





Au sommaire

 Retour sur... [l'animation du réseau]	p 2-3-4-5
 A la rencontre des lauréats prix communications	p 6-7
 A la rencontre des chercheurs du réseau	p 8-9-10
 Une info à partager ... Faites-le nous savoir!	p 11

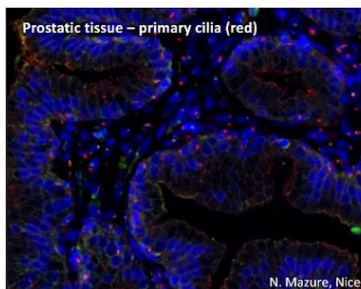
A venir



3rd annual meeting of the FSTM « French Society of Tumor Microenvironment »

www.cancer-fstm.fr

Le Croisic, December 16 to 18, 2024



Invited speakers
Claudine Blin-Wakkach
Nathalie Bonnefoy
Nathalie Mazure
Cathy Muller
Julie Pannequin
Isabelle Plo
Frédéric Saltel



Retour sur... EpiNantes 2024

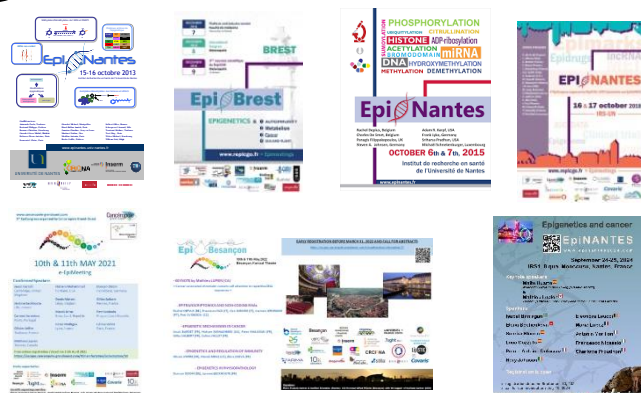
EpiNantes, 24 et 25 septembre 2024



5 sessions thématiques
3 sessions posters

1 website dédié
www.epinantes2024.com
2 journées de conférences

7^e EpiMeeting depuis 2013

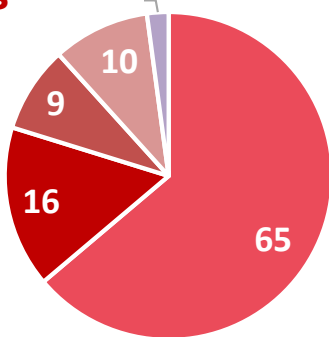


9 nationalités
27 villes

61% inscrits du Cancéropôle GO
39% hors Cancéropôle GO

95 participants

- chercheurs
- étudiants
- personnel technique
- privés



13 conférenciers invités



dont 2 keynotes

11 communications orales sélectionnées

11 posters sélectionnés

7 membres de jury

1 prix de la meilleure communication orale jeune chercheur

2 prix pour les meilleurs posters

Merci à nos partenaires



Retour en images sur... EpiNantes 2024



Merci aux Queens Chiara & Giada!!!

Merci à tous les participants
Merci au comité d'organisation d'EpiNantes2024
 Pierre-François Cartron, Delphine Fradin, David Roulois et Benjamin Ory

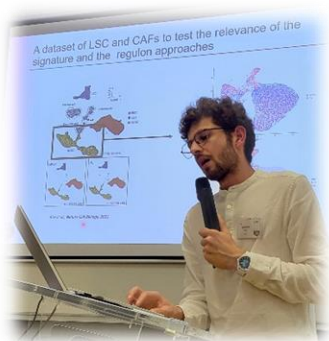
De gauche à droite : Chiara Finocchiaro (prix poster), Jean-Maxime Besson (prix communication orale), Valentin Isen (prix poster) (photomontage)

Retour sur... la 5^{ème} journée scientifique du réseau NET

Cette 5^{ème} journée du réseau a eu lieu à Rennes à l'Ecole Nationale de Chimie le 15 octobre 2024.

