

# Journée annuelle du Réseau « Niches et Epigénétique des Tumeurs »



**15 octobre 2024**

**Ecole Nationale Supérieure de Chimie de  
Rennes**

11 Allée de Beaulieu - Rennes

Conférence : Amphithéâtre B

Accueil Café et Cocktail  
déjeunatoire :  
Salle Pierre et Marie Curie



# PROGRAMME

Conférence : Amphithéâtre B

10h00 – 10h30 **Accueil Café** (Salle Pierre et Marie Curie)

10h35 – 10h50 **Ouverture de la Journée – Actualités du CGO** – *O Hérault, PF Cartron*

10h50 – 11h30 **Conférence** : **The role of ExtraCellular Matrix in melanoma cell plasticity and resistance to targeted therapy** (30'+10') – *S Tartare-Deckert - Inserm U1065 C3M – Nice*

11h30 – 11h45 **Impact des microARNs dont l'expression est modifiée lors d'une activité physique sur le phénotype et l'épigénome de cellules tumorales de sein** (10'+5') – *J Briand - Lab. SCaT Institut de Cancérologie de l'Ouest – Angers*

11h45 – 12h00 **Multimodal Analysis of Fibrous Nests in Human Hepatocellular Carcinoma Using Second Harmonic Generation, Raman Spectroscopy, Spatial Transcriptomics and Onco-immuno Proteomics** (10'+5') – *O Musso - Inserm/Inrae NuMeCan – Rennes*

12h00 – 12h15 **Identification of circRNAs involved in acquisition of BRAFi resistance in metastatic melanoma** (10'+5') – *Y Si Ahmed - IGDR – Rennes*

12h15 – 12h25 **Poster Flash** : **Interactions entre les ILC2 et leurs niches de soutien, gardiennes des fonctions homéostatiques de la moelle osseuse ?** (3') – *C Lepetit - Inserm U1236 MOBIDIC – Rennes*

12h30 – 13h55 **Cocktail déjeunatoire** (Salle Pierre et Marie Curie)

14h00 – 14h40 **Conférence** : **Utilisation de biomarqueurs épigénétiques / épitranscriptomiques en oncologie.** (30'+10') – *PF Cartron - CRCI2NA - Nantes*

14h40 – 14h55 **Analyse de l'effet du DHA sur les cellules stromales mésenchymateuses médullaires issues de donneurs sains ou de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.** (10'+5') – *I Bouzouane - N2COx – Tours*

14h55 – 15h10 **ANNEXA : Un pipeline robuste pour enrichir les annotations de génome à l'aide du séquençage transcriptomique long read** (10'+5') – *N Hoffman - IGDR – Rennes*

15h10 – 15h25 **Integration of the IL4 signaling during polarization of CAF in follicular lymphoma: implication of the STATs pathways** (10'+5') – *V Isen - Inserm U1236 MOBIDIC – Rennes*

15h25 – 16h05 **Conférence** : **Pesticides et Hémopathies : Rôle du microenvironnement** (30'+10') – *O Hérault - N2COx – Tours*

16h05– 16h20 **Vous avez la parole**

16h20 - 16h30 **Clôture de la Journée**

## The role of ExtraCellular Matrix in melanoma cell plasticity and resistance to targeted therapy

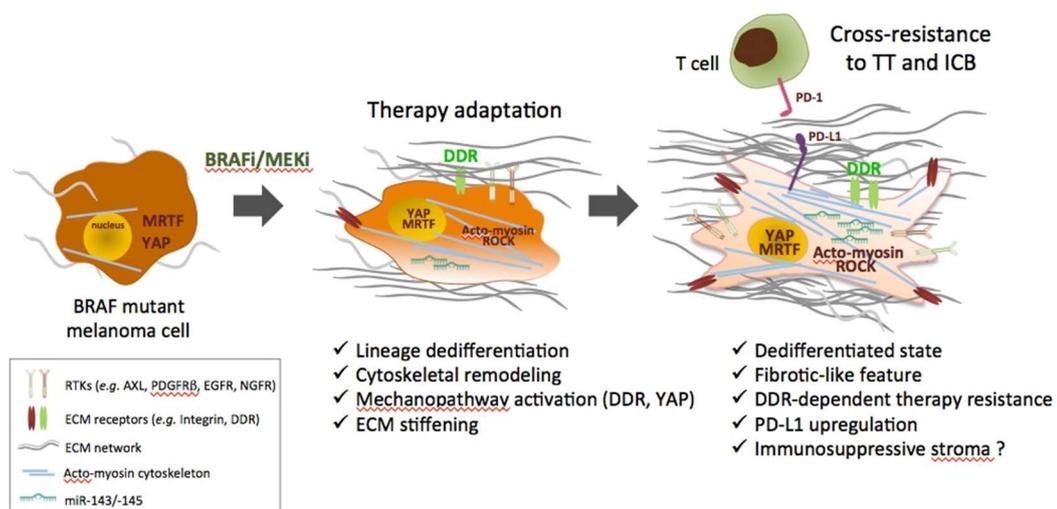
Margaux Lecacheur<sup>1,2</sup>, Serena Diazzi<sup>1,2,3</sup>, Ilona Berestjuk<sup>1,2</sup>, Alexandrine Carminati<sup>1,2</sup>, Christophe Girard<sup>1,2</sup>, Bernard Mari<sup>3</sup>, Marcel Deckert<sup>1,2\*</sup> and **Sophie Tartare-Deckert<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>Université Côte d'Azur, INSERM, C3M, Nice, France

