



**cancéropôle**  
Nord-Ouest

Accélérer la recherche & l'innovation en cancérologie

## 17<sup>èmes</sup> Journées scientifiques

Du mercredi 14 mai - 14h au vendredi 16 mai - 13h

Au Centre International de Deauville

# 2025



DEAUVILLE

Labellisation 2023 - 2027



## Merci à nos partenaires

pour leur soutien au financement de l'ensemble des prix jeunes chercheurs



## Ainsi qu'à nos sponsors



Bristol-Myers Squibb



# Sommaire

SOMMAIRE	P 3
PROGRAMME DES 17 <sup>ÈMES</sup> JOURNÉES SCIENTIFIQUES	P 4 - 8
SESSIONS THÉMATIQUES ET CONFÉRENCE	P 9 - 19
PROJETS STRUCTURANTS ET ÉMERGENTS DU CNO	P 20 - 32
SESSION JEUNES CHERCHEURS :	
RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS ORALES SÉLECTIONNÉES	P 33 - 42
RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS AFFICHÉES PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE	P 43 - 102
COMPOSITION DU COMITÉ DE PILOTAGE SCIENTIFIQUE DU CNO	P 103
TABLEAU DES COMMUNICATIONS ORALES ET POSTERS PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE	P 104 - 105



# Mercredi 14 mai 2025

Accueil et enregistrement des participants dès 13h15

13h30 Café d'accueil

14h00 - 14h20 Ouverture des 17<sup>èmes</sup> Journées scientifiques du CNO.  
Guy LAUNOY, Président du CNO

Les actualités du Cancéropôle Nord-Ouest.  
Véronique PANCRE, Directrice scientifique du CNO

## Session thématisée

### « REGARDS CROISES SUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE »

Modérateur : Kristopher LAMORE

- 14h20 - 14h55 « L'Oncologue du futur... »  
Professeur Fabrice DENIS MD, PhD - Oncologue-Radiothérapeute -  
Institute for Smarthealth INeS - Institut de Prévention Astrium (Le Mans) -  
Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris (CNAM)
- 14h55 - 15h30 « Innovation thérapeutique ou essai clinique ? Pratiques et acteur-ices au  
croisement du soin, de la science et de l'industrie »  
Estelle VALLIER - Sociologue, post-doctorante au Cermes3  
(Cnrs UMR8211- Inserm U988 - Université Paris Cité – EHESS)
- 15h30 - 16h05 « Regard patient : du lit subi à l'innovation espérée »  
Cyril SARRAUSTE DE MENTHIÈRE, Patient partenaire, co-responsable « Mon  
Réseau Cancer Colorectal

16h05 - 16h35 Pause et visites des stands

16h35- 17h10 «Implications éthiques et philosophiques des immunothérapies en cancérologie»  
Emanuele CLARIZIO - Maître de conférences  
Centre d'Éthique Médicale - Laboratoire ETHICS  
Institut Catholique de Lille, 41 rue du Port - 59800 Lille

17h10 - 17h30 Echanges - Table ronde



# Mercredi 14 mai 2025

## SESSION POSTER JEUNES CHERCHEURS

### Présentations FLASH

**Modérateur : David TULASNE**

(Présentations orales de 3 min par les auteurs  
des 10 posters présélectionnés.)



17h30 - 18h00

18h00 - 18h10

Retour d'expérience :  
Participation à l'OncoSTART Entrepreneurship School  
Témoignage de Jean-Claude Gerbedoen

## Les Projets structurants du CNO 2022

**Modérateur : Hélène CASTEL**

### • **Projet STRATEGIC**

« STRucturation de l'Analyse des Transcrits d'Es Gènes Impliqués dans les Cancers héréditaires en Normandie et Nord-Pas de calais » porté par Claude HOUDAYER et présenté par Julie AMIOT.

### • **Projet Death Angel**

« Ciblage des capacités apoptotiques du récepteur MET comme nouvelle stratégie thérapeutique dans les cancers du poumon », porté et présenté par David TULASNE.

18h10 - 18h50

20h00 - 22h00

Cocktail dînatoire autour de l'espace poster - visite des stands



# Jeudi 15 mai 2025

Accueil et enregistrement des participants dès 8h45

9h15 - 10h05

## SESSION JEUNES CHERCHEURS (1ère partie)

**Modérateur : Nicolas JONCKHEERE**



- 1) GIRGIN Tristan : Nouveau paradigme dans le ciblage thérapeutique des récepteurs à tyrosine kinase dans l'adénocarcinome pancréatique : Le développement de nouvelles approches combinées ciblant les domaines EGF de la mucine MUC (Axe 1)
- 2) GUILLEMOT Sterenn : Nouvelle approche thérapeutique pour sensibiliser les cancers de l'ovaire à l'inhibiteur de PARP olaparib : intérêt de l'inhibition des HDAC par le belinostat (Axe 1)
- 3) KLOUYOVO Kekely : Le long ARN non-codant H19 promeut la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire dans le cancer du sein par le biais de l'axe H19/miR-X/BST2 (Axe 1)
- 4) PAWLAK Geoffrey : Lung.cregmap: Une application web pour explorer l'hétérogénéité du cancer du poumon au travers de son réseau de corégulation. (Axe 1)
- 5) SANDOVAL PACHECO Carmen M. : The readthrough molecule 2,6-diaminopurine promotes an immune response targeting cancer cells (Axe 1)

10h05 - 10h20

## Projet émergent Haut Risque Haut Potentiel du CNO 2023



Silvia GAGGERO (Lille) : Optimizing CAR-NK Cell Generation for Cancer Immunotherapy (Axe 1)

10h20 - 10h50

Pause - visite des stands

## Session « CANAUX IONIQUES ET CANCER »

11h00 - 12h00

**Modérateur : Mathieu GAUTIER**

11h00 - 11h45 « Composés amphiphiles et progression tumorale – application à la modulation de canaux ioniques. »

Christophe VANDIER, Professeur à l'Université de Tours et Directeur INSERM UMR 1069 (Niche Nutrition Cancer et métabolisme Oxydatif, N2COx).

Paul-Alain JAFFRÈS, Professeur à l'Université de Brest, UMR CNRS 6521, laboratoire CEMCA.

11h45 - 12h00 « Le canal ionique TRPA1 comme cible potentielle dans les traitements des cancers prostatiques »

Pr Morad ROUDBARAKI, Professeur à l'Université de Lille, Laboratoire de Physiologie cellulaire, Inserm U1003, Equipe Canaux ioniques et cancer - PHYCELL, Villeneuve d'Ascq.



13h00 - 14h00

12h00 – 13h00 : Visite des posters pairs

Cocktail déjeunatoire autour des espaces posters et des stands

14h00 – 15h00 : Visite des posters impairs





# Jeudi 15 mai 2025

15h00 - 16h00

## Session « LES ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE DU DEPISTAGE DU CANCER DU POU MON »

**Modérateur : Guy LAUNOY**

- 15h00 - 15h40 « Les enjeux de l'implémentation du dépistage du cancer du poumon en France ». Sébastien COURAUD, Chef de Service Pneumologie aigue spécialisée et cancérologie thoracique - Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon
- 15h40 - 16h00 « Résultats des 3 tours de dépistage du cancer du poumon par TDM LD : Etude DEP KP80 » Dr Olivier LELEU, Chef du Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Centre Hospitalier Abbeville 80100



16h00 - 16h50

## SESSION JEUNES CHERCHEURS (2ème partie)

**Modérateur : Anthony TREIZEBRE**

- 6) MENARD Thomas : Développement de nanoparticules pour améliorer les effets de la radiothérapie dans le traitement du glioblastome par radiosensibilisation et réoxygénation (Axe 3 et 4)
- 7) CARMON Alexandra : Intérêt des organoïdes dans l'évaluation de l'impact des thérapies du médulloblastome SHH sur le développement cérébelleux (Axe 4)
- 8) SEIFFERT Caroline : Rôle du complexe ATG9A/Profiline-1 dans le trafic vésiculaire et les mécanismes invasifs des gliomes de haut grade (Axe 4)
- 9) KONE Gniré : Résultats de l'effet de l'utilisation d'une unité mobile de mammographie sur la participation et les inégalités sociales d'accès au dépistage du cancer du sein en Normandie (Axe 5)
- 10) ITTOUCHÈNE Ambre : Comprendre les défis et les opportunités de l'implémentation des innovations numériques de soins de support en oncologie : perspectives des patients, des proches et des professionnels de santé. (Axe 5)

16h50 - 17h20

Pause - visite des stands

17h20 - 18h35

## Les Projets émergents du CNO 2023 (1ère partie)

**Modérateurs : Alessandro FURLAN et Robert-Alain TOILLON**

- 1) Mehrdad JAFARI (Lille) : Etude de l'association entre la composition du microbiote intestinal avant traitement néoadjuvant d'induction par FOLFIRINOX et la réponse à ce traitement suivi de chimioradiothérapie CAP50 dans les cancers du rectum localement avancés (NéoFloRect) (Axe 1) Projet 2022
- 2) Jordane DIVOUX (Caen) : Développement d'outils expérimentaux pour l'étude de l'immunogénicité des cancers ovariens. (Axe 1)
- 3) Alessandro FURLAN (Lille) : Nouveaux modèles de tumeurs-sur-puce microfluidiques mimant le microenvironnement 4D des cancers pancréatiques (Axe 1 et 3)
- 4) Dimitra GKIKA (Lille) : Le transport calcique mitochondrial : une nouvelle cible anti-métastatique de la plasticité endothéliale et de la persistance dans le cancer ? (Axe 1)
- 5) Romain GUINAMARD (Caen) : La répression du canal ionique TRPM4 protège les cellules interstitielles de valve aortique humaine contre les dommages radio-induits. (Axe 1 et 3)

20h00

Dîner de clôture de la deuxième journée



# Vendredi 16 mai 2025

Accueil et enregistrement des participants dès 8h15

8h45 - 9h15

Café d'accueil

09h15 - 10h15

## Les Projets émergents du CNO 2023 (2ème partie)

**Modérateurs : Alexandra MARTINS et Samuel VALABLE**

6) Diala KANTAR (Lille) : PIN1 : un nouveau régulateur du système d'ubiquitination cellulaire (Axe 1)

7) Anaïs HOROCHOWSKA (Lille) : Analyse de la plasticité cellulaire des DTP induite par la chimiothérapie dans le cancer du sein triple négatif. Porté par Xuefen LE BOURHIS (Axe 1)

8) Steven LOHARD (Caen) : Effets pro-apoptotiques des agonistes de la protéine STING sur les cancers ovariens. (Axe 1)

9) Mouloud SOUIDI (Lille) : Rôle du variant d'histone macroH2A dans l'agressivité de l'adénocarcinome pancréatique canalaire (Axe 1)

10h15 - 10h30

## Projet émergent Haut Risque Haut Potentiel du CNO 2023 (suite)

Thibaut WAECKEL (Caen) : Création d'une cohorte d'organoïdes pour le carcinome rénal à cellules claires (étude ORGACRR - UroCCR n° 185) comme outil d'évaluation des biomarqueurs (Axe 1)



10h30 - 11h00

Pause - visite des stands

11h00 - 11h45

## Conférence de prestige

« La reprogrammation métabolique des tumeurs :  
une opportunité thérapeutique ? »

donnée par le Dr Catherine BRENNER,

Directrice de Recherches CNRS  
CNRS, Gustave Roussy, Université Paris Saclay

11h45 - 12h15

## Remise des prix jeunes chercheurs et conclusion

Prix communications  
orales et posters



Prix du public par les



NORMANDIE  
&  
LILLE - FLANDRES - ARTOIS



# PRÉSENTATION DES SESSIONS THÉMATIQUES ET CONFÉRENCE

Mercredi 14 mai 2025

**Session thématisée :** « REGARDS CROISES SUR L'INNOVATION  
THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE »

Jeudi 15 mai 2025

**Session :** « CANAUX IONIQUES ET CANCER »

**Session :** « LES ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE DU DEPISTAGE DU  
CANCER DU POUMON »

Vendredi 16 mai 2025

**Conférence de prestige :** « LA REPROGRAMMATION MÉTABO-  
LIQUE DES TUMEURS : UNE OPPORTUNITÉ THÉRAPEUTIQUE ? »



# Mercredi 14 mai 2025

## Session thématisée « REGARDS CROISES SUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE »

« L'Oncologue du futur... »

Professeur Fabrice DENIS

MD, PhD - Oncologue-Radiothérapeute -  
Institute for Smarthealth INeS - Institut de Prévention Astrium (Le Mans)  
Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris (CNAM)



L'oncologie est depuis longtemps une spécialité pionnière dans de nombreux domaines, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques. L'alignement d'étoiles scientifiques et technologiques actuel permet d'entrevoir une accélération et une évolution rapide de nos pratiques à partir de l'intelligence artificielle notamment dans la conception de nouvelles molécules, de nouveaux essais cliniques dit in Silico, mais aussi dans notre pratique clinique quotidienne, en permettant à l'usage et l'analyse de nombreuses données à partir du génome, de l'épigénome, de l'imagerie, anatomique et métabolique, l'apport de l'IA générative et bien sûr, l'extension et l'optimisation de la télésurveillance. L'oncologue augmenté est en marche !

*Docteur en Médecine, Docteur en Biologie.*

*Fondateur et Directeur de l'Institut de Prévention Astrium.*

*Fondateur et Président de l'Institute for Smarthealth (INeS).*

*Expert en biologie et médecine préventive appliquée au vieillissement.*

*Prix de la personnalité de l'année 2020 des trophées nationaux de la santé BFM Business.*

*Ancien Professeur associé de e-santé à la faculté de santé de l'Université de Paris-Cité.*

*Directeur de Diplômes d'Université du Conservatoire National des Arts et Métiers de Paris.*

*Conseiller e-santé et prévention pour les autorités françaises.*

*Pionnier de la télésurveillance des patients.*

*Co-auteur des 1ères recommandations internationales en e-santé sur la télésurveillance en oncologie en 2022*

*Concepteur de 20 applications numériques en santé dont la 1ère application e-santé remboursée pour la télésurveillance de patients avec un cancer et de l'application Malo (suivi mère-enfant 200000 familles utilisatrices)*



# Mercredi 14 mai 2025

## Session thématisée « REGARDS CROISES SUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE »

« Innovation thérapeutique ou essai clinique ? Pratiques et acteur·ices  
au croisement du soin, de la science et de l'industrie »

Estelle VALLIER

Sociologue, post-doctorante au Cermes3  
(Cnrs UMR8211- Inserm U988 - Université Paris Cité – EHESS)

L'innovation thérapeutique est un terme de plus en plus mobilisé dans le monde biomédical par une diversité d'acteur·ices différent·es, qu'il s'agisse des médecins-chercheur·euses, des instances de régulation (Haute Autorité de Santé - HAS, Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM), des industriels ainsi que des patient·es et leurs proches. Plusieurs réalités cohabitent derrière cette expression mais elle fait le plus souvent référence aux traitements les plus innovants qui sont testés dans le cadre d'essais cliniques. L'association des termes « innovation » et « thérapeutique », au détriment de celui d'essai clinique, rend compte du brouillage des frontières entre recherche et soin, particulièrement dans le domaine de la cancérologie.