Merci aux 42 participants et aux orateurs de cette journée riche en discussions.

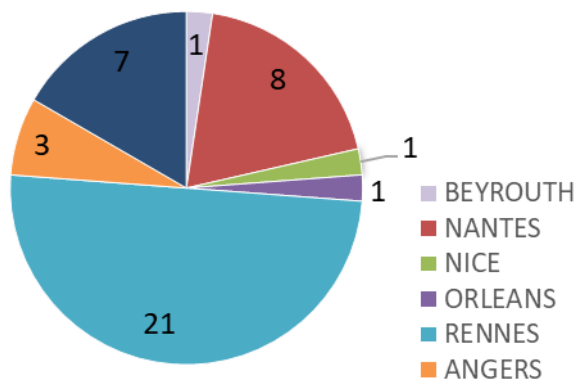
Merci au **Dr Sophie Tartare-Deckert** du Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire de Nice pour sa conférence sur le rôle de la matrice extracellulaire dans la plasticité et la résistance aux thérapies et ses discussions fructueuses pour de futures collaborations.



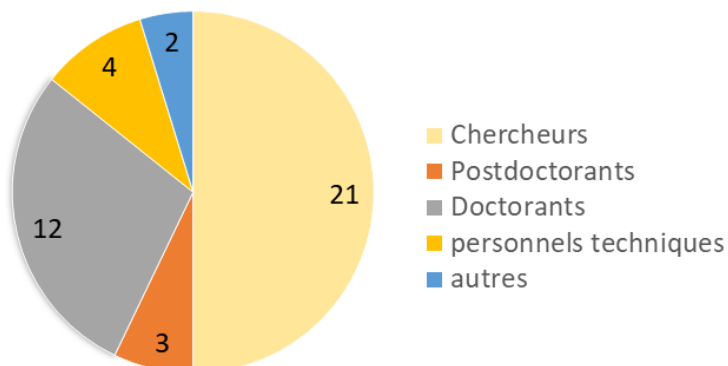
Félicitations à **Yanis** pour avoir été lauréat de la meilleure communication orale junior. Retrouvez son portrait en p.7

⇒ Comme discuté, n'hésitez pas à revenir vers nous si vous souhaitez intégrer le groupe de réflexion sur la technologie de séquençage long reads Nanopore.