<sup>2</sup>Team "Microenvironment, Signaling and Cancer", Equipe labellisée Ligue Contre le Cancer, Nice, France

<sup>3</sup>Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC), Sophia Antipolis, France

Our laboratory is interested in understanding microenvironmental influences and signaling networks that drive tumor growth and dissemination. We have been particularly involved in studying the role of tumor microenvironment in metastatic niche formation and response to therapies in melanoma, the most aggressive and lethal form of skin cancers. The matricellular protein SPARC is an important driver of these processes, particularly by inducing mesenchymal phenotypic transition, tumor cell extravasation and metastasis. Our current work focuses in deciphering how the extracellular matrix (ECM), a key component of the microenvironment shapes the response of melanoma cells to therapy targeting the BRAF<sup>V600</sup> oncogenic pathway or immune checkpoint blockade therapy (ICB), and tumor cell plasticity. I will first present an overview of our recent findings showing that MAPK-targeted therapy (TT) induces a fibrotic-like response associated with melanoma cell dedifferentiation, ECM remodeling, miR-143/-145 upregulation, YAP-mechanopathway activation and tumor stiffening. I will also present data showing how we can therapeutically manipulate tumor-associated fibrosis and ECM-mediated signaling to overcome therapy resistance and delay tumor relapse. Finally, I will present new data showing that the melanoma cell phenotype dictates the response to extracellular mechanical signals with the functional involvement of DDR1/2 collagen receptors. These results lay the groundwork for exploiting mechano-addiction as vulnerability for the dedifferentiated, aggressive melanoma cell state.



## **Utilisation de biomarqueurs épigénétiques/épitranscriptomiques en oncologie**

**Pierre-François Cartron, CRCN INSERM**

*Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, F 44000 Nantes France, Equipe 7 labellisée Ligue Contre le Cancer, Institut de Cancérologie de l'Ouest, F-44805 Saint-Herblain, France*

Il existe plusieurs catégories de biomarqueurs relevant pour la recherche et le transfert à la clinique dans le cadre de la cancérologie. Nous nous intéresserons aujourd'hui aux biomarqueurs épigénétiques et épitranscriptomiques.

L'épigénétique est le domaine qui étudie les modifications de notre génome sans modifier le code génétique lui-même. Le plus étudié des mécanismes est la méthylation de l'ADN. Dans le cadre du cancer, nous savons que le profil de méthylation est altéré et ces modifications de méthylations qu'elles soient globales ou ciblées peuvent servir de biomarqueurs pour détecter la maladie ou prédire sa sensibilité aux traitements par exemple. Cela ouvre des nouvelles perspectives en oncologie pour améliorer la prise en charge des patients. La méthylation de l'ADN n'est pas le seul régulateur de l'expression des gènes, d'autres modifications sont également à prendre en considération.

Ainsi, La découverte des microARNs est primordiale dans la compréhension fine de la régulation de l'expression des gènes. Il y a tout juste une semaine, le 7 octobre était décerné le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 2024 à Victor Ambros et Gary Ruvkun pour leur découverte des microARN et leur rôle majeur dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. A cela, vient s'ajouter depuis quelques années la découverte d'un niveau de régulation supplémentaire à savoir que ces microARNs peuvent être modifiés chimiquement. Ces modifications constituent l'épitranscriptome et affectent de différentes manières le rôle des microARNs en modifiant leur stabilité ou leur fonctionnalité. Ces modifications épitranscriptomiques sont décrites également sur d'autres types d'ARNs : les ARNm, les tRNAs, les lncRNAs, circRNA...

Outre leur rôle majeur de régulation fine, ces modifications constituent un vivier de biomarqueurs potentiels utilisable notamment en oncologie pour permettre d'évaluer le risque de cancer, la réponse au traitement ou encore le risque de rechute de la maladie.

La présentation faite lors de cette journée scientifique reviendra sur ces notions à partir d'exemples issus de travaux menés à laboratoire et issus de la littérature.

## Communications orales

### Impact des microARNs dont l'expression est modifiée lors d'une activité physique sur le phénotype et l'épigénome de cellules tumorales de sein

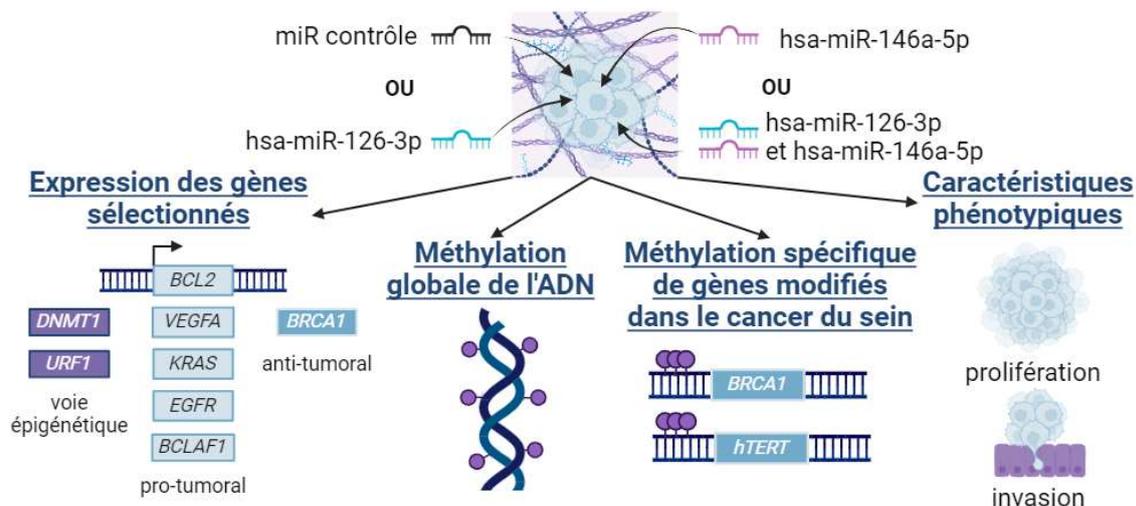
Joséphine Briand, Clotilde Protti, Sophie Lelièvre