A partir d'entretiens réalisés auprès du personnel de cinq départements de recherche clinique au sein de Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et de patient·es inclus·es dans des essais cliniques ; d'observations de réunions et de congrès biomédicaux ; et d'une analyse documentaire (presse, documents réglementaires et organisationnels, protocoles de recherche, etc.), cette communication vise à ouvrir la boîte noire de l'innovation thérapeutique et s'intéresse à la multitude d'acteur·ices que l'on trouve à l'intérieur, avec une attention particulière portée à la question de l'accès à ces innovations.

*Estelle Vallier est sociologue et s'intéresse particulièrement aux reconfigurations organisationnelles et professionnelles dans des contextes d'innovation et de soin, au croisement de la sociologie des sciences, du travail et de la santé.*

*Après une thèse, soutenue en 2019, sur les relations science-industrie au sein d'un cluster de biotechnologies (Centre Pierre Naville, Université d'Evry Paris Saclay), elle a mené plusieurs recherches postdoctorales sur les mondes de la recherche biomédicale et de la santé.*

*Elle a notamment conduit une enquête sur les transformations de la recherche clinique en cancérologie et à leurs conséquences sur les parcours de patient·es (SESSTIM, Institut Gustave Roussy).*

*Elle s'est également investie au sein de la Chaire de recherche de l'Institut national du cancer (INCa) « Enjeux des innovations en cancérologie et de la médecine personnalisée » où elle a mené des recherches sur le développement de la médecine génomique dans le domaine du cancer en France (Centre Léon Bérard, CRCL).*

*Elle continue de s'intéresser à l'utilisation et à la régulation de ces technologies de séquençage dans le soin, et notamment au travail des professionnel·les autour des données génomiques, dans le cadre du projet ANR « TraGenInnov » au sein du Cermes3.*



# Mercredi 14 mai 2025

## Session thématisée « REGARDS CROISES SUR L'INNOVATION THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE »

« Regard patient : du lit subi à l'innovation espérée »

Cyril SARRAUSTE DE MENTHIÈRE

Patient partenaire, co-responsable « Mon Réseau Cancer Colorectal »



Cyril Sarrauste de  
Menthère  
Montpellier.  
IR Institut de  
Génétique Humaine  
(UMR9002),  
Patient Partenaire  
SIRIC de Montpellier.

L'intégration du regard et de l'expérience des patients dans les innovations en cancérologie est essentielle pour adapter les traitements et les parcours de soins à leurs besoins réels. Leur implication permet d'évaluer l'impact des avancées sur la qualité de vie, la tolérance aux traitements et l'accessibilité des soins.

Les nouvelles approches, comme les thérapies ciblées, l'immunothérapie et la médecine personnalisée, sont perçues comme des progrès majeurs, mais soulèvent des interrogations sur leur disponibilité et leurs effets à long terme. L'essor de la télémédecine et de l'intelligence artificielle facilite le suivi des patients, bien que leur acceptabilité dépende d'un accompagnement humain adapté.

Dans cette dynamique, le modèle de Montréal propose une approche collaborative où le patient est reconnu comme un véritable partenaire de soins, partageant son expertise avec les professionnels de santé. Cette co-construction permet d'améliorer les parcours de soins, de réduire les inégalités d'accès aux innovations et d'optimiser l'expérience globale du patient face à la maladie.

*Cyril Sarrauste de Menthère, Docteur en biochimie et Ingénieur de Recherche au CNRS est touché par un cancer colorectal en 2018. Il s'engage activement pour améliorer les parcours de soins, découvrant un manque criant d'information et d'accompagnement pour les patients atteints de cette maladie. Il transforme son expérience en expertise. Devenu co-responsable de « Mon Réseau Cancer Colorectal » en 2021 et élu au bureau de Digestive Cancers Europe, il se spécialise en éducation thérapeutique et obtient un diplôme de patient partenaire pour mieux représenter les patients et promouvoir la prévention. Aujourd'hui, il contribue à la refonte des parcours de soins, forme les soignants, et collabore avec des instances scientifiques et R&D pour renforcer la démocratie sanitaire, faire entendre la voix des patients, permettant ainsi une prise en compte des données de vie réelle et une amélioration de la qualité de vie des personnes touchées par un cancer.*



## «Implications éthiques et philosophiques des immunothérapies en cancérologie»

Emanuele CLARIZIO

Maître de conférences

- Centre d'Éthique Médicale - Laboratoire ETHICS  
Institut Catholique de Lille, 41 rue du Port - 59800 Lille

Ces dernières années, la prise en charge anticancéreuse a beaucoup évolué. Bouleversée par les progrès thérapeutiques, elle s'est aussi adaptée aux besoins psycho-sociaux des soignés. La médecine du cancer se caractérise désormais par un souci d'humanisation des pratiques et d'intégration du point de vue des malades. Parmi ces changements, l'immunothérapie représente pour beaucoup la dernière révolution dans la prise en charge des personnes atteintes de cancers. Elle constitue aujourd'hui le 4<sup>ème</sup> pilier du traitement des cancers et représente l'une des voies thérapeutiques les plus prometteuses. Ces traitements permettent notamment d'entrevoir des améliorations significatives des durées de survie pour des localisations cancéreuses qui, jusqu'à présent, laissaient peu d'espoir. Des études indiquent en outre que les patients traités par immunothérapie présenteraient une meilleure qualité de vie que ceux pris en charge par chimiothérapie. Une plus faible occurrence des effets indésirables serait ainsi observée par rapport aux chimiothérapies. Je propose d'explorer les répercussions de ces nouveaux traitements sur les parcours des patients, leurs expériences et la qualité de leur prise en charge, à l'aune du projet de recherche IMMUNOVIE, que j'ai mené avec mes collègues Aurore Loretti et Alexandra Ortiz-Caria.

Le développement croissant des immunothérapies anticancéreuses s'accompagne d'un bouleversement des paradigmes de l'oncologie : l'approche thérapeutique ne correspond plus à une attaque « frontale » de la tumeur, comme celle déployée par les thérapies plus classiques telles que la chimiothérapie ou la radiothérapie. Elle vise ici une action sur l'organisme hôte en activant sa réponse immunitaire. Cette évolution constitue une mutation épistémologique susceptible d'avoir des conséquences sur l'engagement subjectif du patient, qui peut se percevoir non plus comme un simple objet de traitement, mais davantage comme un acteur de son parcours de soin. En second lieu, puisque le mode de fonctionnement des immunothérapies est orienté vers la production de lymphocytes T « mémoire » spécifiques pour chaque tumeur, ces thérapeutiques s'accompagnent de rémissions de longue durée, entraînant une chronicité accentuée, voire une chronicisation tendancielle de la maladie et, par là même, de la prise en charge. En inscrivant la maladie dans le long cours, les immunothérapies peuvent altérer durablement la qualité de vie des patients. Elles produisent notamment parfois des effets indésirables graves durant une phase aiguë et sont suivies d'une surveillance à long terme. Les immunothérapies confrontent les patients et leur entourage au défi d'apprendre à vivre avec la maladie et ses effets secondaires. Cette temporalité longue implique une gestion de la maladie au quotidien, dans toutes les sphères de la vie sociale.

*Emanuele Clarizio est Maître des conférences au Centre d'Éthique Médicale (CEM), au sein du laboratoire Ethics de l'Université Catholique de Lille. Philosophe des techniques, il mobilise dans son travail des approches à la fois théoriques et empiriques. Ses recherches actuelles portent sur le biobanking, l'IA en oncologie et les enjeux éthiques des technologies dans le domaine de la rééducation et réadaptation fonctionnelle. Il est l'auteur de La vie technique. Une philosophie biologique de la technique (Hermann, 2021) et a co-dirigé plusieurs ouvrages collectifs (sur la philosophie des techniques, sur la notion de milieu et sur le biobanking).*



# Jeudi 15 mai 2025

## Session « CANAUX IONIQUES ET CANCER »

« Composés amphiphiles et progression tumorale – application à la modulation de canaux ioniques. »



Christophe VANDIER est Professeur de Physiologie à l'Université de Tours et directeur du laboratoire Niche-Nutrition-Cancer & métabolisme oxydatif (N2Cox, unité mixte de recherche Université et INSERM, UMR 1069).

Après avoir travaillé dans le domaine de la physiologie vasculaire, Christophe Vandier a intégré en 2004 le laboratoire Nutrition-Croissance et Cancer (ex N2Cox) de l'Université de Tours, dirigé par le Pr Philippe Bounoux, pour y développer une recherche visant à étudier le rôle des canaux ioniques dans la progression tumorale et comme acteurs moléculaires de la réponse aux lipides. En parallèle, Christophe Vandier a participé au développement du réseau « canaux ioniques et cancer » du Cancéropôle Grand Ouest (entant que coordinateur), réseau qui est maintenant devenu le réseau « molécules marines, métabolisme et cancer » qu'il co-coordonne. Christophe Vandier fait état d'un facteur H de 33, il est l'auteur de 96 publications, 6 brevets et il est co-fondateur de la société Lifesome Therapeutics.



Paul-Alain JAFFRÈS est Professeur de chimie à l'Université de Brest où il anime l'équipe COSM (Chimie Organique, Santé, Matériaux) du Laboratoire CEMCA (UMR CNRS 6521).

Après avoir travaillé à l'Université de Caen (1998-2006) dans le domaine de la chimie du phosphore, de la catalyse et des matériaux hybrides, Paul-Alain Jaffrès est arrivé à Brest en 2006. Son domaine d'activité s'est alors focalisé vers la conception (chimie de synthèse) de composés amphiphiles pour la vectorisation d'acides nucléiques ou comme agents permettant la modulation de l'activité de protéines membranaires. Cette seconde application a été réalisée en collaboration avec le groupe du Pr. C. Vandier au sein du réseau « molécules marines, métabolisme et cancer » du Cancéropôle Grand Ouest. Le groupe de Paul-Alain Jaffrès est à l'origine de la synthèse du composé amphiphile Ohmlin dont l'équipe du Pr. C. Vandier a montré son intérêt pour la prévention de la migration et de l'invasion de certaines cellules cancéreuses. Paul-Alain Jaffrès est co-auteur de 150 publications et de 4 brevets.





Un composé amphiphile est une molécule ou un polymère caractérisé par l'assemblage covalent d'un domaine hydrophobe et d'un domaine polaire. Les molécules amphiphiles sont présentes dans les cellules et en particulier au niveau de la membrane cellulaire (plasmique ou vésicules intracellulaires) où elles jouent un rôle structural lié à leurs propriétés d'autoassemblage. La structure des molécules amphiphiles définit différentes familles de composés (e.g. phosphoglycérolipides) et leur répartition dans les membranes est contrôlée (e.g. feuillet interne versus externe de la membrane plasmique). Il est aussi suggéré, et parfois démontré, que certains amphiphiles naturels stabilisent et modulent la fonction de certaines protéines membranaires. Malgré ce rôle physiologique de certains composés amphiphiles leur présence dans la pharmacopée est très limitée même si de nouvelles compositions pharmaceutiques, qui seront évoquées, connaissent un développement de première importance (e.g. vaccin à ARNm), d'autres composés amphiphiles, comme l'Ohmline, présentent un intérêt pour l'action anti-cancéreuse.

Les canaux ioniques, protéines membranaires, jouent un rôle fondamental dans la physiologie cellulaire en contrôlant notamment les échanges d'ions et en régulant les couplages excitation-réponses (sécrétion, contraction, mobilité etc...). Si les protéines membranaires représentent 30% du génome, les canaux ioniques sont les cibles thérapeutiques de 15% des médicaments ce qui en fait des sujets d'étude privilégiés notamment dans diverses pathologies et plus récemment dans les cancers. L'activité mais également l'accessibilité des canaux ioniques à des modulateurs de synthèse dépendent des lipides membranaires qui les entourent. Cependant, les interactions lipides-canaux ioniques membranaires ne sont pas très bien comprises et constituent toujours un domaine de recherche intense.

Nous avons documenté le rôle du canal SK3 dans diverses cellules cancéreuses et nous avons montré son implication dans la migration, l'invasion, l'adhésion cellulaire, ainsi que dans le développement de métastases et de neuropathies périphériques secondaires aux taxanes (Potier-Cartereau et al. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2022;183:157-176). Nous avons développé un éther-lipide synthétique l'Ohmline (1-O-Hexadecyl-2-O-Methyl-sn-glycero-lactose) qui est un bloqueur sélectif du canal SK3 (Jaffres et al. *Pharmacol Ther.* 2016 Sep;165:114-31). L'Ohmline n'agit pas comme des inhibiteurs pharmacologiques classiques et directs du canal et nous avons montré qu'il perturbe l'environnement membranaire lipidique entourant le canal SK3 (Herrera et al. *ACS Omega.* 2017 Oct 31;2(10):6361-6370). Les simulations de dynamique moléculaire montrent en effet que Ohmline interagit avec la phosphatidylcholine, la sphingomyéline et le cholestérol. Nous avons également constaté que l'Ohmline affecte les fractions membranaires dans lesquelles le canal SK3 se retrouve et en le déplaçant en dehors des nanodomains riches en cholestérol (Chantome et al. *Cancer Res* 2013 Aug 1;73(15):4852-61). En parallèle des éther-lipides de synthèse nous avons récemment démontré que le canal SK3 était régulé par les éther-lipides endogènes (lipides ayant des liaisons éther et vinyl-éther sont appelés respectivement alkyl-lipides et alkenyl-lipides / plasmalogènes). Nos études suggèrent fortement que l'activité du canal SK3 est régulé différemment par les alkyls et les alkenyl-lipides (Papin et al., *J Lipid Res.* 2024 Apr 18:100544). En effet, si les deux familles d'éther-lipides favorisent l'expression du canal SK3 via des miRNA, les alkyl-lipides et lyso-alkyl-lipides augmentent l'activité du canal SK3 alors que les alkenyl-lipides n'ont pas d'effet voire entraînent une diminution de l'activité du canal SK3 pour les lyso-alkenyl-lipides.