Répartition géographique des participants

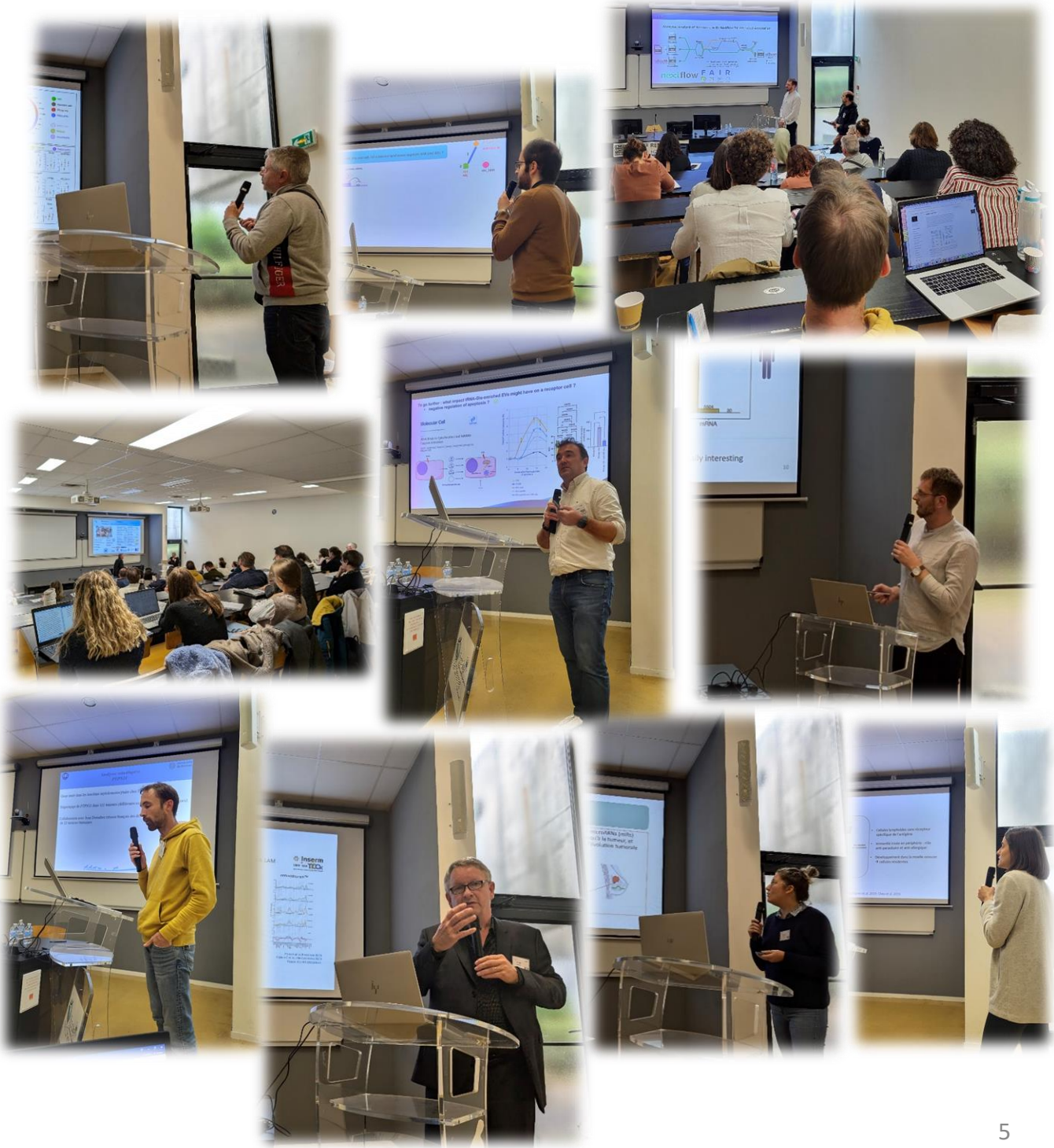


Répartition des statuts des participants



⇒ N'hésitez pas à nous faire un retour sur cette journée afin de aider à répondre au mieux à vos attentes!

Retour en images sur... la 5^{ème} journée scientifique du réseau NET



 A la rencontre de...



Valentin ISEN

valentin.isen@univ-rennes.fr

2^{ème} année de thèse

INSERM U1236 - Honeycomb



Prix Poster EpiNantes 2024

Ses mots clés : Follicular lymphoma, Cancer associated fibroblast, Gene regulatory network

A la rencontre de

Valentin Isen, lauréat du prix Poster à EpiNantes2024.

Félicitations!

Qui êtes-vous Valentin? Quel a été votre parcours?

Après deux années de classes préparatoires intégrées, j'ai intégré un parcours d'ingénieur en génie biologique et santé, spécialité ingénierie innovante des produits de santé, à l'école polytechnique universitaire d'Angers. Au cours de ma formation, j'ai pu confirmer mon appétence pour la recherche au cours de mes stages à l'étranger, en entreprise et en laboratoire publique. Au cours de ma formation, j'ai développé des compétences de biologie moléculaire, de qualité/gestion des risques et une autoformation à la bioinformatique. Ayant à cœur d'améliorer les espoirs cliniques et la qualité de vie des patients, c'est tout naturellement que je me suis tourné vers une thèse en cancérologie. Ce domaine étant d'autant plus ouvert à un profil multidisciplinaire comme le mien.

Quels sont en quelques mots les objectifs de votre thèse?