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

L'activité physique a démontré des bénéfices pour les patients atteints de cancer, en améliorant leur bien-être physique et mental, en diminuant les effets secondaires des traitements et en réduisant les risques de récurrence. Toutefois, la prescription d'un programme d'activité physique adaptée aux patients atteints d'un cancer reste limitée. Le projet EpiSPORT vise à développer un modèle décisionnel incluant le principe F.I.T.T. (fréquence, intensité, temps, type) de l'activité physique pour prescrire un programme d'activité physique adapté personnalisé, initialement dans un contexte de cancer du sein. La première partie de ce projet consiste à mieux comprendre comment l'activité physique influence le comportement de la tumeur.

L'**hypothèse** est que lors d'une activité physique, les muscles sécrètent des microARNs (miRs) spécifiques dans la circulation sanguine qui arrivent jusqu'à la tumeur, et influencent l'expression de protéines ayant un rôle dans l'évolution tumorale. Pour commencer, nous nous intéressons à l'impact de miRs, qui augmentent dans le sang lors d'une activité physique, sur l'épigénome et le phénotype de l'épithélium mammaire. Pour notre étude pilote, nous avons recherché, grâce à une base de données (miRtarBase), les gènes cibles de miRs augmentés dans la circulation sanguine après une activité physique et sélectionné deux miRs ciblant des enzymes épigénétiques ainsi que des gènes pro- et anti-tumoraux : les miRs 146a-5p et 126-3p. Des cellules tumorales du sein (MDA-MB-231 et T4-2) ont été transfectées avec ces miRs, puis placées, 24h après, dans une matrice de collagène I pour former des tumeurs en culture 3D.

Nos résultats suggèrent que l'expression des gènes d'intérêt cibles de ces miRs (notamment *BRCA1* et *KRAS*) est modifiée suite à la transfection, mais pas le niveau global de méthylation de l'ADN, étudié par 5mC ELISA. L'analyse de la méthylation spécifique des promoteurs de gènes impliqués dans le cancer du sein tels que *BRCA1* et *hTERT* par bisulfite/qPCR est encore en cours. Pour les caractéristiques phénotypiques, après analyse du nombre de protubérances cellulaires, les capacités d'invasion ne semblent pas être modifiées. En revanche, la prolifération cellulaire, déterminée par le marquage Ki67, augmenterait. Ces résultats préliminaires tendent donc à confirmer que la modulation d'expression de certains miRNAs suite à une activité physique pourrait influencer le comportement des tumeurs.



# Multimodal Analysis of Fibrous Nests in Human Hepatocellular Carcinoma Using Second Harmonic Generation, Raman Spectroscopy, Spatial Transcriptomics and Onco-immuno Proteomics

Fabien Foucher<sup>1</sup>, Luis Cano<sup>1</sup>, Maëlle Guillout<sup>2</sup>, Julien Crimotel<sup>1,6</sup>, Roselyne Viel<sup>2</sup>, Gevorg Ghukasyan<sup>2</sup>, Marine Seffals<sup>2</sup>, Romain Désert<sup>3</sup>, Natalia Nieto<sup>3</sup>, Yann Kieffer<sup>5</sup>, Fatima Mechta-Grigoriou<sup>5</sup>, David Pointu<sup>4</sup>, Alain Fautrel<sup>2</sup>, Anthony Sébillot<sup>2</sup>, **Orlando Musso<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>INSERM, INRAE, Univ Rennes, Nutrition Metabolisms and Cancer, Rennes, France.

<sup>2</sup>Univ Rennes, CNRS, INSERM, UMS Biosit, Core Facility H2P2, France

<sup>3</sup>Department of Pathology, University of Illinois at Chicago, 840 S. Wood St., Suite 130 CSN, MC 847, Chicago, IL 60612, USA

<sup>4</sup>Leica Microsystems, Nanterre, France.

<sup>5</sup>Stress and Cancer Lab, Institut Curie, Inserm U830, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris, France.