Jeudi 15 mai 2025



## Session « CANAUX IONIQUES ET CANCER »

« Le canal ionique TRPA1 comme cible potentielle dans les traitements des cancers prostatiques »

Pr Morad ROUDBARAKI, Professeur à l'Université de Lille, Laboratoire de Physiologie cellulaire, Inserm U1003, Equipe Canaux ioniques et cancer - PHYCELL,

E. VANCAUWENBERGHE, S. DEROUICHE, P. MARIOT, N. PREVARSKAYA, M ROUDBARAKI

Laboratoire de Physiologie Cellulaire  
INSERM U1003, Université de Lille, Faculté des Sciences et Technologies,  
ONCOLille Cancer Institute

Le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a toujours été un défi, avec peu de succès thérapeutiques. Une des options thérapeutiques dans les cancers de la prostate hormono-résistants est la chimiothérapie qui consiste à administrer aux patients du docétaxel (taxotère) et/ou du cabazitaxel (Jevtana). L'efficacité de ces thérapies est limitée (Nader et al., 2018 ; Wit et al., 2019) en raison des doses élevées utilisées et de leur forte toxicité et de leurs effets secondaires, notamment la cardiotoxicité et la neurotoxicité cumulatives. De plus, une proportion importante de patients atteints d'un cancer de la prostate résistants à la castration ne répondront pas ou répondront à court terme à ces thérapies et tous les patients finiront par développer une résistance. Mais les mécanismes impliqués dans le développement de la chimio-résistance ne sont pas complètement élucidés. Il existe donc un besoin urgent de comprendre les mécanismes de développement de la chimiorésistance afin de développer des outils pharmacologiques innovants pour traiter les carcinomes de la prostate. De nombreuses données montrent que les agents chimiothérapeutiques utilisés dans les traitements des cancers prostatiques avancés ne sont efficaces que dans 30 pour cent des cas et une résistance innée ou acquise est impliquée dans les échecs thérapeutiques observés. Dans ces résistances, le microenvironnement tumoral et les interactions intercellulaires de celui-ci peuvent jouer un rôle très important. Dans ce contexte, interrompre les interactions cellulaires pourrait être un moyen pour prévenir les résistances aux thérapies. Par ailleurs, il est bien établi qu'une augmentation du calcium intracellulaire peut être associée à la sécrétion de ces facteurs par les cellules sécrétrices, ce qui suggère que les canaux calciques membranaires, en favorisant une entrée calcique et la sécrétion des facteurs par les cellules, pourraient jouer un rôle important dans les interactions cellulaires du microenvironnement tumoral et donc le ciblage de ces canaux calciques pourraient constituer une thérapie innovante dans les traitements des cancers. Dans ce contexte, nous avons récemment montré que TRPA1, un canal calcique, est spécifiquement exprimé au niveau des cellules stromales de CAF de tissus cancéreux de la prostate humaine et dont l'activation induit une augmentation des taux de calcium intracellulaire des CAF et la sécrétion de facteurs de croissance (HGF et VEGF) par ces cellules (Derouiche et al., 2017), induisant, lors des co-cultures avec des CAF ; la transition épithélio-mésenchymateuses (TEM) des cellules cancéreuses prostatiques humaines (données en cours de publication). Par ailleurs, nous avons montré que les patients atteints de cancers prostatiques pouvaient présenter des mutations du canal TRPA1 et que ces mutations favorisaient l'activation du canal par les facteurs alimentaires (Vancanwenberghe et al., 2017).

Ces résultats suggèrent qu'en favorisant la sécrétion de facteurs de croissance, le canal TRPA1 est impliqué dans les interactions entre les cellules stromales (CAF) avec les cellules épithéliales et endothéliales, les deux compartiments cellulaires évoluant au cours de la progression du cancer de la prostate chez l'homme. Comme l'induction de la TEM, selon la littérature, est associée à une migration et métastase ainsi qu'à la résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose (aux agents chimiothérapeutiques), l'étude du rôle du canal TRPA1 dans ces processus paraît intéressant, important et prometteuse dans le but de désigner ce canal du microenvironnement tumoral comme cible thérapeutique dans les traitements des cancers prostatiques en co-traitements avec des agents chimiothérapeutiques. Dans ce contexte, des recherches sont actuellement en cours dans le but d'un « repositionnement de médicaments » actuellement sur le marché et montrés pour cibler le canal TRPA1 pour une utilisation en co-thérapies avec des agents chimiothérapeutiques.

Le professeur Morad Roudbaraki a obtenu son doctorat en Biologie, avec une spécialisation en « Sciences biologiques et médicale » Option Neurosciences et Pharmacologie à l'Université Victor Ségalen Bordeaux II. Durant sa thèse, il a étudié l'intervention de l'acide arachidonique et de ses métabolites sur signalisation calcique et la sécrétion de deux hormones de l'hypophyse antérieure, l'hormone de croissance et de la Prolactine chez l'homme. Par la suite, lors de son stage post-doctoral, il a étudié l'ontogénie des cellules hypophysaires antérieures et les mécanismes ioniques impliqués dans la sécrétion hormonale dans ces cellules. La spécialisation en canaux ioniques et leur implication dans les processus prolifératifs et sécrétoires ainsi que ses compétences en biologie cellulaire, en biologie moléculaire et en physiologie cellulaire lui ont permis d'être recruté comme Maître de conférences en 1999 puis, en tant que professeur des universités en 2007 au sein du laboratoire de physiologie cellulaire, INSERM U1003 et depuis, il travaille sur le rôle et implication des canaux ioniques et le calcium intracellulaire dans la cancérogenèse de la prostate humaine. Le but de ses travaux est de proposer des canaux ioniques des cellules du microenvironnement tumoral comme marqueurs et/ou cibles dans les traitements des cancers prostatiques.



# Jeudi 15 mai 2025

## Session

### « LES ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE DU DEPISTAGE DU CANCER DU POUMON »

« Les enjeux de l'implémentation du dépistage du cancer du poumon en France »

Pr Sébastien COURAUD



Photo : Sébastien Couraud  
Crédit : Hospices Civils de Lyon  
2023

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer en France et dans le monde. Le dépistage du cancer du poumon a démontré, dans des essais randomisés, son impact en termes de réduction de la mortalité par cancer bronchique et de mortalité toute cause. En 2025, l'INCa a officiellement lancé le programme national d'implémentation du dépistage en France (IMPULSION), ouvrant la voie à un dépistage organisé. La première étape, dans le cadre du programme pilote, est d'évaluer la faisabilité de ce type de mesure et d'adresser les principales barrières de ce dépistage. Sébastien Couraud, co-investigateur principal d'IMPULSION détaillera les défis et les enjeux de ce programme ambitieux.

*Le professeur Sébastien Couraud, 44 ans, 3 enfants, est pneumologue aux Hospices Civils de Lyon depuis 2004 et professeur de pneumologie à l'université Claude Bernard Lyon 1 depuis 2018. Depuis 2019, il est également chef du service de pneumologie aigue spécialisée et cancérologie thoracique du Groupement Hospitalier Sud.*

*Après une formation initiale en Ile de France, il est nommé interne des hôpitaux de Lyon en 2004. Il se spécialise en pneumologie (DES, 2009) puis en cancérologie (DESC, 2012). En 2015, il obtient une thèse d'université en épidémiologie clinique et moléculaire du cancer à propos de travaux menés sur les cancers du poumon des non-fumeurs au Centre International de Recherche contre le Cancer (OMS, Lyon 2008-2012) puis au centre d'épidémiologie clinique de l'université McGill (Montréal, QC 2012-2013). Au CHU de Lyon, il a créé le comité de lutte contre le tabac (COLT), qu'il dirige depuis 2018. Il est également à l'origine de l'unité commune de recherche clinique en oncologie thoracique dont il dirige le conseil scientifique depuis 2016. Il siège à la Commission Médicale d'Etablissement.*

*Particulièrement impliqué en pédagogie et en enseignement, il dirige depuis 2015 le diplôme d'université de pédagogie médicale de Lyon 1, siège au conseil de gestion de la faculté de médecine Lyon Sud. Il est également coordonnateur régional et local du DES de Pneumologie.*

*Dans le domaine de l'oncologie thoracique, il est responsable de l'édition annuelle des référentiels de pratique en oncologie thoracique « AURA » depuis 2009. Il est siège au conseil scientifique de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique depuis 2015 et en est le secrétaire depuis 2019. Elu au conseil d'administration de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) depuis 2022, il y est également secrétaire adjoint du groupe de travail national « Tabac et toxiques inhalés ».*

*Ses thématiques de recherche portent sur les facteurs de risque du cancer du poumon dont le tabac, et sur les innovations en cancérologie thoracique dont les biopsies liquides.*

*Depuis 2010, il s'implique particulièrement sur le sujet du dépistage du cancer du poumon et de la gestion des nodules pulmonaires. Auteur principal des deux recommandations françaises sur le sujet, il est aujourd'hui impliqué dans plusieurs projets locaux, nationaux et européens sur ce sujet. A ce titre, il a été nommé chargé de mission intergroupe « dépistage et prévention » en 2022 par la SPLF. En 2025, il devient co-investigateur principal du projet pilote national de dépistage du cancer du poumon en France (IMPULSION).*



# Jeudi 15 mai 2025

## Session

### « LES ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE DU DEPISTAGE DU CANCER DU POUMON »

« Résultats des 3 tours de dépistage du cancer du poumon par TDM LD : Etude DEP KP80 »

Dr Olivier LELEU

Chef du Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique Centre Hospitalier Abbeville 80100

DEP KP80 est une étude en vie réelle qui a montré la faisabilité et l'efficacité d'un dépistage du cancer du poumon par TDM LD au sein d'une population à haut risque dans le département de la Somme. Entre mars 2016 et février 2020, 1254 sujets ont été recrutés. Au total, 945 (75,4 %) participants ont eu un TDM de base (T0), 376 (42,8 %) ont terminé le premier tour (T1) et 270 (31 %) le deuxième (T2). Quarante-deux cancers du poumon ont été diagnostiqués, 30 cancers (71,4 %) étaient de stade I ou II et 34 cancers (80,9 %) ont été traités chirurgicalement. Cette étude a également permis une évaluation des freins et motivations des sujets éligibles à ce dépistage.



*Dr Olivier Leleu, chef du service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du Centre Hospitalier d'Abbeville,*

*Co-Coordinateur de la Mission Inter Groupe « Prévention et dépistage » de la Société de Pneumologie de Langue Française.*

*Investigateur Principal de la première étude en vie réelle menée à l'échelle d'un département sur le dépistage du cancer du poumon par TDM LD : étude DEP KP80*



# Vendredi 16 mai 2025

## Conférence de prestige

### « LA REPROGRAMMATION MÉTABOLIQUE DES TUMEURS : UNE OPPORTUNITÉ THÉRAPEUTIQUE ? »



Dr Catherine BRENNER

Directrice de Recherches CNRS

CNRS, Gustave Roussy, UNiversité Paris Saclay

Le métabolisme regroupe l'ensemble des réactions enzymatiques nécessaires à la croissance et la survie d'un organisme. Récemment, nous avons acquis une meilleure connaissance de la biologie des tumeurs et de leur microenvironnement qui a conduit à classer la reprogrammation du métabolisme comme une caractéristique fondamentale du cancer. En effet, les cellules tumorales doivent s'adapter pour survivre dans un environnement hostile (pH, nutriments, métabolites, cytokines, cellules immunitaires...etc). Pour cela, elles adaptent leur métabolisme à leurs besoins révélant des vulnérabilités qui n'existent pas dans les cellules saines. Ainsi, le métabolisme tumoral apparaît comme une source de cibles thérapeutiques qui peuvent être ciblées pharmacologiquement.

*Je suis directrice de recherche au CNRS et experte en mitochondries, métabolisme et mort cellulaire. Je m'intéresse actuellement à l'étude du concept de flexibilité métabolique pour l'identification de nouveaux mécanismes biologiques, de cibles thérapeutiques et de petites molécules pour surmonter la résistance aux médicaments dans les cancers adultes et pédiatriques tels que l'ostéosarcome. Mon équipe explore comment le complexe AIF/CHD4 régule la flexibilité métabolique des cellules cancéreuses et étudie les conséquences de l'invalidation de ce complexe protéine-protéine dans une perspective thérapeutique.*

*Depuis 2020, je suis directeur de l'UMR9018-METSY du CNRS (aspects métaboliques et systémiques de l'oncogenèse pour des approches thérapeutiques) au Campus de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France. J'ai publié plus de 170 articles/revues de recherche et 6 brevets dans le domaine de l'innovation thérapeutique.*





## 1) STRucturation de l'Analyse des Transcrits d'Es Gènes Impliqués dans les Cancers héréditaires en Normandie et Nord-Pas de calais (STRATEGIC)

Julie AMIOT<sup>1</sup>, Corentin LEVACHER<sup>1</sup>, Louise May THIBAUT<sup>3</sup>, Gwendoline LIENARD<sup>1</sup>, Stéphanie VASSEUR<sup>1</sup>, Olivier QUENEZ<sup>1</sup>, Sophie COUTANT<sup>1</sup>, Steeve FOURNEAUX<sup>1</sup>, Françoise CHARBONNIER<sup>1</sup>, Angéline LEGROS<sup>3</sup>, Camille AUCOUTURIER<sup>3</sup>, Flavie BOULOUARD<sup>3</sup>, Agathe RICOU<sup>3</sup>, Pascaline BERTHET<sup>3</sup>, Pierre DEVULDER<sup>3</sup>, Zoé NEVIÈRE<sup>3</sup>, Jean-Christophe THÉRY<sup>1</sup>, Isabelle TENNETT<sup>1</sup>, Jacques MAUILLON<sup>1</sup>, Violette ALLOUCHERY<sup>1</sup>, Margaux CLEMENT LE CHOISMIER<sup>1</sup>, Maud BRANCHAUD<sup>1</sup>, Nathalie PARODI<sup>1</sup>, Emilie PUJOL<sup>1</sup>, Matthieu VIENNOT<sup>2</sup>, Afane BRAHIMI<sup>4</sup>, Sophie LEJEUNE<sup>4</sup>, Marie-Pierre BUISINE<sup>4</sup>, Julie LECLERC<sup>4</sup>, Martin FIGEAC<sup>4</sup>, Dominique VAUR<sup>3</sup>, Laurent CASTÉRA<sup>3</sup>, Raphaël LEMAN<sup>3</sup>, Edwige KASPER<sup>1</sup>, Stéphanie BAERT-DESURMONT<sup>1</sup>, Sophie KRIEGER<sup>3</sup>, Philippe RUMINY<sup>2</sup>, Claude HOUDAYER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe 1 : Service de génétique, CHU Rouen et Inserm U1245.

<sup>2</sup> Equipe 2: CLCC Becquerel, Inserm U1245, Rouen.

<sup>3</sup> Equipe 3: Laboratoire et consultations de Génétique oncologique, CLCC Baclesse, Caen et Inserm U1245.

<sup>4</sup> Equipe 4 : Laboratoire d'Oncogénétique moléculaire, consultations de Génétique oncologique, et équipe bioinformatique, CHU Lille ; Canther, UMR 9020 CNRS - UMR-S 1277 Inserm, Université de Lille.

En médecine génomique moderne, les problématiques de production de données ont aujourd'hui cédé la place à des questionnements aigus sur nos capacités d'interprétation de cette masse de données générée car la qualité de l'interprétation conditionne la qualité de la prise en charge. Pour être utilisable en oncogénétique, un variant génomique doit donc être correctement interprété ; soit il est pathogène, responsable de la pathologie (causal), soit il ne l'est pas (bénin). Dans ces deux cas, l'interprétation étant claire, son utilisation aux fins de conseil génétique l'est tout autant. En revanche, il existe une 3ème situation, celle des variants de signification incertaine (VSI) qui ne peuvent pas être utilisés à des fins médicales, leur implication dans la pathologie étant inconnue.

Ces VSI représentent un défi qualitatif et quantitatif majeur et une source d'angoisse pour les patients et leurs familles. Cette évolution d'un défi de production vers un défi d'interprétation impose le déploiement d'analyses complémentaires ou tests fonctionnels dont le but est d'objectiver l'impact d'un variant génomique sur la fonction du gène et *in fine* son implication ou non dans le phénotype tumoral. Ainsi, il faut savoir que chaque variant nucléotidique intra-génique peut altérer l'épissage du pré-ARN messager par rupture et/ou création de séquences consensus d'épissage. En conséquence, caractériser l'impact des variants sur l'épissage est une démarche indispensable à l'interprétation et peut de plus résoudre des histoires personnelles ou familiales hautement évocatrices d'une prédisposition au cancer mais restant sans diagnostic par les approches de routine diagnostique.