Le lymphome folliculaire est une maladie incurable et indolente et dépendante d'un microenvironnement de soutien. Cependant, ce microenvironnement est encore aujourd'hui peu connu malgré son importance au cours de la maladie. Mon projet de thèse s'inscrit dans ce contexte avec l'objectif de mieux comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'acquisition des propriétés pro-tumorales des cellules stromales également appelée fibroblastes associés au cancer (CAF) dans le lymphome folliculaire.

A partir de données transcriptomiques de cellules stromales de lymphome folliculaire, nous identifions les dérégulations dans le réseau de régulation génique de ces cellules par rapport à des cellules saines. Cela permet de mettre en évidence des voies d'interaction avec les cellules cancéreuses que nous validons avec des tests fonctionnels pour trouver des potentielles cibles thérapeutiques.

Quel est selon vous le/les résultat(s) majeur(s) mis en évidence depuis le début de votre thèse ?

Au cours de cette première année, nous avons construit un atlas scRNA-seq de cellules stromales de lymphome folliculaire et inféré les réseaux de régulation génique. Grâce à plusieurs méthodes bioinformatiques complémentaires (transfert de cellules, scores de spécificité de voies dérégulées etc...) nous avons ainsi identifier des voies absentes et surreprésentées dans les CAF. Parmi celles-ci, nous avons mis en lumière le rôle de la réponse de STAT1 et STAT2 à la stimulation par IL4. Grâce à un modèle in-vitro, nous avons pu retrouver une dérégulation spécifique à cette stimulation des STATs en transcriptomique, que nous avons pu valider en Western blot. Nous avons ensuite mis en évidence un couple de récepteur préférentiellement exprimé par ces CAFs et des résultats préliminaires d'inhibition des STATs par CRISPR-CAS9 suggèrent l'inhibition de l'expression de cytokines pro-tumorales. Nous allons maintenant valider le rôle pro-tumoral par des tests fonctionnels sur des cellules cancéreuses et valider l'intérêt clinique d'inhiber cette voie dans des données de patient.

Comment imaginez-vous la suite de votre parcours ?

Après la fin de ma thèse, j'envisage fortement de continuer dans la recherche. J'espère pouvoir trouver un poste qui puisse à la fois me permettre de continuer la bioinformatique et la biologie moléculaire dans la cancérologie. Je reste néanmoins ouvert à tout contact et toute opportunité professionnelle



A la rencontre de...

A la rencontre de

Yanis Si Ahmed, lauréat du prix communication orale de la 5^{ème} journée scientifique du réseau NET.

Félicitations!

Yanis SI AHMED

yanis.siahmed@univ-rennes.fr

4^{ème} année de thèse

IGDR – Gène Expression et Oncogenèse



Prix de la meilleure communication orale à la journée du réseau NET de 2024



Ses mots clés : circARN, mélanome, réseaux d'interaction, miARN, résistance aux thérapies ciblées.

Qui êtes-vous Yanis? Quel a été votre parcours?

Je m'appelle Yanis SI AHMED, doctorant en 4^e année de thèse, où je me consacre à l'étude du rôle des circARN dans la résistance du mélanome cutané aux thérapies ciblées. Cette recherche s'inscrit dans ma passion pour la cancérologie, une discipline fascinante par sa complexité et ses implications profondes sur la santé humaine.

Mon parcours académique a débuté par une licence en biologie cellulaire et moléculaire, obtenue en 2017 à Nantes. J'ai ensuite poursuivi un master en biologie-santé, spécialité "Interactions cellulaires et applications thérapeutiques", à l'Université d'Angers, que j'ai validé en 2020. Ces formations m'ont permis de développer des compétences solides en biologie fondamentale et appliquée, renforcées par deux stages déterminants au cours de mon master.