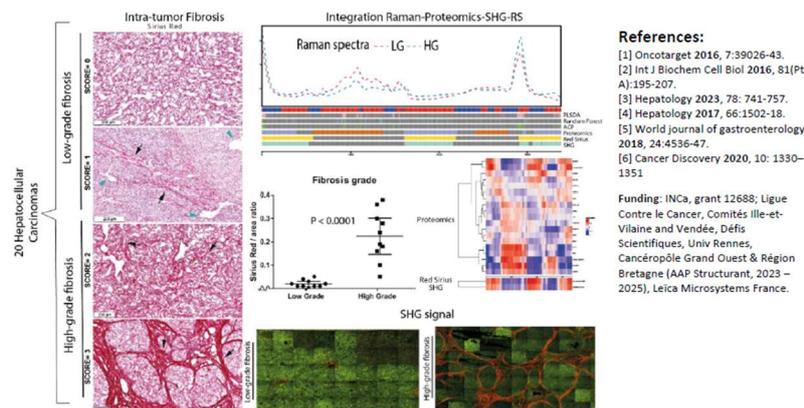
<sup>6</sup>ENSAI, Ecole Nationale de la Statistique et de l'Analyse de l'Information, Bruz, France

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 3<sup>rd</sup> leading cause of cancer-related death worldwide, with over 80% of cases arising in the context of chronic fibro-inflammatory liver diseases. Its heterogeneity complicates patient management. HCCs typically present as highly cellular tumors with scant intra-tumor fibrosis; however, microscopic examination reveals fibrous foci, termed "Fibrous Nests." These nests are enriched in extracellular matrix (ECM) components, cancer stem/progenitor cells, and WNT/TGF- $\beta$  activation.<sup>[1,2]</sup> Hence, their association with the aggressive ECM/STEM subclass of HCCs.<sup>[3,4,5]</sup> Quantifying intra-tumor fibrosis could be a valuable predictive tool for assessing HCC severity. This study aims to identify the spectral signatures related to supramolecular ECM assemblies and microenvironment cell populations of cancer stem cell niches.

**Methods:** We employed complementary approaches to quantify and characterize intra-tumor fibrosis in 20 HCCs on serial tissue sections. A deep learning algorithm was trained to quantify fibrosis after Sirius Red or HES staining. Polarized second harmonic generation (P-SHG) assessed collagen content and alignment. Raman spectroscopy identified ECM-specific spectral signatures. Data were integrated with quantitative proteomic analysis of the matrisome to correlate fibrosis grades with protein signatures. Bulk transcriptomes of high- and low-grade intra-tumor fibrosis were integrated with CAF (cancer-associated fibroblasts) subtype-specific signatures in 61 HCCs. Finally, 1000-plex spatial transcriptomics and 62-plex onco-immunoproteomics unveiled the in situ cellular landscape of fibrous nests in 50 HCCs.

**Results:** Fibrosis quantification confirmed that low- and high-grade intra-tumor fibrosis represent (mean  $\pm$  SD)  $0.02 \pm 0.02$  and  $0.2 \pm 0.1$  of the tumor masses, respectively ( $P < 0.0001$ ). SHG signal, reflecting fibrillar collagen content, was positively correlated with intra-tumor fibrosis ( $R = 0.75$ ;  $P < 0.001$ ). In high-grade fibrosis, P-SHG revealed anisotropic orientation of aligned collagen fibers, suggesting stronger tissue stiffness. At the opposite, isotropic orientation prevailed in low-grade fibrosis. Raman spectroscopy identified ECM regions with discriminant spectra, correlated with quantitation of fibrosis, proteomics and SHG. Proteomics revealed that high- and low-grade fibroses had specific ECM signatures of clinical relevance, which were visualized by 15-plex immunohistochemistry as dense shells surrounding tumor clusters. In a separate cohort of 61 HCC patients, S1\_ECM-myCAF<sup>6</sup> signatures were identified at higher levels in poorly-differentiated HCCs showing intra-tumor fibrosis and enrichment in cancer stem cells. Spatial transcriptomics and onco-immunoproteomics revealed enrichment in inflammatory and immunosuppressive cells in high-grade fibrosis.

**Conclusion:** HCCs with high-grade fibrosis show aggressive tumor behavior related to cancer cell stemness and impaired anti-tumor immunity.



## Identification of circRNAs involved in acquisition of BRAFi resistance in metastatic melanoma

Yanis Si Ahmed<sup>1</sup>, Rose-Marie Fraboulet<sup>1</sup>, Diane Schausi<sup>1</sup>, Marie-Dominique Galibert<sup>1,2</sup>, Yuna Blum<sup>1</sup>, Sébastien Corre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univ Rennes, CNRS, INSERM, IGDR (Institut de Génétique et Développement de Rennes) - UMR 6290, ERL U1305, GEO team (équipe labélisée par la ligue nationale contre le cancer) F-35000 Rennes, France

<sup>2</sup>Department of Molecular Genetics and Genomics, Hospital University of Rennes (CHU Rennes), F-35000 Rennes, France

Around 50% of metastatic melanoma patients carry the BRAF V600E mutation. BRAF inhibitors (BRAFi) combined with MEK inhibitors (MEKi) significantly improve melanoma treatment; however, the majority of patients develop resistance. The interplay of microenvironment, intrinsic cell factors, and drug pressure drives resistance by shifting melanoma cells from proliferation to invasiveness. This study focuses on the role of non-coding circular RNAs (circRNAs) and miRNAs as potential drivers of melanoma cell plasticity by controlling gene expression programs, since circRNAs act as sponges for miRNAs and prevent mRNA degradation. Using RNA sequencing and bioinformatic approaches, we predicted the circRNA-miR-mRNA interacting network associated with BRAFi resistance. We particularly focus on a subnetwork regulating the expression of resistance drivers (AhR and AXL). Luciferase reporter assays confirmed miR-29a and miR-151a interactions with their predicted targets (AhR, AXL, circ\_1610), leading to AhR and AXL down-regulation in SKMel28 resistant cell lines, thereby impacting resistance to BRAFi and the metastasis process. The knockdown of circ\_1610 significantly reduced AhR, AXL expression, and tumor invasiveness, while circ\_2805 knockdown drastically decreased tumor invasiveness by impacting on EGFR expression, suggesting the potential role of these circRNAs in controlling tumor aggressiveness. This study aims to explore novel melanoma therapies targeting circRNAs to counteract BRAFi resistance.