En dépit des arguments attestant de l'impact des variants sur l'épissage et l'expression, l'analyse conjointe et systématique ADN/ARN n'est aujourd'hui jamais faite par défaut de ressources. Nous avons donc monté une structuration régionale (Caen, Lille et Rouen) pour réaliser des analyses couplées ADN et ARN en prospectif pour 1000 patients consécutifs vus en consultation d'oncogénétique et ayant donné leur consentement éclairé pour analyse génétique.

L'analyse ADN a été réalisée en séquençage haut débit en panel de gènes selon les recommandations en vigueur. L'analyse ARN est réalisée par une technique haut débit d'étude de l'épissage sur le même panel de gènes et développée au sein de l'U1245, nommée *Splice and Expression Analyses by exon LiGation and High Throughput Sequencing* (SEALigHTS).

Sur un jeu de validation, obtenu par analyse de référence RNAseq, SEALigHTS a montré une sensibilité de 96% et une spécificité de 94%. Cette validation faite, nous avons d'abord appliqué SEALigHTS à un jeu de 37 patients sélectionnés suspects de prédisposition au cancer sur des critères personnels et/ou familiaux, mais sans anomalie génomique détectée. Ensuite SEALigHTS a été utilisée pour les patients consécutifs de l'étude STRATEGIC.

Pour la série de 37 patients sélectionnée et sur l'indication 'cancer digestif', 5 anomalies ont été identifiées, dont 4 mutations cryptiques dans les introns dues à des variations ponctuelles ou une insertion d'élément mobile, événements qui échappent totalement aux analyses de routine actuelles. Une délétion génomique dans la région homologue de *PMS2*, résultant en un saut de l'exon concerné a aussi été identifiée en dépit de la complexité de cette région, soulignant la fiabilité de l'approche. De façon très intéressante, une anomalie d'épissage a été identifiée sur *STK11* pour un patient très évocateur, mais l'anomalie génomique reste inconnue et une analyse complémentaire en long read est actuellement en cours. Sur l'indication « sein », nous avons identifié un effet d'épissage inconnu à ce jour provoqué par un variant d'*ATM*. Ce résultat montre un autre intérêt de l'analyse d'épissage systématique qui démasque des effets inaperçus par les stratégies diagnostiques actuelles.

Pour la partie prospective, les inclusions se terminent en mai. Nous présentons cependant ici les enseignements préliminaires : i) la sélection des variants à tester et la sélection des cas les plus évocateurs semblent permettre d'identifier la majorité (mais pas la totalité) des anomalies d'épissage ii) l'étude systématique de l'ARN démasque des effets inattendus et améliore les corrélations génotype-phénotype iii) la structuration du circuit d'analyse entre les différentes équipes partenaires assure un accès à ces examens complémentaires complexes de façon rationnelle et pertinente médicalement et scientifiquement iv) le projet s'accompagne d'une montée en compétences des différentes équipes par transfert de technologies.

**Mots clés :** Variants génomiques, interprétation, hérédité manquante, oncogénétique, épissage, structuration





## 2) Death Angel : "Ciblage des capacités apoptotiques du récepteur MET comme nouvelle stratégie thérapeutique dans les cancers du poumon"

Rémi TELLIER<sup>1</sup>, Marie FERNANDES<sup>1</sup>, Agathe LARRATE<sup>1</sup>, Audrey DENGREMONTE<sup>1</sup>, Jean-Pascal MENEBOO<sup>2</sup>, Céline VILLENET<sup>2</sup>, Céline VUILLIER<sup>3</sup>, Zoulika KHERROUCHE<sup>1</sup>, Marie-José TRUONG<sup>1</sup>, Anne-Sophie VOISIN-CHIRET<sup>4</sup>, Clotilde DESCARPENTRIES<sup>5</sup>, Martin FIGEAC<sup>2</sup>, Laurent POULAIN<sup>3</sup>, Andréa PARADISI<sup>6</sup>, Stéphanie KERMORGANT<sup>7</sup> and David TULASNE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020-U1277, CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille; France

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41 - UAR 2014 - PLBS, Lille, France

<sup>3</sup> UNICAEN, Inserm, U1086 ANTICIPE «Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement du Cancer», Univ Normandie, Caen, France

<sup>4</sup> Univ. Caen Normandie, CERMN UR4258, Caen, France.

<sup>5</sup> Univ. Lille, Department of Molecular Oncology, CHU Lille, F-59000, Lille, France

<sup>6</sup> Apoptosis, Cancer and Development Laboratory -Equipe labellisée 'La Ligue', LabEx DEVweCAN, Institut PLAsCAN, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon INSERM U1052 U1052-CNRS UMR5286, Univ. Lyon, Univ. Claude Bernard Lyon1, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>7</sup> Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, John Vane Science Centre, London, UK

De nouvelles thérapies ciblées dirigées contre le récepteur à activité tyrosine kinase MET sont utilisées depuis peu chez les patients atteints d'un cancer du poumon présentant des mutations activatrices de ce récepteur. Bien que ces thérapies offrent un véritable espoir thérapeutique, leur efficacité est moins importante que celle d'autres thérapies ciblées. Une meilleure compréhension des mécanismes de tumorigénèse induits par MET est donc indispensable pour proposer des améliorations thérapeutiques.

Les mutations activatrices de MET dans le cancer du poumon sont originales puisqu'elles touchent des sites d'épissages de l'exon 14 conduisant à son exclusion en phase (METex14Del). Ce saut d'exon conduit à la perte d'un domaine régulateur et à l'activation du récepteur. Ce domaine est complexe puisqu'il comporte plusieurs sites de régulation, dont un site de liaison de CBL, impliqué dans la dégradation du récepteur, et un site de clivage par les caspases, impliqué dans la génération d'un fragment cytoplasmique (p40MET) capable d'amplifier l'apoptose. Par la génération de souris « knock-in » exprimant une forme du récepteur non clivable par les caspases, nous avons montré précédemment que son clivage par les caspases est impliqué dans la régulation de la balance survie/apoptose dans un organe épithélial comme le foie en perturbant les équilibres entre les protéines BCL-2. Nous avons donc émis l'hypothèse que la perte du site de clivage caspase de METex14Del puisse promouvoir la tumorigénèse en favorisant la survie cellulaire. Le projet structurant Death Angel a pour objectif de déterminer l'implication des capacités apoptotiques de MET dans le tumorigénèse et de tirer parti de ce mécanisme pour proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Par édition du génome, nous avons reconstitué dans deux lignées pulmonaires les mutations METex14Del retrouvées chez les patients. Le saut de l'exon 14 induit une activation plus importante de la signalisation, une augmentation de l'invasion et un programme transcriptionnel cohérent avec ces réponses, lorsque MET est activé par son ligand l'HGF. De plus, dans des souris humanisées pour l'HGF, ces lignées induisent la formation de tumeurs. Cependant, un traitement par une thérapie ciblée contre MET induit un ralentissement de la croissance tumorale, mais pas de régression, suggérant l'existence de mécanismes indépendants de l'activité kinase. De façon intéressante, METex14Del induit également une survie plus importante, lorsque les cellules sont placées sous un stress apoptotique, alors que la réexpression inducible du fragment p40MET restaure la sensibilité à l'apoptose, suggérant l'implication du clivage par les caspases. Nous avons donc ensuite muté par édition du génome le site caspase et le site de liaison de CBL, indépendamment et conjointement. La mutation du site caspase induit une résistance à l'apoptose, et sa mutation conjointe avec le site CBL induit une croissance tumorale équivalente à METex14Del.

Le projet Death Angel a permis de démontrer que les formes mutées de MET dans le cancer du poumon induisent la tumorigénèse à la fois par l'activation de voies signalisation, conduisant à l'invasion, et aussi par la perte de ses capacités apoptotiques. Ainsi, d'un point de vue fondamental, MET peut donc être considéré comme un oncogène et un suppresseur de tumeur. D'un point de vue thérapeutique, ce nouveau paradigme ouvre sur la possibilité de nouveaux traitements resensibilisant les cellules tumorales à l'apoptose, notamment en actionnant les équilibres entre membres de la famille BCL-2.



## 1) Optimizing CAR-NK Cell Generation for Cancer Immunotherapy

Tiziano INGEGNERE<sup>1</sup>, Benjamin SEGAIN<sup>1</sup>, Adeline COZZANI<sup>1</sup>, Caroline ERIKSSON<sup>2</sup>, Mattias CARLSTEN<sup>2,3</sup>, Suman MITRA<sup>1</sup>, Gaggero SILVIA<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Université de Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 CANTHER, Lille, France

<sup>2</sup> Division of Biomolecular and Cellular Medicine, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>3</sup> Department of Cell Therapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

<sup>4</sup> Institut pour la Recherche sur le Cancer de Lille (IRCL), Lille, France

Cellular immunotherapy has emerged as one of the most potent approaches to treating cancer patients. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor (CAR) T cells as well as the use of haploidentical natural killer (NK) cells can induce remission in patients with lymphoma and leukemia. Although the use of CAR T cells has been established, this approach is currently limited for wider use by the risk of severe adverse events, including cytokine release syndrome and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Moreover, the risk of triggering graft vs host reactions in settings of allogeneic T cell infusion limits the use to autologous CAR T cells if advanced CRISPR engineering is not applied. In contrast, NK cell-based cancer immunotherapy has emerged as a safe approach even in allogeneic settings. However, efficient transduction of primary blood NK cells and the long-term persistence of the transduced cells in the patients remain challenging.

Here we tested cytokine conditioned media (IL-2, IL-15, IL-21) for primary human NK cell expansion and their short-term culture without or with IL-12 prior to their transduction with VSVG envelope-based lentivirus carrying chimeric antigen receptors. We assessed their transduction efficiency, survival, and sustained expression by flow cytometry. Additionally, we validated the efficacy of the anti-BCMA CAR-NK cells to kill tumor cells including myeloma cells. We found short-term culture of NK cells with IL-12 significantly increased transduction efficiency and sustained expression of CAR over a period of 2-3 weeks of CAR-NK cells in cytokine conditioned media. In conclusion, we outline a new protocol for CAR-NK cell generation using VSVG-based envelope that enhances both transduction efficiency and persistence.

## 2) Création d'une cohorte d'organoïdes pour le carcinome rénal à cellules claires (étude ORGACRR - UroCCR n° 185) comme outil d'évaluation des biomarqueurs

R LEFRANC<sup>1,2</sup>, T WAECKEL<sup>1,2</sup>, M RIFFET<sup>1,3</sup>, R FLORENT<sup>4,5,6</sup>, G DESMARTIN<sup>4,5,6</sup>, L LECOUFLET<sup>4,5,6</sup>, J DIVOUX<sup>4,5,6</sup>, L POULAIN<sup>4,5,6</sup>, X TILLOU<sup>2</sup>, LB WEISWALD<sup>4,5,6</sup>, G LEVALLET<sup>1,3,†</sup>, C BAZILLE<sup>1,3,†</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Service d'Urologie et Transplantation, 14000 CAEN, France

<sup>3</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie, Service d'Anatomopathologie, 14000 CAEN, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, US PLATON, ORGAPRED, Caen, France.

<sup>5</sup> Université de Caen Normandie, INSERM U1086, BioTICLA, Caen, France.

<sup>6</sup> Centre François Baclesse, UNICANCER, Caen, France.

\* These authors contributed equally to this study.

† These authors jointly directed this study.

**Contexte :** Le carcinome rénal à cellules claires (CCRcc) est le sixième cancer le plus fréquent en France. Alors que les taux de survie sont élevés pour les stades précoces, ils diminuent considérablement pour les stades métastatiques, en raison de l'hétérogénéité des tumeurs et de la résistance aux traitements. Le développement de modèles précliniques fiables est essentiel pour améliorer les thérapies ciblées. Cette étude examine la faisabilité de l'établissement d'un modèle organoïde de ccRCC en utilisant la base de données de données clinico-biologique UroCCR (décision CNIL : DR-2016-485) pour explorer les tests de traitement, l'identification de biomarqueurs et la corrélation clinique.

**Méthodologie :** les organoïdes de CCRcc ont été dérivés d'échantillons de tumeurs rénales obtenus à partir de néphrectomies totales ou partielles au CHU de Caen (Approbation du CLERS - ID3430) entre novembre 2023 et mars 2024. Sept conditions de culture différentes ont été testées, incluant des variations de matrices extracellulaires (Matrigel, collagène I) et des milieux enrichis en facteurs de croissance.

**Résultats :** Parmi les 18 patients inclus, des cultures d'organoïdes ont été établies avec succès, avec une durée médiane de culture de 52 jours et une moyenne de 2 passages par culture. Sur sept conditions de culture testées, cinq ont été caractérisées, avec un taux de réussite de 42% (n=5/12). Les analyses histologiques ont confirmé que les organoïdes conservaient largement les caractéristiques morphologiques des tumeurs d'origine. Cependant, une variabilité dans l'expression de CA-IX et de CK7 a été observée, ce qui n'était pas le cas dans les tumeurs primaires.

**Importance de l'étude :** les organoïdes de ccRCC présentent un grand potentiel pour la médecine personnalisée, mais ils sont confrontés à des défis liés aux taux d'établissement, à la durée de la culture et à la représentation des tumeurs. L'amélioration de la pertinence clinique nécessitera l'intégration de cellules stromales et immunitaires, ainsi que le développement de méthodes à haut débit pour des applications cliniques plus larges.

**Mots clés :** cancer du rein, organoïdes, médecine de précision



### 1) Etude de l'association entre la composition du microbiote intestinal avant traitement néoadjuvant d'induction par FOLFIRINOX et la réponse à ce traitement suivi de chimioradiothérapie CAP50 dans les cancers du rectum localement avancés (NéoFloRect) (Axe 1) Projet 2022

Mehrdad JAFARI<sup>1</sup>, Marie VANSEYMORTIER<sup>2</sup>, Olivier BOULARD<sup>3</sup>, Anne-Laure GAGEZ<sup>2</sup>, David PASQUIER<sup>4</sup>, Mathias CHAMAILLARD<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Department of Oncological Surgery, Oscar Lambret Center, Lille, France

<sup>2</sup> Clinical Research and Innovation Department, Centre Oscar Lambret, Lille, France

<sup>3</sup> Laboratory of Cell Physiology, U1003, University of Lille, Lille, France

<sup>4</sup> Academic Department of Radiation Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France.

Etat de l'art : Avec 15 000 nouveaux cas par an en France, le cancer du rectum reste la huitième cause de décès par cancer avec un taux de survie à 5 ans tous stades confondus d'environ 55%. Même si une chimio-radiothérapie préopératoire a prouvé son efficacité dans la stérilisation de 27% des tumeurs localement avancées, il reste des tumeurs de mauvaise réponse pour lesquelles nous ne disposons pas de marqueurs prédictifs. Alors que des altérations de la composition du microbiote intestinal ont été observées après traitement par radiothérapie des tumeurs localement avancées, très peu de travaux se sont intéressés au lien entre l'abondance de ces bactéries sur l'efficacité potentielle de ce traitement néo-adjuvant.