Mon premier stage, réalisé au Centre de Cancérologie de l'Ouest (Paul Papin, Angers), sous la supervision du Professeur Alain Morel, m'a offert l'opportunité d'explorer des techniques de pointe. J'ai comparé des approches de séquençage (qPCR Illumina) et de PCR digitale pour l'identification des mutations du gène PI3K dans le cancer du sein. Cette expérience a affiné mon regard sur la recherche translationnelle et m'a permis de comprendre les ponts essentiels entre les laboratoires et la clinique.

Mon second stage de six mois, effectué dans l'équipe de Philippe Juin au CRCI2NA sous la direction du Dr Laurent Maillet, a été tout aussi enrichissant. J'ai étudié la dynamique cellulaire de la protéine anti-apoptotique BCL-xL dans le cancer du sein. Ce travail visait à comprendre les mécanismes de résistance aux BH3 mimétiques, un type prometteur de thérapies ciblées. Ces expériences ont renforcé mon intérêt pour les mécanismes d'évasion thérapeutique, un défi majeur dans le traitement des cancers.

Quels sont en quelques mots les objectifs de votre thèse?

Les objectifs de ma thèse visent à élucider le rôle des circARN dans la résistance aux thérapies ciblées du

mélanome. Plus précisément, il s'agit d'identifier des circARN jouant un rôle d'éponge pour des miARN impliqués dans la régulation à la hausse des gènes de résistance.

Pour cela, mon travail consiste à :

- Valider biologiquement un réseau circARN-miARN-ARNm déjà cartographié dans l'équipe (Rose-Marie FRABOULET et Yuna Blum) en démontrant le mécanisme d'éponge des miARN par les circARN.

- Évaluer l'impact fonctionnel des circARN candidats dans la résistance thérapeutique et les processus métastatiques, à travers des expériences d'IC50 et d'analyse en sphéroïdes.

Ces recherches visent à mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la résistance et à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans le traitement du mélanome.

Quel est selon vous le/les résultat(s) majeur(s) mis en évidence depuis le début de votre thèse ?

- Identification des circARN associés à la résistance et à l'invasion : Des circARN spécifiques ont été identifiés comme étant directement liés à la résistance aux thérapies ciblées et à l'invasion tumorale.

- Rôle fonctionnel des circARN dans la régulation génique : Il a été démontré que certains circARN régulent des gènes clés impliqués dans la résistance, notamment AhR, AXL et EGFR, confirmant leur rôle central dans les mécanismes d'échappement thérapeutique.

- Impact de la déplétion des circARN sur la résistance et l'invasion : Des expériences fonctionnelles, incluant des tests d'IC50 et d'analyses en sphéroïdes, ont validé que la déplétion des circARN candidats réduit significativement la résistance aux thérapies ciblées et limite les capacités invasives des cellules tumorales.

Comment imaginez-vous la suite de votre parcours ?

Poursuivre avec un post doc sur la thématique des ARN non codants et le cancer.



A la rencontre de...



Amélie Foucault
MCUPH, Tours
amelie.foucault@univ-tours.fr

L'exposition aux pesticides et hémopathies myéloïdes

Contexte

L'impact de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine constitue aujourd'hui une problématique majeure de santé publique. S'il est établi que l'exposition professionnelle aux pesticides induit des hémopathies lymphoïdes, leur implication est peu connue dans les hémopathies myéloïdes. En outre, l'impact prolongé sur la moelle osseuse des faibles doses de pesticides auxquelles est exposée la population générale est également inconnu, et pourrait également participer au développement d'hémopathies myéloïdes chez le sujet âgé, et en particulier des syndromes myélodysplasiques (SMD).