**Key words: Melanoma, BRAFi resistance, circRNA, miRNA, interacting network**

## Analyse de l'effet du DHA sur les cellules stromales mésenchymateuses médullaires issues de donneurs sains ou de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.

Inès Bouzouane<sup>1,2</sup>, Frédéric Picou<sup>1,2</sup>, Jérôme Bourgeais<sup>1,2</sup>, Nathalie Langonne<sup>1,2</sup>, Frauke Beilstein<sup>1,2</sup>, Noémie Ravalet<sup>1,2</sup> and Olivier Herault<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratoire N2COx, UMR INSERM U1069, Université de Tours, Tours, France.

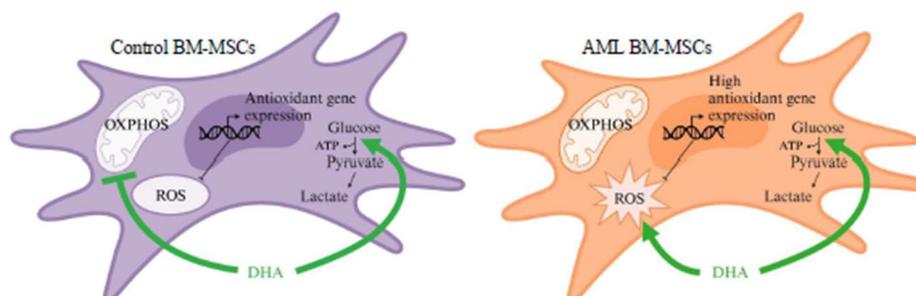
<sup>2</sup>Service d'Hématologie Biologique, CHRU de Tours, Tours, France.

**Contexte** : L'acide docosahexaénoïque (DHA) possède des propriétés antitumorales dans les cancers solides et des effets pro-apoptotiques sur des cellules leucémiques in vitro. Cependant la supplémentation de DHA chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) n'améliore pas l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle in vivo. Pour comprendre cette discordance entre les effets in vitro et in vivo du DHA, le rôle des cellules stromales mésenchymateuses (CSM), un composant majeur du microenvironnement médullaire, a été étudié.

**Méthodes** : L'objectif de ce travail est de comprendre les effets du DHA sur des CSM primaires de donneurs (CSM contrôles) et sur des CSM primaires issues de patients atteints de LAM. Nous avons étudié les caractéristiques fondamentales des CSM (adhésion au plastique, phénotypage membranaire particulier, différenciation adipocytaire, ostéoblastique et chondrocytaire), leur métabolisme énergétique (glycolyse et respiration mitochondriale), leur métabolisme oxydatif, leur transcriptome ainsi que leur composition lipidique.

**Résultats** : La présence de DHA dans le milieu de culture n'impacte pas les caractéristiques fondamentales des CSM issues de moelles osseuses normales et issues de patients leucémiques. Sur les CSM contrôles, le traitement au DHA favorise la glycolyse et diminue la phosphorylation oxydative au bout de quelques minutes mais ces effets disparaissent après 48 heures d'exposition. Sur les CSM issues de patients leucémiques, l'exposition au DHA entraîne également une glycolyse (sans effet sur la phosphorylation oxydative) en quelques minutes. Le niveau d'espèce réactive de l'oxygène est augmenté dans les CSM issues de patients exposées au DHA pendant 48 heures sans effet sur le niveau d'expression des gènes antioxydants. L'analyse transcriptomique des CSM contrôles et issues de patients ne montre pas de différence entre les CSM traitées par le DHA et non traitées. Ceci suggère que les différences observées sur le métabolisme énergétique ne viennent pas d'une modification transcriptomique des CSM.

**Conclusion** : Ces résultats suggèrent que le DHA est intégré dans les CSM médullaires in vitro, ce qui sera vérifié par une analyse lipidomique en cours de réalisation. D'autres analyses sont également nécessaires pour comprendre si cette intégration dans les CSM peut protéger les cellules leucémiques de l'effet pro-apoptotique du DHA in vitro.



## ANNEXA : Un pipeline robuste pour enrichir les annotations de génome à l'aide du séquençage transcriptomique *long read*

Nicolaï Hoffmann<sup>1</sup>, Edouard Cadieu<sup>1,2</sup>, Aurore Besson<sup>2</sup>, Matthias Lorthiois<sup>2</sup>, Victor Le Bars<sup>1,2</sup>, Armel Houel<sup>1</sup>, Christophe Hitte<sup>1</sup>, Catherine Andre<sup>1</sup>, Benoit Hedan<sup>1</sup>, Thomas Derrien<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Équipe Génétique du Chien, CNRS, Univ Rennes – UMR6290, IGDR (Institut de Génétique et Développement de Rennes), 35043 Rennes, France*

