Marines, Métabolisme et Cancer

DIMITRIS VISVIKIS

Vectorisation - Imagerie - Radiothérapies

CLINICIENS

THIERRY LECOMTE

PU-PH. Oncologue médical. CHRU TOURS

JEAN-PHILIPPE METGES

PU-PH Associé. Oncologue médical. CHRU BREST

Equipe de coordination

MORGAN AUBRY

Chef de projets Niches et Epigénétique des Tumeurs/Sciences Humaines et Sociales/Tumorothèques/Exposome Environnemental et Sociétal

morgan.aubry@canceropole-grandouest.com / 02 38 25 59 48

JESSICA AUFFRAY

Comptable

jessica.auffray@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 72 86

GWENOLA CARTRON

Cheffe de projets Niches et Epigénétique des Tumeurs

gwenola.cartron@canceropole-grandouest.com / 02 53 48 47 82

AURORE DOUAUD-LECAILLE

Cheffe de projets Molécules Marines, Métabolisme et Cancer /Oncopédiatrie du Grand Ouest

aurora.lecaille@canceropole-grandouest.com / 02 47 36 60 59

EMILIE GISLIER

Cheffe de projets Oncopédiatrie du Grand Ouest

Emilie.Gislier@chu-angers.fr / 06 65 81 14 22 / 02 41 35 63 24

ANNE KERAËL

Assistante de direction

contact@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 33 53

FRANÇOISE LEOST

Cheffe de projets Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies /Cancers des Tissus Hormono-dépendants /Immunothérapies

francoise.leost@canceropole-grandouest.com / 02 28 08 03 31

BARBARELLA SPERANZA

Chargée de Communication

barbarella.speranza@canceropole-grandouest.com / 02 40 84 72 88 / 07 60 41 31 32

Ces journées sont organisées avec le soutien de :



Et avec nos partenaires :



Scanner le QR Code
pour télécharger le
livret complet des
Journées CGO 2024

GIP Cancéropôle Grand Ouest

3, chaussée de la Madeleine

44000 Nantes

Tél. 02 40 84 33 53

contact@canceropole-grandouest.com