L'équipe

MCU-PH à la Faculté de Pharmacie et au CHU de Tours, mes recherches s'effectuent au sein de l'équipe INSERM UMR1069 N2COx « Niche, Nutrition, Cancer & métabolisme Oxydatif » (dir : Pr C Vandier ; dir-adj : Pr Olivier Herault) dans laquelle je m'intéresse tout particulièrement aux effets des polluants de l'environnement sur l'hématopoïèse. L'unité N2COx est une mono-équipe multidisciplinaire focalisée sur les lipides agissant sur le métabolisme et la signalisation calcique, susceptibles de limiter la progression tumorale et d'augmenter la réponse aux traitements anticancéreux. La synergie de l'équipe avec le service d'hématologie biologique et le service d'hématologie et thérapie cellulaire du CHU de Tours permet d'adosser une recherche clinique aux recherches fondamentales, grâce notamment à la mise en place d'études cliniques comme par exemple les protocoles :

→ MYLESYM : « Étude biologique interventionnelle des propriétés fonctionnelles et du transcriptome des cellules souches mésenchymateuses du Microenvironnement médullaire de patients atteints de LEucémies aiguës myéloblastiques et de SYndromes Myélodysplasiques » ; AFSSAPS : 2011-A00262-39; Pr Jorge Domenech et Pr Emmanuel Gyan

→ HEALTHOX : « Analyses of bone marrow and blood samples from healthy volunteers: focus on the redox metabolism » ; ClinicalTrials.gov # NCT02789839 ; Pr Olivier Herault

→ BEETLE : « Biologic evaluation of the effects of treatment with JNJ-74856665 (DHODH inhibitor) on primary leukemic cells in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome » - Étude biologique ancillaire du protocole 74856665AML1001 (phase 1) ; Pr Olivier Herault et Pr Emmanuel Gyan

→ MILA : « Study of the bone marrow microenvironment in acute childhood leukemia » ; ClinicalTrials.gov # NCT05792007 ; Pr Olivier Herault, Dr Julien Lejeune

Retour sur... l'exposition aux pesticides et hémopathies myéloïdes

Les forces

Nous sommes impliquées dans différentes structures de recherche :

- Réseau NET « Niches et Épigenétique Tumorale » du Cancéropôle Grand-Ouest (coordination : Pr Olivier Hérault / Dr Pierre-François Cartron)
- FHU GOAL « Grand-Ouest Against Leukemia » (direction : Pr Mathilde Hunault / dir-adjoint : Pr Olivier Hérault)
- French Society of Tumor Microenvironment (FSTM, président : Pr Olivier Hérault)
- LabEx MabiImprove sur les anticorps thérapeutiques
- Institut Carnot OPALE sur les leucémies aiguës.

Nous bénéficions également de la plateforme de Métabolisme Fonctionnel (Pr Olivier Hérault) de la nouvelle unité INSERM UMS61 ASB « Analyse des systèmes biologiques » (Pr Patrick Emond).

Nos résultats majeurs sur les pesticides :

▪ Fortes doses de pesticides

Le risque de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez les professionnels exposés à de fortes doses de pesticides a été étudié par une méta-analyse des études cas-témoins publiées depuis 1946, incluant 3955 cas de LAM et 9948 contrôles (14 publications). Une association significative entre le risque de LAM et l'exposition aux pesticides a été objectivée (OR = 1,51 ; 95%IC : 1,10-2,08). L'addition séquentielle d'études de la première à la dernière publiée a montré une significativité à partir du cumul de 8 études sur les 14 retenues. Après stratification des études, l'association était plus forte dans la population asiatique (OR = 1,74 ; 95%IC : 1,32-2,30) et chez les patients exposés aux insecticides (OR = 1,47 ; 95%IC : 1,15-1,88). (Sci Rep 2021, 11 :2007 doi: 10.1038/s41598-021-81604-x)