Objectif : L'objectif principal de cette étude a consisté à tester l'association entre :

- la composition du microbiote intestinal évalué à partir d'un échantillon de selles avant le début du traitement néoadjuvant des patients (T0) d'une part, et
- la réponse histologique complète évaluée sur la pièce de résection chirurgicale chez les patients atteints de tumeurs rectales de stade II et III prouvées histologiquement traitées par chimiothérapie néo-adjuvante suivie ou non d'une radiochimiothérapie Cap50 avant la chirurgie.

Résultat : Au terme de 9 mois de recrutement, deux patientes remplissant les critères ont été sélectionnés pour l'étude. L'analyse histologique a montré une réponse complète pour la patiente n° 1 et une réponse quasi-complète (résidu tumoral de 6 mm) pour la patiente n° 2. Dans l'attente des résultats de séquençage de la composition du microbiote intestinale, l'analyse métabolomique a mis en évidence une augmentation du taux d'acétate et de butyrate suite au traitement des deux patientes par chimiothérapie d'induction. Au moment de la radiochimiothérapie préopératoire, cette augmentation de butyrate semble être revenue à la valeur avant tout traitement pour les deux patients alors que le taux d'acétate a diminué que pour la patiente en rémission complète. Alors que le taux de propionate diminue également pour cette patiente suite au traitement par chimiothérapie d'induction, il semble être stable entre les trois prélèvements de la seconde patiente qui présente une réponse quasi-complète.

Conclusion : Des travaux ultérieurs pourraient éventuellement permettre de personnaliser la prise en charge avec désescalade ou intensification thérapeutique en utilisant ces signatures bactériennes comme biomarqueurs potentiels de la mauvaise réponse de traitements du cancer du rectum.

**Mots clés : Cancers du rectum localement avancés, Chimiothérapie pré-opératoire, Microbiote.**



### 2) Développement d'outils expérimentaux pour l'étude de l'immunogénicité des cancers ovariens. (Axe 1)

Jordane DIVOUX<sup>1,2</sup>, Chloé PÉRICHAUD<sup>1</sup>, Caroline BOUARAB<sup>1</sup>, Romane FLORENT<sup>2</sup>, Lucie LECOUFLET<sup>2</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2</sup>, Benoît GOUDERGUES<sup>3</sup>, Florence GIFFARD<sup>4</sup>, Nicolas ELIE<sup>4</sup>, Marilyne GUILLAMIN<sup>5</sup>, Steven LOHARD<sup>1</sup>, Louis Bastien WEISWALD<sup>1,2</sup> & Laurent POULAIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM U1086 ANTICIPE, Centre de lutte contre le cancer François Baclesse, Caen, France.

<sup>2</sup> US PLATON, plateforme ORGAPRED, Université de Caen Normandie, Caen, France.

<sup>3</sup> US PLATON, Centre de ressources biologique BIOREVA, Université de Caen Normandie, Caen, France.

<sup>4</sup> US PLATON, plateforme VIRTUAL'HIS, Université de Caen Normandie, Caen, France.

<sup>5</sup> US PLATON, plateforme ISOCELL, Université de Caen Normandie, Caen, France

Les cancers de l'ovaire sont responsables de plus de 3500 décès par an en France et représentent la première cause de mortalité par cancer gynécologique. En effet, leur forte propension à développer des résistances aux thérapies actuelles et leur caractère récurrents en font des cancers de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans ne dépassant pas 40%. Le développement de nouveaux traitements pour ces cancers constitue donc un enjeu de santé majeur, enjeu auquel les immunothérapies pourraient répondre du fait de leur efficacité dans des cancers récurrents tels que les mélanomes ou les cancers du poumon. Néanmoins, malgré la présence de biomarqueurs favorables et de données pré-cliniques encourageantes, le bénéfice des immunothérapies à base d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICB) reste aujourd'hui très limité dans les cancers ovariens. Ces données paradoxales nous incitent à comprendre les raisons de cet échec et impliquent le développement de nouveaux outils d'étude. Dans cet optique, et grâce au financement Emergent accordé par le CNO, nous avons mis en place au laboratoire des dispositifs expérimentaux innovants permettant l'étude de l'immunogénicité des cancers ovariens. Des outils permettant de caractériser le microenvironnement tumoral (TME), par immunohistochimie, séquençage ARN et cytométrie en flux ont ainsi été développés et permettent de mieux appréhender la diversité des populations présentes au sein des tumeurs. Outre ces outils descriptifs, un test fonctionnel basé sur des cocultures de tumoroïdes et de lymphocytes T (LT) allogéniques a également été mis en place afin d'évaluer le comportement dynamique de ces deux populations en temps réel. De plus, un protocole de production de LT à partir de leucocytes intra tumoraux a pu être validé afin d'améliorer la relevance du modèle de tumoroïdes « enrichis » et de produire des coculture autologues. Ces outils ont ainsi été utilisés pour générer des données préliminaires qui ont permis le financement d'un projet de recherche plus global visant à mieux comprendre l'immunogénicité des cancers ovariens.

**Mots clés : Tumoroïdes, lymphocytes T, immunothérapie, cancer de l'ovaire**



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Alessandro FURLAN

### 3) Nouveaux modèles de tumeurs-sur-puce microfluidiques mimant le microenvironnement 4D des cancers pancréatiques (Axe 1 et 3)

Joanne BALSAMELLI<sup>1,2</sup>, Hugo CLAUX<sup>1,2</sup>, Salimata BACARI<sup>1,2</sup>, Anthony TREIZEBRE<sup>3</sup>, Samuel MEIGNAN<sup>1,2</sup>, Audrey VINCENT<sup>1</sup>, Alessandro FURLAN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Unité tumorigenèse et résistance aux traitements, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France

<sup>3</sup> Univ. Lille, UMR 8520, Institute of Electronic, Microelectronic and Nanotechnology (IEMN), 59652 Villeneuve d'Ascq, France

Les PDAC (Pancreatic ductal adenocarcinomas) sont fortement résistants aux traitements par radiothérapie, chimiothérapie, et thérapies ciblées, et présentent un pronostic très sombre. Les cellules tumorales s'y développent au sein d'un microenvironnement hypoxique, acide et dense favorisé par une réaction desmoplasique fibreuse. Les CAF (Cancer Associated Fibroblasts) jouent un rôle clé dans la formation de ce microenvironnement particulier.

Afin de mieux comprendre l'impact de ce dernier sur la réponse aux traitements, nous avons développé un nouveau modèle pré-clinique intégrant divers éléments de ce microenvironnement. A l'aide d'une géométrie de tumeur-sur-puce radiale, nous générons un appauvrissement en oxygène et nutriments au sein du dispositif, où des organoïdes dérivés de patients sont encerclés par des CAFs suspendus dans une matrice de collagène qu'ils remanient, mimant la réaction desmoplasique. De plus, pour mimer la pharmacocinétique des cycles de chimiothérapies, nous avons développé un circuit microfluidique permettant de traiter différentes tumeurs-sur-puce en parallèle et d'évaluer la réponse d'une puce à chaque cycle.

Dans un premier temps, les systèmes microfluidiques ont été optimisés afin de proposer un système robuste, au sein duquel pouvoir suivre au cours du temps le phénotype des cellules en réponse aux traitements. Nous avons ainsi pu observer une accélération de la résistance dans notre système de co-culture, par rapport à des organoïdes cultivés seuls, avec l'apparition précoce de zones polylobulées, un phénotype associé habituellement à l'amplification de cellules souches.

Les caractérisations moléculaires et cellulaires se poursuivent afin de corrélérer l'hypoxie avec l'expression de marqueurs pouvant refléter un statut résistant, et comprendre comment exploiter ce remaniement pour améliorer les stratégies thérapeutiques contre les PDAC.

**Mots clés : Tumeur sur puce, microenvironnement, CAF, hypoxie, microfluidique, thérapies**





ÉMERGENCE

## Projet émergent

Dimitra GKIKA

### 4) Le transport calcique mitochondrial : une nouvelle cible anti-métastatique de la plasticité endothéliale et de la persistance dans le cancer ? (Axe 1)

Evan COURMONT<sup>1,2</sup>, Mayar SOUSSI<sup>2</sup>, Alice HASSELSWEILLER<sup>2</sup>, Louay BETTAIEB<sup>1</sup>, Amani MACHMOUCHI<sup>1</sup>, Anna Rita CANTELMO<sup>1</sup>, Dimitra GKIKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011- EGID, F- 59000 Lille, France,

<sup>2</sup> Université de Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020- U1277- CANTHER- Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France.

La capacité des cellules cancéreuses à modifier leur phénotype facilite non seulement leur adaptation au sein de la tumeur primaire, mais renforce également leur potentiel à amorcer le processus complexe de la métastase. Les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie peuvent accroître cette plasticité, favorisant ainsi l'acquisition de caractéristiques de résistance et de persistance. Par ailleurs, l'angiogénèse constitue une caractéristique déterminante du cancer : les cellules endothéliales peuvent elles aussi perdre progressivement leurs marqueurs endothéliaux et acquérir des caractéristiques mésenchymateuses proches de celles des fibroblastes, un phénomène connu sous le nom de transition endothéliale-mésenchymateuse (EndMT).

La compréhension des mécanismes moléculaires sous-tendant cette plasticité cellulaire est donc cruciale non seulement pour appréhender l'hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle des cellules cancéreuses et endothéliales, mais aussi pour dégager de nouvelles stratégies visant à entraver ou à cibler la propagation métastatique. Les canaux ioniques ont récemment émergé comme des acteurs clés du processus de cancérisation, se révélant être des cibles thérapeutiques prometteuses. En conséquence, un profil d'expression canalaire a été établi dans des cellules endothéliales subissant l'EndMT, ainsi que dans des cellules de cancer du sein triple négatif (TNBC) après traitements de chimiothérapie et de radiothérapie.

À partir des signatures obtenues, deux régulateurs majeurs ont été mis en évidence : l'uniporteur de calcium mitochondrial (MCU) et TRPM2, un canal de la famille Transient Receptor Potential Melastatin. Plus précisément, l'inhibition du MCU empêche l'EndMT in vitro et in vivo, tandis que TRPM2 augmente la viabilité des cellules TNBC après chimiothérapie en renforçant l'activité mitochondriale. Ces résultats soulignent le rôle essentiel de MCU et de TRPM2 dans la régulation de la plasticité cellulaire des cellules endothéliales et cancéreuses, via le contrôle du calcium mitochondrial.

**Mots clés : Canaux calciques, endothélium, cancer du sein, persistance, transition endothéliale-mésenchymateuse, mitochondrie**



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Romain GUINAMARD

### 5) La répression du canal ionique TRPM4 protège les cellules interstitielles de valve aortique humaine contre les dommages radio-induits. (Axe 1 et 3)

Romain GUINAMARD<sup>1</sup>, Margaux AIZE<sup>1</sup>, Laura BRARD<sup>1</sup>, Corentin KEREVEL<sup>1</sup>, Maysan TOUHIAR<sup>1</sup>, Arthur BOILÈVE<sup>1</sup>, Benoit D ROUSSEL<sup>2</sup>, Alexandre LEBRUN<sup>1</sup>, Harlyne MPWEME-BANGANDO<sup>1</sup>, Vladimir SAPLACAN<sup>3</sup>, Alain MANRIQUE<sup>1</sup>, Christophe SIMARD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> UNICAEN, UR4650, Physiopathologie et Stratégies d'Imagerie du Remodelage cardiovasculaire (PSIR), GIP Cyceron, Caen, France

<sup>2</sup> Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders (PhIND), UNICAEN, INSERM, UMR-S U1237, Caen, France

<sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, CHU de Caen Normandie, Caen, France

Parmi les effets secondaires de la radiothérapie, un remodelage délétère de la valve aortique peut survenir des années après le traitement. Celui-ci mène au rétrécissement aortique (RA), altérant la capacité du cœur à assurer une circulation sanguine adéquate et nécessitant un remplacement valvulaire. Les acteurs moléculaires impliqués dans ce phénomène sont mal connus, empêchant la prévention de ce remodelage délétère. Dans une étude chez la souris, nous avons montré que le canal ionique TRPM4 participait au remodelage observé après irradiation ciblée de la valve aortique, mais le type cellulaire impliqué n'était pas connu. Dans le contexte du RA, on sait que les cellules interstitielles valvulaires (VIC) participent à l'épaississement et à la calcification des feuillets de la valve. Nous avons émis l'hypothèse que le canal TRPM4 pourrait participer à ce remodelage cellulaire, dans le contexte général du RA, mais aussi dans le cas spécifique du RA radio-induit.

Afin d'évaluer le rôle de TRPM4 dans le remodelage des VIC, nous avons isolé ces cellules à partir de valves aortiques humaines. Les cellules ont été cultivées en milieu pro-calcifiant en présence ou non de 9-phénanthrol (un inhibiteur pharmacologique de TRPM4) ou en présence d'ARN interférant (shRNA-TRPM4). Il est apparu une transition ostéogénique en cours de culture, qui était réduite par l'inhibition pharmacologique ou la répression génique de TRPM4. Ceci a été caractérisé en suivant l'expression de marqueurs ostéogéniques (BMP2, Runx2) ainsi que l'apparition de cristaux d'hydroxyapatite, signe d'une calcification. Nous avons ensuite évalué l'impact de l'irradiation sur les cellules et le rôle de TRPM4 dans le remodelage observé. Les cellules ont été irradiées ou non à une dose de 8 Gy. Dix jours après l'irradiation, nous avons observé une augmentation de la surface des cellules mais une diminution de leur densité. Ces effets ont été partiellement prévenus par le 9-phénanthrol ou le shRNA-TRPM4. L'irradiation n'a pas eu d'effet sur la viabilité cellulaire, mais a induit une augmentation de la proportion de cellules en phase G0 du cycle cellulaire, laquelle a été réduite par le 9-phénanthrol ou le shRNA-TRPM4. Cette sénescence a été confirmée par mesure de l'activité  $\beta$ -galactosidase, 10 jours après irradiation, à nouveau réduite par l'inhibition ou la répression de TRPM4. Enfin, l'irradiation a induit une augmentation des ARNm de TRPM4, BMP2, Runx2 et phosphatase alcaline, qui ont été réduits par l'inhibition ou la répression de TRPM4.

Ainsi le canal TRPM4 participe au remodelage des hVIC induit par l'irradiation en favorisant la sénescence et la transition ostéogénique. TRPM4 pourrait donc être évalué comme une cible thérapeutique pour diminuer les effets valvulaires de la radiothérapie. Notre projet se poursuit par l'étude des voies de signalisations intracellulaires impliquées ainsi que la participation éventuelle des cellules endothéliales valvulaires.