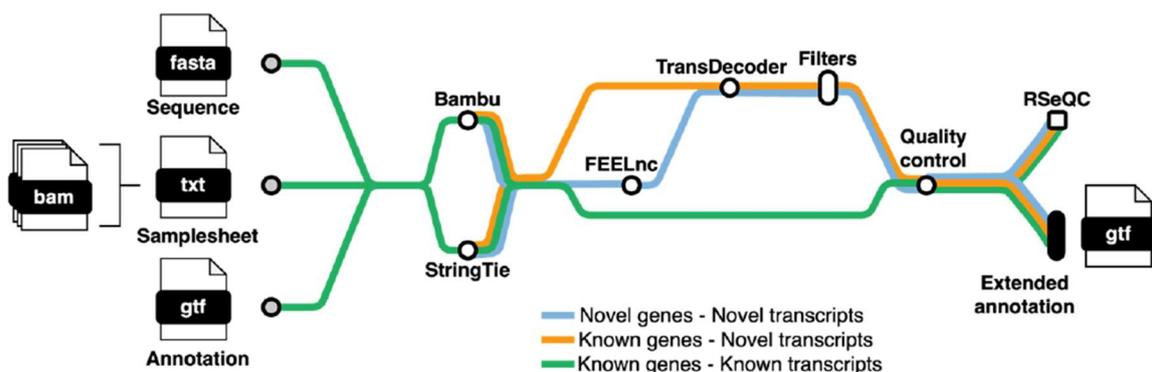
<sup>2</sup> *IGDRion, CNRS, Univ Rennes – UMR6290, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes), 35043 Rennes, France*

Le développement récent des technologies de séquençage transcriptomique long-read (LR-RNAseq) permet le séquençage de transcrits entiers, suggérant la possibilité de mieux étudier les isoformes alternatives de gènes et les transcrits contenant des répétitions. Cette vision non fragmentée du transcriptome promet donc de faciliter l'annotation de génomes et l'identification de nouveaux biomarqueurs associés aux cancers. Cependant, le développement de ces nouvelles technologies de séquençage nécessite également le développement de nouveaux outils bioinformatiques pour traiter les données LR-RNAseq et automatiser l'annotation des génomes.

Nous avons ainsi développé ANNEXA (<https://github.com/IGDRion/ANNEXA>), un pipeline reproductible écrit dans le langage Nextflow qui enrichit les annotations de référence existantes en fonction de données de séquençage de transcriptome long-read fournies par l'utilisateur. ANNEXA fonctionne en utilisant seulement trois fichiers d'entrée : un génome de référence, une annotation de référence et un fichier listant les données LR-RNAseq. Versatile, ANNEXA reconstruit les transcrits et quantifie leur abondance, selon deux outils possibles pour la reconstruction de transcrits : Bambu et StringTie. ANNEXA prédit ensuite le potentiel codant des nouveaux transcrits identifiés et les classe en ARN longs non codants (lncRNA) ou gène codant pour des protéines (mRNA). De plus, les nouveaux transcrits peuvent être filtrés selon leur probabilité de correspondre à des transcrits entiers (full-length) grâce à un modèle de deep learning entraîné pour valider les nouveaux sites de début de transcription. Enfin, un processus final de contrôle qualité des nouvelles annotations, va produire un rapport graphique permettant aux utilisateurs d'obtenir rapidement des informations sur le nombre et l'abondance des nouveaux gènes, isoformes et exons.

Pour démontrer la robustesse d'ANNEXA dans le contexte d'études d'oncologie comparée, nous l'avons testé sur des données LR-RNAseq Nanopore (ONT) de 2 lignées cellulaires cancéreuses humaines et de 7 lignées cellulaires cancéreuses canines. Nous avons ainsi identifié 987 nouveaux gènes humains (834 lncRNAs et 153 mRNAs) et 723 nouveau gènes canins (666 lncRNAs et 57 mRNAs) démontrant ainsi sa capacité à enrichir des annotations de références provenant de différents organismes.

Pour conclure, notre travail présente un nouveau pipeline bioinformatique pour reconstruire et caractériser automatiquement des ARNm et lncRNA à partir de données transcriptomiques long read.



**IGDRion/ANNEXA**

## Integration of the IL4 signaling during polarization of CAF in follicular lymphoma: implication of the STATs pathways

**Valentin Isen**<sup>1</sup>, Nicolas Barbier<sup>1</sup>, Léandre Erussard<sup>1</sup>, Thomas Lejeune<sup>1</sup>, Céline Monvoisin<sup>1</sup>, Maiwenn Pineau<sup>1</sup>, Simon Leonard<sup>1</sup>, Frédéric Mourcin<sup>1,2</sup>, Karin Tarte<sup>1,2,3</sup>, David Roulois<sup>1</sup>

*Microenvironment and B-cells: Immunopathology, Cell Differentiation, and Cancer*

<sup>1</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - UMR1236, Université de Rennes I