Retour sur... l'exposition aux pesticides et hémopathies myéloïdes

▪ Faibles doses de pesticides

Dans le cadre du projet PeNiCa (Effects of low-dose Pesticide mixture on stem cells / stromal cells of Niches: impact on progression, invasion and chemoresistance of Cancer and possible modulation by antioxidants) financé par le Cancéropôle Grand Ouest, nous avons étudié l'impact de faibles doses de pesticides sur le microenvironnement médullaire, en collaboration avec l'équipe de François Vallette, directeur de l'équipe 9 de l'UMR-S 892 à Nantes. Des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) médullaires primaires de sujets sains (protocole HEALTHOX) ont ainsi été exposées pendant 21 jours à de très faibles doses (hnDI, ADI) d'un mélange des 7 pesticides les plus fréquemment rencontrés dans l'alimentation (maneb, mancozeb, iprodione, imazalil, chlorpyrifos ethyl, diazinon and dimethoate) selon l'European Food Safety Authority (EFSA). Les CSM de patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) (protocole MYLESYM) ont été comparés aux CSM exposés aux pesticides. L'exposition des CSM aux pesticides a induit : (1) une diminution de l'aldéhyde deshydrogénase-2 (ALDH2) avec l'augmentation concomitante de l'acétaldéhyde intracellulaire, (2) un stress oxydatif, (3) une augmentation de la sénescence, (4) des cassures de l'ADN et (5) un défaut de soutien de l'hématopoïèse (diminution de la capacité clonogénique des CAFC). Ces mêmes anomalies ont été retrouvées dans les CSM de SMD, suggérant un rôle des pesticides via l'ALDH2 dans la physiopathologie de cette hémopathie myéloïde. (Cancers 2021, 13:5699 doi: 10.3390/cancers13225699).

Enfin, nous étudions actuellement l'impact in vivo du manganèse, un constituant majeur du maneb et du mancozeb, sur l'hématopoïèse et plus largement sur les fonctions hépatiques dans le cadre du projet MANGA « Endocrine disruption and metabolic alterations in the Liver and Hematopoietic tissue induced by chronic exposure to low doses of manganese containing pesticide » financé par l'ANSES et porté par Pascal Loyer (Rennes).

Conclusions

Alors que le lien entre l'exposition aux pesticides et le risque d'hémopathies myéloïdes n'était pas clairement démontré dans la littérature, ces nouvelles études sont en faveur d'un impact de l'exposition aux pesticides dans la physiopathologie des hémopathies myéloïdes (LAM et SMD). Un nouvel appel d'offre émergence inter-réseau du Cancéropôle Grand-Ouest vient d'être accepté (projet AGO-ALMIC « Synthèse d'agonistes de l'ALDH2 pour la reprogrammation métabolique du microenvironnement médullaire exposé aux pesticides », Dr Amélie Foucault & Dr Frédéric Buron) qui nous permettra d'étudier de nouveaux agonistes d'ALDH2 afin de stimuler cette enzyme déficiente lors d'une exposition chronique des CSM, à faibles doses, à un cocktail de pesticides. De même l'exposition chronique aux faibles doses de pesticides sera étudiée comme potentiel facteur favorisant l'évolution d'une hématopoïèse clonale, présente chez près de 40% des sujets sains de plus de 50 ans (Blood Adv 2020;4:3550 doi: 10.1182/bloodadvances.2020001582), vers une hémopathie maligne (SMD ou LAM).



Une info à partager ... Faites-le nous savoir!



Vous souhaitez valoriser l'expertise de votre équipe?

Vous avez une annonce à transmettre au réseau ?

Vous voulez communiquer sur vos travaux de recherche ou sur une technique/technologie auprès du réseau ?

Cette lettre est la vôtre

N'hésitez pas à contacter Morgan et Gwénola

Vous désirez communiquer au niveau du Cancéropôle Grand Ouest (site internet, réseaux sociaux)

Votre interlocuteur au Cancéropôle Grand Ouest est là pour vous répondre :

barbarella.speranza@canceropole-grandouest.com

Vos interlocuteurs /rédacteurs:

Olivier Héault olivier.herault@univ-tours.fr

Morgan Aubry morgan.aubry@univ-tours.fr

Pierre François Cartron pierre-francois.cartron@inserm.fr

Gwénola Cartron gwenola.Cartron@ico.unicancer.fr



Le réseau NET vous souhaite de belles fêtes de fin d'année