**Mots clés : Canaux ioniques, effets radio-induits, transition ostéogénique**



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Diala KANTAR

### 6) PIN1 : un nouveau régulateur du système d'ubiquitination cellulaire (Axe 1)

Diala KANTAR<sup>1</sup>, Kamel BACHIRI<sup>1</sup>, Claire CARON<sup>2</sup>, Estelle MN LAURENT<sup>1</sup>, Giulia BERTOLIN<sup>2</sup>, Etienne COYAUD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Biology, Inserm U1192, Protéomique Réponse Inflammatoire Spectrométrie de Masse-PRISM, CHU Lille, Université de Lille, Lille, France.

<sup>2</sup>Univ. Rennes, CNRS, IGDR (Institute of Genetics and Development of Rennes), UMR 6290, F-35000 Rennes, France

PIN1 is a peptidyl-prolyl cis/trans isomerase that critically regulates protein function and stability, playing a key role in cancer progression and therapy resistance. Our study explores its interaction with the SCF ubiquitin ligase complex (SCF/C) and its regulation through NEDDylation, a post-translational modification essential for SCF activation. Notably, our findings suggest that PIN1's impact extends beyond cancer, potentially playing a broader role in cellular homeostasis.

Using proximity-dependent assays and fluorescence-based techniques, we demonstrate that PIN1 interacts closely with the SCF/C, with evidence indicating that this interaction is mediated by NEDD8. Our data further suggest that PIN1 induces a conformational change in the SCF complex, which may influence its ubiquitination activity and downstream protein degradation.

This study is the first to establish a direct link between PIN1 and the NEDDylation pathway, uncovering a novel regulatory mechanism within the ubiquitin-proteasome system. These findings enhance our understanding of protein homeostasis from both physiological and pathological perspectives and may provide new avenues for therapeutic intervention.

**Mots clés : BioID,, interactomic, isomerization, UPS**



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Anaïs HOROCHOWSKA

### 7) Analyse de la plasticité cellulaire des DTP induite par la chimiothérapie dans le cancer du sein triple négatif. (Axe 1)

Anaïs HOROCHOWSKA<sup>1</sup>, Flavie WOESTELAND<sup>1</sup>, Emeline FONTAINE<sup>1</sup>, Xuefen LE BOURHIS<sup>1</sup>, François ANQUEZ<sup>2</sup>, Chann LAGADEC<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Univ Lille, CNRS, CHU Lille, Centre Oscar Lambret, UMR9020 – UMR1277 – Canther – Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, UMR 8523 - PhLAM - Physique des Lasers Atomes et Molécules, F-59000 Lille, France

Des études récentes ont mis en évidence l'existence de «cellules persistantes tolérantes aux médicaments» (Drug Tolerant Persisters, DTP), des cellules cancéreuses capables de survivre à des chimiothérapies et de reconstituer une tumeur sensible après une période de dormance tumorale. Bien que les premières descriptions des DTP aient déjà été faites, les processus de transition vers et depuis ce phénotype restent mal compris. Les objectifs de cette étude sont d'élucider les mécanismes transcriptionnels associés à ces transitions, d'identifier des marqueurs potentiels et des vulnérabilités exploitables, et ainsi d'améliorer le pronostic et les stratégies thérapeutiques chez les patientes atteintes de cancer du sein triple négatif (TNBC).

Nous avons établis deux modèles de DTP à partir de deux lignées cellulaires de TNBC (MDA-MB-231 et SUM159PT) traitées avec une chimiothérapie à forte dose (gemcitabine). Afin de caractériser l'hétérogénéité des temporalités d'intérêt (entrée, maintien et sortie du phénotype DTP), nous avons suivi la survie cellulaire du début du traitement jusqu'au retour à un phénotype de type contrôle (20 jours). À l'aide d'un système d'imagerie à champ ultra-large permettant un haut débit à l'échelle unicellulaire, nous suivons la prolifération, la dormance et la mort cellulaire. En parallèle, nous analysons l'évolution des profils transcriptomiques au cours du temps grâce à la technologie scRNA-seq. Nous combinons l'identification dynamique des clusters d'intérêt avec les analyses d'imagerie en timelapse afin de révéler les changements transcriptionnels qui initient la conversion des cellules en DTP, maintiennent ce phénotype, ainsi que ceux qui favorisent la sortie de ce phénotype avec la reprise de la croissance.

Avec nos modèles, alors que 7,5 % des cellules survivent après une semaine de traitement, seulement 0,3 % des cellules sont capables de reprendre leur croissance et de former des colonies. De plus, si l'on soumet les cellules à un second traitement après un mois de repos médicamenteux, elles restent sensibles à la chimiothérapie.

Grâce au scRNA-seq, les données sont en cours d'analyse pour identifier des marqueurs spécifiques. D'un côté, nous avons observé des changements radicaux dans les profils transcriptomiques de la population DTP, et de l'autre, nous avons constaté que la population issue des DTP, ayant repris la prolifération, au jour 20 présentait des profils transcriptomiques similaires à ceux de la population non traitée, comme prédit par le modèle DTP. Par ailleurs, les cellules soumises aux premier et second cycles de chimiothérapie présentent des profils transcriptomiques similaires. En accord avec la littérature, nous avons également observé qu'en réponse à la chimiothérapie, une sous-population cellulaire exprime transitoirement de manière plus importante une signature de diapause et de cellules souches. Ceci suggère que les gènes régulant ces deux processus pourraient être impliqués dans l'entrée du phénotype DTP.

Ces mécanismes seront validés par imagerie à l'aide de rapporteurs d'expression, complétée par un ciblage pharmacologique. Ce projet permettra de caractériser les mécanismes transcriptionnels sous-jacents aux changements phénotypiques associés à l'entrée et à la sortie du phénotype, afin d'identifier des vulnérabilités exploitables.

**Mots clés : DTP, tolérance à la chimiothérapie, dormance, scRNA-seq**



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Steven LOHARD

### 8) Effets pro-apoptotiques des agonistes de la protéine STING sur les cancers ovariens. (Axe 1)

Chloé PERICHAUD<sup>1</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2,3</sup>, Romane FLORENT<sup>3</sup>, Lucie LECOUFFLET<sup>2,3</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2,3</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,2,3,6,7</sup>, Florence GIFFARD<sup>1,2,4</sup>, Nicolas ELIE<sup>4</sup>, Jordane DIVOUX<sup>1,2,3,5</sup>, Matthieu ME-  
RYET-FIGUIÈRE<sup>1,2</sup>, Steven LOHARD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON « plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie », Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON « plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie », Plateforme Virtual'His, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON « plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie », Isocell, 14000 Caen, France

<sup>6</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON « plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie », Centre de Ressources Biologiques « OvaRessources », 14000 Caen, France

<sup>7</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Centre de Ressources Biologiques « OvaRessources », 14000 Caen, France

**Introduction :** Chaque année, plus de 150 000 décès sont associés au cancer des ovaires dans le monde. En dépit d'amélioration dans sa prise en charge thérapeutique, son pronostic reste sombre en raison de résistance aux agents anti-tumoraux utilisés rendant essentiel le développement de nouvelles thérapies. La moitié des tumeurs ovariennes présente des altérations de la recombinaison homologe, une voie de réparation des dommages à l'ADN, ces tumeurs sont de fait appelées tumeurs HRD (homologous recombination deficiency). Ainsi, ce phénotype HRD va entraîner une mauvaise réparation des cassures double brin avant l'entrée en mitose engendrant la formation de fragment de chromosome acentrique non pris en charge pendant l'anaphase. Ces fragments se retrouveront aléatoirement dans une des cellules filles et seront à l'origine de micronoyaux. Ces micronoyaux ont la particularité de présenter une enveloppe micronucléaire fragile se rompant spontanément rendant accessible l'ADN micronucléaire aux protéines présentes dans le compartiment cytosolique. Le matériel génétique est alors détecté par des senseurs de l'ADN cytosolique (ADNc) tel que cGAS. Via la protéine adaptatrice STING, la détection de l'ADNc induit l'activation des facteurs de transcription IRF-3 et NF- $\kappa$ B, à l'origine de la synthèse et de la sécrétion d'interférons de type I (IFN I), de cytokines et de chimiokines. Outre l'activation du système immunitaire, les voies de détection de l'ADNc ont un impact important sur les voies de mort cellulaire programmée et, en particulier, sur les protéines de la famille BCL-2 régulant le déclenchement de l'apoptose. Plusieurs mécanismes résultant en une augmentation de la charge pro-apoptotique ont été décrits tel que l'induction paracrine de la protéine pro-apoptotique NOXA par le sécrétome dépendent de STING. De ce fait, les voies de détection de l'ADNc contribuent à la réponse thérapeutique des agents antitumoraux dépendamment et indépendamment du système immunitaire. Par conséquent, conjointement à l'étude de leurs effets sur le système immunitaire, nous investiguons les effets pro-apoptotiques d'agonistes de la protéine STING sur les cancers ovariens pour évaluer leurs potentiels thérapeutiques.

**Méthodes :** Pour mener à bien ce projet, nous nous appuyons sur une cohorte de tumoroïdes établis à partir de tumeurs ovariennes de patientes (*Patient-Derived Tumor Organoid* ou *PDTO*), modèles tridimensionnels ayant des caractéristiques histologiques et moléculaires proches de la tumeur d'origine.

**Résultats :** Tous les modèles utilisés expriment la protéine STING, cette dernière étant par ailleurs activable par un agoniste (diABZI) comme le témoigne sa rapide dégradation dans les PDTO traités et l'expression de marqueur d'expression d'interféron (p-STAT1). De plus, nous avons constaté que l'activation de STING induit une forte expression de la protéine pro-apoptotique NOXA dans la moitié des PDTO traités. Cette dernière est accompagnée d'un clivage de la PARP par les CASPASEs, marquant ainsi le déclenchement d'une apoptose dans les cellules cancéreuses ovariennes traitées par un agoniste de STING, résultats confirmés par imagerie en temps réel. Quant à l'induction moindre de Noxa observée par ailleurs, si elle ne permet pas par elle-même de déclencher de mort cellulaire, elle sensibilise les cellules à l'apoptose.

**Conclusion :** Les données d'ores-et-déjà générées et celles à venir permettront une meilleure compréhension de la voie cGAS/STING dans les cancers ovariens et d'évaluer le potentiel thérapeutique d'agonistes de STING. Nous continuons actuellement la caractérisation et le traitement de nouvelles lignées de PDTO afin d'augmenter la taille des cohortes et de dégager des marqueurs prédictifs de réponse.

**Mots clés :** cancers de l'ovaire, voie de signalisation cGAS/STING, apoptose, tumoroïdes



ÉMERGENCE

## Projet émergent

Mouloud SOUIDI

### 9) Rôle du variant d'histone macroH2A dans l'agressivité de l'adénocarcinome pancréatique canalaire (Axe 1)

Laura PAVIOT<sup>1</sup>, Manon RIGAL<sup>1</sup>, Lucas DEGRAVE<sup>1</sup>, Nihad BOUKROUT<sup>1</sup>, Nicolas JONCKHEERE<sup>1</sup>, Isabelle VAN SEUNINGEN<sup>1</sup>, Audrey VINCENT<sup>1</sup>, Mouloud SOUIDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est un cancer à évolution rapide et très souvent mortel. Dans plus de 90 % des cas, il est diagnostiqué à un stade métastatique associé à une forte résistance intrinsèque ou acquise aux chimiothérapies conventionnelles. Le PDAC représente un enjeu de santé publique majeur qui nécessite la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à éradiquer les cellules tumorales résistantes et responsables de la rechute tumorale métastatique. La dissémination métastatique de cellules tumorales résistantes aux thérapies est sous la dépendance du mécanisme de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). La TEM est un processus complexe régulé notamment par des mécanismes épigénétiques tel que le remplacement des histones canoniques par des variants d'histone. Il a été montré que le variant d'histones macroH2A1.2 joue un rôle majeur dans la régulation épigénétique de la TEM.

MacroH2A est en général un facteur favorisant la différenciation et agit comme une barrière épigénétique à la dédifférenciation et à l'acquisition de caractéristiques souches par les cellules cancéreuses. Cependant les fonctions des protéines macroH2A sont strictement dépendantes du contexte cellulaire et du cancer considéré. En effet, les études fonctionnelles montrent que mH2A1.1 agit comme un « suppresseur de tumeurs » alors que mH2A1.2 peut diminuer, augmenter ou ne pas affecter le comportement tumorigène des cellules cancéreuses.

Actuellement, aucune donnée bibliographique n'est disponible concernant les variants macroH2A dans le cancer du pancréas. Notre hypothèse principale est qu'au cours de la TEM et la réponse à la chimiothérapie du PDAC, macroH2A formerait, au niveau moléculaire, différents complexes protéiques chargés de réguler de multiples gènes/famille de gènes impliqués dans l'agressivité (propriétés invasives et caractère de cellules souches) et l'acquisition de la chimiorésistance de l'adénocarcinome pancréatique au FOLFIRINOX.

Nos résultats suggèrent que macroH2A pourrait jouer un rôle clé dans l'induction de la TEM et/ou durant les étapes précoces de TEM hybride et dans la modulation de la réponse au FOLFIRINOX dans les cellules cancéreuses pancréatiques. De plus, la répression de l'expression de macroH2A influence les propriétés biologiques d'agressivité de nos modèles cellulaires.

L'objectif principal de ce projet est d'identifier les mécanismes moléculaires régulés par macroH2A au cours de la TEM et l'acquisition de la résistance à la chimiothérapie, induite par les drogues du protocole FOLFIRINOX dans le modèle du cancer du pancréas. Pour cela, il s'agit de : 1) identifier les complexes moléculaires associés à macroH2A au cours de la TEM et l'acquisition de la chimiorésistance 2) caractériser les mécanismes moléculaires de régulations impliquant ce variant d'histone au cours de la TEM et la chimiorésistance.

Les résultats de ce projet permettront une compréhension plus fine des mécanismes épigénétiques impliqués dans l'agressivité et la chimiorésistance du cancer du pancréas. Ce projet pourrait ouvrir des perspectives dans l'identification de nouvelles cibles potentielles dans le processus métastatique et la rechute tumorale.

**Mots clés : Épigénétique, variants d'histone, TEM, PDAC, FOLFIRINOX, MacroH2A, cellules souches cancéreuses**





## Session Jeunes chercheurs Communications orales

Tristan GIRGIN

### 1) Nouveau paradigme dans le ciblage thérapeutique des récepteurs à tyrosine kinase dans l'adénocarcinome pancréatique : Le développement de nouvelles approches combinées ciblant les domaines EGF de la mucine MUC.

Tristan GIRGIN<sup>1</sup>, Nicolas STOUP<sup>1</sup>, Elsa FAILLON<sup>1</sup>, Nicolas LEBÈGUE<sup>2</sup>, Isabelle VAN SEUNINGEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - LiNC - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

Le cancer du pancréas est un cancer de très mauvais pronostic. C'est la 6ème cause de cancer en France et la 4ème cause de mort par cancer avec un taux de survie à 5 ans de 11%. L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ADPC) est la forme la plus courante (90%) et la plus grave des cancers du pancréas. Son incidence avoisine la mort et continue d'augmenter. La chirurgie constitue actuellement le seul traitement curatif de l'ADPC, mais elle n'est envisageable que pour 10-15% des patients, souvent diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (85% des patients). Les protocoles actuels de chimiothérapie conventionnelle (gemcitabine, FOLFIRINOX) restent peu efficaces et les thérapies ciblées sont des échecs. Il est donc urgent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de ce cancer afin de pouvoir proposer à termes de nouveaux traitements (monothérapies ou pluri-thérapies). L'identification de nouvelles cibles moléculaires, et le décryptage des mécanismes moléculaires associés à l'ADPC, permettront donc le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour ralentir voire arrêter la progression tumorale et mieux traiter ce cancer dévastateur, qui ne cesse de progresser.