<sup>2</sup>Etablissement français du sang - EFS Bretagne, Rennes, France

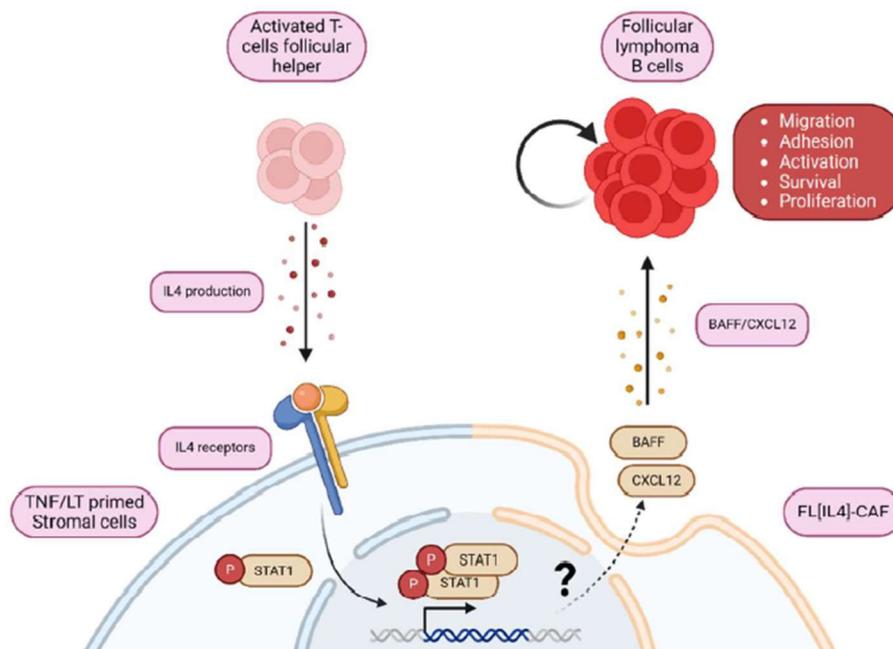
<sup>3</sup>Pôle Biologie, Centre hospitalo-universitaire - CHU Rennes, Rennes, France

\* : Corresponding author

Follicular lymphoma (FL) is an incurable and indolent liquid cancer originating from B cells, localized in the lymph nodes and invading the bone marrow in 70% of cases. In France alone, between 3000 and 5000 patients are diagnosed each year and 10% of patients do not survive up to 5 years after diagnosis, with relapses more and more frequent after 5 years in survivors. The scientific literature on FL is currently sparse and it is still unknown why some patients develop a more aggressive form of FL and why current treatments are unable to cure this cancer.

The tumor microenvironment (TME) is increasingly recognized as a critical factor in cancer prognosis and outcome. Since the TME in FL is not fully understood yet, we investigated the transition from resident lymphoid stromal cells (LSCs) to cancer-associated fibroblasts (CAFs). To study the interaction between stromal and cancer cells, we developed an in vitro model of normal and pathological LSCs commitment. Briefly, progenitor cells were polarized into LSC-like cells by TNF-alpha and lymphotoxin.

These cells were then further committed to CAFs, by the addition of additional cytokines such as IL-4. In this model, by analyzing the transcriptomic signatures obtained in vitro, as well as transcriptomic data of native stromal cells (both healthy and FL patients) we discover that IL-4 signaling is integrated through the activation of STAT1 and STAT2 pathways in vitro and that these pathways are upregulated in stromal cells from FL patients. Moreover, interactome analysis suggests that IL-4 signaling through STAT1 pathway activation could favor the production of FL-B cells survival signals. Collectively, our work reveals a previously unknown implication of IL-4 in CAF polarization and highlights this pathway as a potential new therapeutic pathway to suppress the emergence of protumorigenic CAFs.



## Flash Poster

### Interactions entre les ILC2 et leurs niches de soutien, gardiennes des fonctions homéostatiques de la moelle osseuse ?

co-auteur **Cassandra Lepetit (Doctorant)**<sup>1</sup>, co-auteur Paloma Hedde (Doctorant)<sup>2</sup>, Alexandrine Lamy<sup>1</sup>, co-encadrant Stéphane Mancini<sup>1</sup>, co-encadrant Rachel Golub<sup>2</sup>

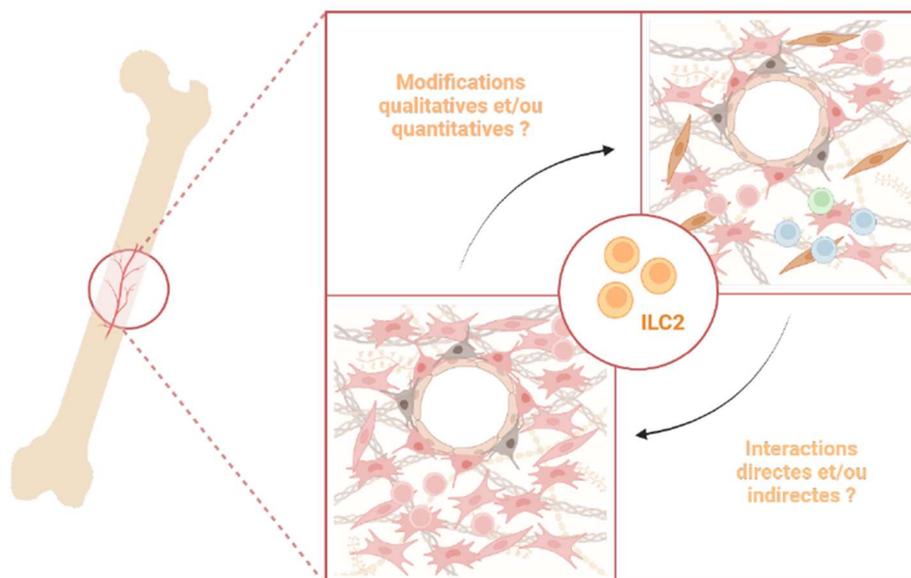
<sup>1</sup> Université de Rennes, INSERM UMR 1236 MicroEnvironnement and B-cell: Immunopathology cell Differentiation and Cancer