Dans cet objectif, nous travaillons au laboratoire sur l'oncomucine MUC4, une O-glycoprotéine transmembranaire multimodulaire. Surexprimée dans différents cancers épithéliaux, MUC4 est néo- puis sur-exprimée dans l'ADPC dès les stades pré-néoplasiques. Son expression est associée au mauvais pronostic des tumeurs, une augmentation de la prolifération cellulaire, à une évolution vers un stade métastatique, une résistance à l'apoptose et aux thérapies, ainsi qu'à une faible survie des patients. MUC4 présente donc plusieurs caractéristiques lui conférant un potentiel de cible thérapeutique.

Au laboratoire, nous avons montré que MUC4 interagit avec l'oncorécepteur ErbB2/HER2, membre de la famille de récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) de l'EGFR (ErbB1/HER1), via ses domaines EGF (Epidermal Growth Factor). Cette interaction a pour conséquence d'augmenter la prolifération, la migration et la tumorigénèse des cellules d'ADPC en suractivant différentes voies de signalisation oncogéniques (Stoup et al., 2021). Récemment, nous avons identifié un peptide inhibiteur de cette interaction, spécifique des domaines EGF de MUC4.

Ayant montré que la formation du complexe MUC4-ErbB2 induisait l'expression et l'activation d'autres récepteurs RTK (Met, Axl, EpCAM, IGF-1R, ErbB1, ErbB3) (Stoup et al., 2021), nous émettons aussi l'hypothèse que MUC4 puisse interagir avec ces récepteurs. Nous pensons que MUC4 a la capacité à stabiliser ces récepteurs à la membrane, voire les activer, de la même manière que pour ErbB2. MUC4 serait donc une véritable plateforme d'interactions oncogénique à la surface des cellules d'ADPC. Dans le but de confirmer cette hypothèse par le décryptage des mécanismes moléculaires mis en jeu, nous avons étudié ces interactions par co-immunoprécipitation, GST pull-down, Proximity Ligation Assay et thermophorèse à petite échelle. Nous montrons que MUC4 (i) interagit directement avec ErbB1, ErbB3, C-Met, Axl, IGF-1R et EpCAM via ses domaines EGF avec des affinités différentes selon le récepteur et (ii) les active. De manière intéressante, ces interactions se compensent entre elles pour maintenir la prolifération et la migration des cellules d'ADPC. De manière remarquable, nous montrons que le peptide inhibiteur ciblant MUC4 re-sensibilise les cellules d'ADPC aux anticorps ciblant ErbB2 (Trastuzumab + Pertuzumab), en restaurant l'accès des thérapies ciblées à ErbB2, ce qui diminue son activation et, in fine, la prolifération des cellules d'ADPC. Enfin, en plus de diminuer l'activation d'ErbB2, nos résultats montrent un effet du ciblage de MUC4 sur la

phosphorylation des autres RTK interagissant avec la mucine, ce qui confirme le rôle de MUC4 comme plateforme d'interactions oncogéniques. D'autre part, le peptide inhibiteur permet aussi de diminuer de manière significative l'IC50 d'inhibiteurs de tyrosines kinases ciblant C-Met, les ErbBs, et l'IGF-1R. L'ensemble de ces résultats originaux offre un nouveau regard sur le fonctionnement et l'implication de MUC4 et des RTK dans l'ADPC. MUC4 apparaît de ce fait comme une cible d'intérêt pour mieux traiter l'adénocarcinome pancréatique et proposer de nouvelles thérapies combinées afin de mieux traiter ce cancer et augmenter la survie des patients.

**Mots clés : Cancer du pancréas, Nouvelles thérapies, Combinaisons Thérapeutiques, Résistance**



### 2) Nouvelle approche thérapeutique pour sensibiliser les cancers de l'ovaire à l'inhibiteur de PARP olaparib : intérêt de l'inhibition des HDAC par le belinostat.

Sterenn GUILLEMOT<sup>1</sup>, Cécilia THOMINE<sup>1</sup>, Lucie THOREL<sup>1,2</sup>, Romane FLORENT<sup>3</sup>, Lucie LECOUFLET<sup>2,3</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2,3</sup>, Emilie BROTON<sup>4</sup>, Nicolas ELIE<sup>5</sup>, Poppy EVENDEN<sup>1</sup>, Léonie IBAZIZENE<sup>1</sup>, Adrien GERMOT<sup>1</sup>, Florence GIFFARD<sup>1,2,5</sup>, Benoît GOUDERGUES<sup>2,6,7</sup>, Mélanie BRIAND<sup>1,2</sup>, Enora DOLIVET<sup>1,2,8</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2,3</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,2,3</sup>, Marie VILLEDIEU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme ImpedanCELL, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme VirtualHis, 14000 Caen, France

<sup>6</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Collection «OvaRessources» du CRB BioREVA, 14000 Caen, France

<sup>7</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection «OvaRessources» du CRB BioREVA, 14000 Caen, France

<sup>8</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France

La prise en charge thérapeutique des cancers de l'ovaire, pathologie au sombre pronostic, a connu une avancée majeure avec l'introduction des inhibiteurs de PARP (PARPi), tels que l'olaparib, en tant que traitement de maintenance dès la première ligne de chimiothérapie. L'inhibition de PARP par les PARPi conduit à l'accumulation de cassures double brin de l'ADN, normalement réparées par la voie de la recombinaison homologue (RH). Dans les tumeurs présentant des défauts de cette voie de réparation, les cassures doubles brins engendrées par les PARPi ne peuvent au contraire pas être réparées, ce qui induit l'apoptose des cellules par un mécanisme de létalité synthétique. L'olaparib est ainsi indiqué chez les patientes dont les tumeurs présentent des altérations de la voie de la RH (statut HRD). Néanmoins, la moitié des tumeurs ovariennes présentent une RH fonctionnelle (statut HRP) et ne répondent donc pas à l'olaparib. Par conséquent, l'identification de stratégies de sensibilisation à l'olaparib constitue un enjeu crucial pour ces patientes.

Les inhibiteurs d'HDAC (HDACi) inhibent la désacétylation des histones, entraînant une modulation de l'expression génique. Ils ont été décrits comme capables de perturber, de façon indirecte, l'expression et/ou la fonctionnalité de certains acteurs de la voie de la RH, la rendant ainsi inefficace. L'objectif de ce travail était donc d'étudier l'intérêt du belinostat, un inhibiteur pan-HDAC actuellement en clinique, pour sensibiliser à l'olaparib les cancers de l'ovaire présentant un statut HRP.

Nous avons évalué l'efficacité de la combinaison pharmacologique belinostat-olaparib dans une cohorte d'une quinzaine de modèles de tumeurs, modèles précliniques représentatifs des tumeurs de patientes. Les modèles choisis ont été établis à partir de tumeurs ovariennes de différents sous-types histologiques et présentant une voie de la RH fonctionnelle. Le belinostat sensibilise efficacement à l'olaparib la moitié des modèles de tumeurs étudiés et cet effet sensibilisateur s'avère persister à long terme. De plus, nos résultats suggèrent que cet effet s'accompagne d'une induction de l'apoptose. L'analyse des dommages à l'ADN révèle également que la sensibilité à la combinaison belinostat-olaparib est associée à sa capacité à induire davantage de lésions que l'olaparib seul. Afin d'identifier une signature moléculaire prédictive de la réponse à cette combinaison, une analyse transcriptomique des gènes différentiellement exprimés à l'état basal entre les tumeurs sensibles et résistants a été réalisée. L'analyse bio-informatique des résultats nous a permis de sélectionner cinq facteurs de transcription qui pourraient constituer des marqueurs prédictifs de la réponse à la combinaison.

L'ensemble des résultats de cette étude positionne donc le belinostat comme un médicament intéressant pour sensibiliser les cancers ovariens ayant un statut HRP à l'olaparib, dans le cadre d'une prise en charge personnalisée des patientes.

**Mots clés : cancers de l'ovaire, inhibiteur de PARP, inhibiteur d'HDAC, stratégies de sensibilisation, tumeurs**



## Session Jeunes chercheurs

### Communications orales

Kekely KLOUYOVO

#### 3) Le long ARN non-codant H19 promeut la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire dans le cancer du sein par le biais de l'axe H19/miR-X/BST2.

Kekely KLOUYOVO, Evodie PEPPERSTRAETE, Joséphine LOUVIEAUX, Jim MARMUSE, Léa MABILLE, Xuefen LE BOURHIS

Université de Lille, CNRS, INSERM, CHU Lille, UMR9020-U1277-CANTHER-Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, ONCOLille Institute, 59000 Lille, France

Il est désormais bien établi que les longs ARN non codants (lncRNA) jouent un rôle essentiel dans la régulation des processus cellulaires, en particulier dans le cancer. Parmi eux, *H19* émerge comme un régulateur clé de la progression tumorale. En effet, notre équipe a mis en évidence sa surexpression dans 70 % des cancers du sein, soulignant son implication directe dans la tumorigenèse mammaire.

H19 est le premier lncRNA identifiés et est exprimé à partir du locus H19/IGF2, situé sur le chromosome 11 (p15.5) et s'étendant sur 140 kpb. Ce locus est soumis à une empreinte génomique : en effet, H19 est exclusivement exprimé à partir de l'allèle maternel, tandis que IGF2 est exprimé uniquement à partir de l'allèle paternel, révélant un contrôle épigénétique strict de leur régulation.

Notre équipe a démontré que la surexpression de H19 dans les cellules cancéreuses mammaires favorise des processus clés de la tumorigenèse, notamment la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire. Plus récemment, des analyses transcriptomiques menées sur des lignées surexprimant stablement H19 ont révélé une corrélation directe avec l'élévation de l'expression de BST2, un gène codant pour une protéine transmembranaire de type II, initialement décrite pour son rôle antiviral. Cependant, un nombre croissant d'études met en lumière son implication dans la progression tumorale, notamment dans le cancer gastrique, où BST2 contribue à la formation de métastases.

Ainsi en utilisant des modèles de surexpression (transfection stable) et d'inhibition (utilisation de siRNA) d'H19, nous avons montré que dans quatre lignées cancéreuses mammaires (MDA-MB-231, MCF-7, T47D et SUM159-PT), la surexpression ou l'inhibition d'H19 s'accompagne respectivement d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression de BST2, à la fois au niveau transcriptionnel (analyse par RT-qPCR) mais aussi au niveau protéique (Western Blot et cytométrie en flux).

Fait remarquable, nous avons également constaté que la modulation de BST2 influence directement l'expression de H19 : en effet, la surexpression de BST2 entraîne une augmentation de l'expression de H19, tandis que son inhibition la réduit. Cette observation met en évidence une régulation croisée entre ces deux acteurs moléculaires. De plus, nos expériences *in vitro* et *in vivo* ont révélé que la surexpression de BST2 reproduit les effets oncogéniques de H19, se traduisant par une stimulation de la prolifération, de la migration, de l'invasion cellulaire et de la croissance tumorale.

Enfin, nos analyses ont révélé que la régulation croisée entre H19 et BST2 repose sur une régulation post-transcriptionnelle impliquant un microARN capable de contrôler simultanément l'expression de ces deux acteurs moléculaires. Pour explorer cette hypothèse, nous avons utilisé des systèmes rapporteurs combinés à des mimic-miRNA et des anti-miRNA, permettant d'évaluer directement l'impact de ce microARN sur H19 et BST2. Nos résultats montrent que le microARN X se fixe de manière spécifique sur les séquences nucléotidiques de H19 et BST2, entraînant une régulation concertée de leur expression. Ce mécanisme de régulation post-transcriptionnelle suggère que H19 et BST2 partagent un réseau de contrôle commun, où l'activité du microARN X module finement leur niveau d'expression.

Ces découvertes mettent en lumière un nouvel axe de régulation moléculaire participant à la progression du cancer du sein et ouvrent des perspectives inédites pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblant cette interaction microARN-dépendante. Enfin, l'ensemble de ces résultats nous ont conduit à la rédaction d'un article scientifique en cours de soumission.

**Mots clés : cancer du sein, long ARN non codant, H19, BST2, miRNA, co-régulation**



## Session Jeunes chercheurs

### Communications orales

Geoffrey PAWLAK

#### 4) Lung.cregmap: Une application web pour explorer l'hétérogénéité du cancer du poumon au travers de son réseau de corégulation.

Geoffrey PAWLAK<sup>1</sup>, David TULASNE<sup>2</sup>, Mohamed ELATI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020 – UMR1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Disco team, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 – UMR1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Target team, F-59000 Lille, France

La recherche sur le cancer du poumon, portée par de nombreuses études de grande envergure menées dans divers laboratoires, a généré un volume considérable de données issues d'expérimentations *in vitro* et *in vivo*. L'harmonisation de ces jeux de données dans un format unifié et accessible est essentielle pour couvrir un large éventail de types tumoraux et constitue une étape cruciale vers une compréhension approfondie de l'hétérogénéité du cancer du poumon.

À partir des données transcriptomiques de 203 lignées cellulaires de cancer du poumon issues du projet DepMap, nous avons inféré un réseau de régulation génique (GRN) hautement spécifique au cancer du poumon en utilisant l'algorithme hLICORN et le package R CoRegNet. Ce réseau a ensuite été appliqué à une métacohorte de cancer du poumon regroupant 42 jeux de données et 5 487 patients, permettant l'identification de sept clusters distincts caractérisés selon leur survie mais aussi de façon histologique, clinique, moléculaire.

Nous proposons une classification de tumeurs pulmonaires en sept sous-groupes : Deux groupes sont enrichis en adénocarcinomes (Adk), nommés Adk good prog. et Adk bad prog car se différenciant par leur médiane de survie globale (96 mois, IC95% [76-112] vs 34 mois [28-46]). Le groupe Adk bad prog. présente des signatures stromale et proliférative plus élevées que le groupe Adk good prog., une fréquence de mutation supérieure des gènes *KRAS* (47% vs 27%), *KEAP1* (32% vs 14%), *STK11* (18% vs 8%), *SMARCA4* (15% vs 4%) et une quasi-absence de mutation *EGFR* (3% vs 27%). Le reste des Adk forme, avec les carcinome à cellules squameuses (Sq) deux groupes aux histologies mixtes, Mixed/Mes-like et Mixed/NE-like. Le premier se distingue de l'ensemble des sous-groupes par une forte signature stromale, notamment des fibroblastes associé au cancer (CAF) et une signature de la transition épithélium mésenchyme (EMT) supérieure à l'ensemble des sous-groupes ainsi qu'un fort infiltrat immunitaire participant à sa faible pureté tumorale. Le second, Mixed/NE-like, marqué par une prolifération importante, exprime les marqueurs neuroendocrine tels que *ASCL1*, *INSM1* et *NEUROD1*. Le reste des tumeurs Sq constituent un groupe homogène Sq, marqué par une proportion plus élevée de fumeurs (89.6%, IC95% [85.5-92.7]) ainsi qu'une mutation des gènes spécifiques aux tumeurs Sq tels que *CSMD3* (54%), *KMT2D* (31%) et *NFE2L2* (25%). Le sous-groupe neuroendocrine (NE) a le pronostic le plus sombre (32 mois, IC95% [27-39]), fortement prolifératif, exprime les marqueurs neuroendocrine précédemment cités et présente les mutations caractéristiques des tumeurs NE : *TP53* (96%) et *RB1* (50%). Pour finir le sous-groupe Carcinoid est constitué presque essentiellement de tumeurs carcinoïdes, en corrélation avec les données de la littérature, ce sous-groupe est de très bon pronostic (médiane de survie supérieure à 15 ans) et présente une signature proliférative quasi nulle. Notre approche permet d'identifier des potentiels master régulateurs pour chacun de ces groupes et de les valider *in-silico* avec des données de dépendances géniques via des expérimentations CRISPR-Cas9. On peut citer dans le sous-groupe Mixed/Mes-like que les régulateurs *WWTR1* (TAZ) et *ZEB1*, impliqués dans les processus de remodelage de la matrice extra-cellulaire et de l'EMT, sont importants et sont validés *in-silico*.