<sup>2</sup> Unité de Lymphopoïèse, Institut Pasteur, Paris

La moelle osseuse est l'organe de l'hématopoïèse, elle permet le développement et la maturation de toutes les cellules du sang. Les cellules lymphoïdes, en grande partie à l'origine de l'immunité adaptative (Lymphocytes B et T), participent également à l'immunité innée grâce aux Cellules Lymphoïdes Innées appelées ILC. Les ILC2 (ILC de type 2) sont connues pour avoir un rôle anti-parasitaire et anti-allergique dans les organes périphériques en sécrétant des cytokines de type Th2. Elles sont notamment capables de réguler l'homéostasie métabolique et tissulaire du tissu adipeux en interagissant avec des cellules stromales et/ou hématopoïétiques.

Pour se développer, les cellules hématopoïétiques interagissent avec leur environnement. Ainsi, les cellules stromales et endothéliales sont capables de soutenir leur développement, on parle de niche de soutien. Aujourd'hui, les signaux des niches vers les cellules hématopoïétiques sont largement étudiés. Cependant, encore peu de recherches sont effectuées sur les signaux réciproques que peuvent exprimer les cellules hématopoïétiques vers leur microenvironnement.

L'hypothèse de ce sujet est que les ILC2 matures de la moelle osseuse aient un rôle dans l'homéostasie de ce tissu menant à la régulation de ces fonctions, donc de l'hématopoïèse. Les ILC2 pourraient interagir directement avec les cellules hématopoïétiques progéniteurs et contrôler leur développement ou indirectement via une modification du stroma. Afin d'étudier cela, nous analysons les cellules hématopoïétiques et le stroma médullaire de modèles de souris d'intérêt (déficience en ILC2) nous permettant d'étudier les proportions des populations cellulaires par cytométrie en flux (analyses quantitatives) et le profil transcriptomique de ces populations par scRNAseq (analyses qualitatives).





## Participants

<b>Prénom</b>	<b>Nom</b>	<b>Ville</b>	<b>E-mail</b>
Morgan	AUBRY	Orléans	morgan.aubry@univ-tours.fr
Jade	BERTRAN	Rennes	jade.bertran@univ-rennes.fr
Flavien	BESSAGUET	Angers	flavien.bessaguet@univ-angers.fr
Aurore	BESSON	Rennes	aurore.besson@univ-rennes.fr
Jérôme	BOURGEAIS	Tours	bourgeoisjerome@yahoo.fr
Inès	BOUZOUANE	Tours	ines.bouzouane@etu.univ-tours.fr
Joséphine	BRIAND	Angers	josephine.briand@ico.unicancer.fr
Pierre François	CARTRON	Nantes	pierre-francois.cartron@univ-nantes.fr
Gwénola	CARTRON	Nantes	gwenola.cartron@ico.unicancer.fr
Anne	CORLU	Rennes	anne.corlu@inserm.fr
Thomas	DERRIEN	Rennes	thomas.derrien@univ-rennes1.fr
Marjorie	DUFRESNE	Rennes	marjorie.dufresne@univ-rennes.fr
Mathilde	DUPÉ	Saint-Herblain	mathilde.dupe@jco.unicancer.fr
Dorian	ESPI-BASTIEN	Nantes	dorian.espibastien@univ-nantes.fr
Amélie	FOUCAULT	Tours	amelie.foucault@univ-tours.fr
Delphine	FRADIN	Nantes	delphine.fradin@inserm.fr
Steve	GENEBRIER	Rennes	steve-alexandre.genebrier@univ-rennes.fr
Solenn	GRALL	Rennes	solenn.grall@univ-rennes.fr
Olivier	HERAULT	Tours	olivier.herault@univ-tours.fr
Nicolaï	HOFFMANN	Rennes	nicolai.hoffmann@univ-rennes.fr
Valentin	ISEN	Rennes	valentin.isen@univ-rennes.fr
Maureen	LABBÉ	Rennes	maureen.labbe@inserm.fr
Claire	LALEVÉE	Nantes	claire.lalevee@etu.univ-nantes.fr
Nathalie	LANGONNE	Tours	n.langonne@chu-tours.fr
Sophie	LELIEVRE	Nantes	Sophie.Lelievre@ico.unicancer.fr
Cassandra	LEPETIT	Rennes	cassandra.lepetit@univ-rennes.fr
Pascal	LOYER	Rennes	pascal.loyer@univ-rennes.fr
Eva	MARTIN	Angers	evamrt17@gmail.com
Frédéric	MOURCIN	Rennes	frederic.mourcin@univ-rennes.fr
Orlando	MUSSO	Rennes	orlando.musso@inserm.fr
Marion	PAPIN	Tours	marion.papin@univ-tours.fr
Frédéric	PICOU	Tours	picou.frederic@gmail.com
Charlotte	PROUDHON	Rennes	charlotte.proudhon@inserm.fr
David	ROULOIS	Rennes	david.roulois@univ-rennes1.fr
Yanis	SI AHMED	Rennes	yanis.siahmed@univ-rennes.fr
Frédérique	SOUAZE	Nantes	frederique.souaze@univ-nantes.fr
Guadalupe	SUAREZ	Rennes	guadalupe.suarez@univ-rennes.fr
Karin	TARTE	Rennes	karin.tarte@univ-rennes1.fr