L'étude des réseaux de coregulation du cancer du poumon met en lumière son hétérogénéité et sa plasticité, fournissant ainsi un cadre unique pour l'identification de mécanismes moléculaires latents et contribuant à l'avancement de la biologie du cancer et de l'oncologie de précision.

**Mots clés : Biologie des systèmes; Cancer du poumon; réseau de corégulation**



## Session Jeunes chercheurs Communications orales

Carmen M.  
SANDOVAL PACHECO

### 5) The readthrough molecule 2,6-diaminopurine promotes an immune response targeting cancer cells.

Carmen M. SANDOVAL PACHECO, Catherine LEROY, Julie CARRARD, Fabrice LEJEUNE

U1277-CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies

**Background:** Immuno-oncology represents a promising therapeutic frontier, aiming to engage the body's immune system to identify and destroy cancer cells. This approach necessitates the presence of tumor-specific epitopes to ensure targeted immune activation. Cancer cells, characterized by high mutation rates, accumulate premature termination codons (PTCs) that activate nonsense-mediated mRNA decay (NMD), silencing the synthesis of truncated proteins. Activating translational readthrough of these PTCs can induce the expression of neoantigens exclusively in tumor cells, thereby stimulating an immune response. This study focuses on 2,6-diaminopurine (DAP), a molecule known to induce efficient translational readthrough, as a novel strategy to elicit an immune response against tumors.

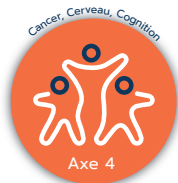
**Methods:** To evaluate the potential of DAP as an anticancer agent, multiple experimental approaches were employed. In vivo, murine models (immunocompetent and immunodeficient) were used to assess tumor growth and immune cell recruitment following DAP treatment. Whole-exome sequencing analyzed PTC accumulation and potential mutagenic effects of DAP. Flow cytometry was utilized to confirm the presentation of neo-antigenic peptides on the surface of tumor cells. Immunohistochemistry characterized the infiltration of immune cells into the tumor microenvironment and proteomics to assess DAP's impact on protein expression. Further, evaluations of blood composition and vascular integrity to determine the therapeutic viability of DAP were performed.

**Results:** DAP induced readthrough at PTC sites, leading to the production of neoantigens presented by MHC-I on cancer cells. This process activated an immune cascade, recruiting CD8+ T lymphocytes, natural killer (NK) cells, and macrophages to the tumor site. Cytokine profiling showed elevated levels of interferon-gamma, a key mediator of antitumor immunity, while levels of immunosuppressive interleukin-10 remained unchanged or decreased. Significantly delaying tumor growth in immunocompetent mice. This effect was absent in immunodeficient mice, confirming the immune-dependent nature of DAP's antitumor effects. Importantly, the proteomic analysis indicated that less than 1% of proteins were affected by DAP treatment, and none were associated with immune dysfunction. Long-term administration in mice did not alter blood composition, including immune cell populations, nor did it compromise vascular integrity.

**Conclusion:** DAP effectively exploits tumor-specific PTCs to generate neoantigens, activating a robust and targeted antitumor immune response. This strategy represents a novel therapeutic avenue in immuno-oncology, emphasizing the potential of translational readthrough-inducing molecules as anticancer agents.

**Mots clés :** Readthrough, immune response, 2,6-diaminopurine (DAP), Immuno-oncology





## Session Jeunes chercheurs

Thomas MENARD

### Communications orales

#### 6) Développement de nanoparticules pour améliorer les effets de la radiothérapie dans le traitement du glioblastome par radiosensibilisation et réoxygénation.

Thomas MÉNARD<sup>1</sup>, Abdallah AMEDLOUS<sup>2</sup>, Valérie RUAUX<sup>2</sup>, Marie LOZIER-DESMURS<sup>2</sup>, Svetlana MINTOVA<sup>2</sup>, Samuel VALABLE<sup>1</sup>, Clément ANFRAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France

<sup>2</sup> Université de Caen Normandie, ENSICAEN, CNRS, LCS, Laboratoire Catalyse et Spectrochimie, 14000 Caen, France

La radiothérapie (RT) dans le traitement du glioblastome (GBM) n'est pas suffisamment efficace. Cette radio-résistance est en grande partie due à l'hypoxie (les effets des radiations étant directement dépendants de la quantité en oxygène dans les sites irradiés) et à la résistance intrinsèque des cellules de GBM. Afin de contrer la radio-résistance, plusieurs stratégies de radiosensibilisation ont été envisagées, notamment par apport d'agents radiosensibilisants dans la tumeur comme des métaux de haut poids moléculaire tel que le gadolinium (Gd). Une deuxième approche consiste à réoxygéner la tumeur, par exemple en produisant in situ du dioxygène à partir de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (produit par les cellules tumorales) catalysée par un apport de manganèse (Mn). Afin d'optimiser ces stratégies dans le cadre du GBM, il pourrait être intéressant de combiner ces deux approches de radiosensibilisation et de réoxygénation.

Le but de cette étude est ainsi de développer une nanoparticule (NP) contenant du gadolinium et du manganèse afin d'additionner les effets de ces deux approches en une seule entité, afin de radiosensibiliser et réoxygéner la tumeur.

Pour cela nous avons utilisé des nano-zéolithes, une NP d'aluminosilicate poreuse. Pour ces travaux, la zéolithe (de type LTL) a été modifiée durant la synthèse par greffage in situ d'oxyde de manganèse à sa surface, afin d'obtenir des LTL-Mn. Une deuxième modification est appliquée à la zéolithe LTL par ajout de gadolinium par un échange de cations en post-synthèse pour produire des LTL-Gd. Enfin, une dernière version a été synthétisée, combinant la modification in situ et de post-synthèse pour obtenir la LTL-Mn-Gd. Les NPs ont été ensuite caractérisées par DRX, TEM/SEM-EDS, XPS, DLS, ICP et BET. La production d'oxygène par décomposition du peroxyde d'hydrogène a été mesurée à l'aide d'une sonde et l'effet radiosensibilisant des NPs a été évalué par irradiation d'ADN plasmidique et mesure de la clonogénicité de cellules de GBM, GL261, irradiées en présence des NPs modifiées.

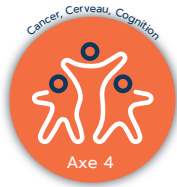
Nos résultats montrent que les NPs ont une structure cristalline, qui n'est pas affectée par les modifications apportées et une taille comprise entre 50 à 100 nm. Concernant la réoxygénation, la LTL-Mn a la capacité de décomposer le peroxyde d'hydrogène pour produire du dioxygène. L'incubation des NPs avec de l'ADN ou des cellules GL261 n'a pas révélé de toxicité majeure. L'irradiation de plasmides en présence de NPs augmente la quantité de formes linéaires plasmidiques, c'est-à-dire avec une cassure double brin irréversible. De plus, la fraction de survie des GL261 est diminuée de plus de 15 % après une irradiation de 2 Gy pour les cellules traitées aux LTL-Gd.

Ces travaux montrent qu'il est possible d'additionner sur la même particule les deux stratégies par des modifications qui leurs sont propres pour pouvoir créer une synergie entre elles. Cependant, de plus amples études *in vitro* en conditions hypoxiques sont nécessaires pour démontrer que la synergie proposée par la LTL-Mn-Gd fonctionne avant un passage sur des modèles *in vivo*.

Remerciements : French National Agency for Research 'Investissements d'Avenir' (n°ANR-10-EQPX1401) ; Commission Européenne (MSCA-IF NanoImmunoRT – 101105382). Ce projet a obtenu le soutien financier du CNRS à travers les programmes interdisciplinaires de la MITI. La présente étude a été soutenue financièrement par la Fondation française pour la Recherche Médicale (subvention n° FRM2024 ECO202406019136).

**Mots clés : glioblastome , radiothérapie , radiosensibilisation , hypoxie , réoxygénation , nanoparticule , zéolithe**





## Session Jeunes chercheurs Communications orales

Alexandra CARMON

### 7) Intérêt des organoïdes dans l'évaluation de l'impact des thérapies du médulloblastome SHH sur le développement cérébelleux.

Alexandra CARMON<sup>1,2</sup>, Yann ZERGUINE<sup>1,2</sup>, Lucie MARTIN<sup>1,2</sup>, Laurence DESRUES<sup>1,2,3</sup>, Martine DUBOIS<sup>1,2,3</sup>, Magalie LECOURTOIS<sup>1,2</sup>, Anne ROVELET<sup>1,2</sup>, Gaël NICOLAS<sup>1,2</sup>, Fabrice MORIN<sup>1,2</sup>, Pierrick GANDOLFO<sup>1,2</sup>, Olivier WURTZ<sup>1,2</sup>, Hélène CASTEL<sup>1,2,3</sup>, Pascal HILBER<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U1245, Cancer and Brain Genomics, Université Rouen Normandie, Rouen – France

<sup>2</sup> Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), 76000 Rouen - France

<sup>3</sup> Cancer and Cognition Platform, 14000, Caen – France

**Contexte et objectif :** Les médulloblastomes de type SHH (MB SHH) sont des tumeurs embryonnaires qui affectent le développement du cervelet. Même si les taux de survie sont élevés (75-88 %), les enfants atteints risquent de développer des troubles neurodéveloppementaux persistants à l'adolescence et à l'âge adulte. Les thérapies adjuvantes actuelles peuvent impacter durablement les fonctions cognitives, sociales et émotionnelles chez ces survivants. Les MB SHH proviennent de progéniteurs des cellules en grains (PCG) dans le cervelet en développement. Ce développement dépend de la voie de signalisation Sonic Hh, ligand sécrété par les cellules de Purkinje et qui régule la prolifération des PCG. Le gène PTCH1 figure parmi les gènes les plus fréquemment mutés dans les MB-SHH de l'enfant. Le récepteur PTCH de la voie Hh est un inhibiteur essentiel de la signalisation Hh en inhibant SMO, récepteur localisé au niveau du cil primaire de la cellule. Certaines thérapies, comme le vismodegib, ciblent SMO pour inhiber son action. Il est dès lors important de constituer des modèles d'étude précliniques fiables pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques induits par les traitements et leur impact sur le développement du cervelet.

L'objectif de cette étude est de tester des agents thérapeutiques - le Cisplatine et le vismodegib - sur les structures cérébelleuses en développement en utilisant un modèle d'étude in vitro 3D de cervelet.

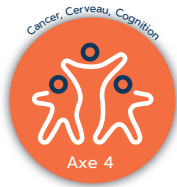
**Méthode et résultats :** Les organoïdes ont été obtenus à partir de cellules souches pluripotentes induites humaines. Les cellules sont ensemencées dans une plaque à faible adhésion pour former des corps embryoides. Au jour 2, le FGF2 est ajouté au milieu de culture. Après 21 jours d'induction, les organoïdes sont transférés dans du milieu de différenciation et leur croissance est surveillée visuellement jusqu'au jour 50. Afin d'évaluer l'impact de traitements à différents stades du développement cérébelleux, le Cisplatine (10  $\mu$ M, aux jours 28 ou 35) ou le Vismodegib (25  $\mu$ M, aux jours 21, 28 ou 35) ont été ajoutés au milieu de culture. L'expression des gènes représentatifs des cellules cérébelleuses et de la voie SHH : PTCH1, SMO, GLI-1, SUFU, GLI-2, GLI-3, CALB1, PAX6, CCDN1, CCDN2, WNT1, KIRELL-2 et MYCN a été mesurée par qPCR aux jours 28, 35 et 50. Les principaux marqueurs des cellules cérébelleuses et du cil primaire, porteur du récepteur SMO, ont été recherchés par immunohistochimie au jour 50.

L'analyse par qPCR révèle l'expression de l'ensemble des gènes d'intérêt aux jours 21, 28, 35 et 50 avec une augmentation significative des ARNm GLI2, GLI3, CCDN1, WNT1 et MYCN au cours du temps dans les organoïdes non traités. Le traitement au Vismodegib s'accompagne d'une augmentation de l'expression de GLI3, PAX6, WNT1 et MYCN mais pas de GLI2 ni de CCDN1. Ce traitement s'est révélé très efficace pour inhiber la voie SHH, avec une perte spécifique et totale de l'expression de GLI1, facteur de transcription final de cette voie, quel que soit le stade. En outre, le traitement au Cisplatine provoque une mortalité cellulaire et une perte totale d'expression de l'ensemble des gènes analysés. L'immunohistochimie a révélé la présence des marqueurs LHX1 (précurseurs des cellules en grains), PAX6 (cellules matures) et CALBINDINE (cellules de Purkinje matures), se localisant principalement en périphérie des organoïdes à partir du jour 35. L'exposition au Vismodegib s'accompagne d'une augmentation significative du nombre de cils primaires (Arl13b+) dans les organoïdes ainsi que l'émergence de cellules multi ciliées. L'ensemble des données révèle donc que le vismodegib induit des altérations dans les processus neurodéveloppementaux du cervelet.

Ces premiers résultats suggèrent que les organoïdes cérébelleux développés ici constituent un modèle prometteur pour l'étude des processus neurodéveloppementaux influencés par les thérapies actuelles et émergentes des médulloblastomes de type SHH.

Remerciements : Géfluc, Université de Rouen Normandie (BQRI), Cancéropôle Nord-Ouest, et Inserm.

**Mots clés : Organoïdes, cervelet, médulloblastome, thérapie ciblée, neurodéveloppement**



## Session Jeunes chercheurs Communications orales

Caroline SEIFFERT

### 8) Rôle du complexe ATG9A/Profiline-1 dans le trafic vésiculaire et les mécanismes invasifs des gliomes de haut grade.

Caroline SEIFFERT, Naji HABBEDDINE, Lucie MARTIN, Daniele CAMPISI, Pierrick GANDOLFO, Laurence DESRUES, Hélène CASTEL, Fabrice MORIN

U1245 - Cancer and Brain Genomics

Le glioblastome (GB) représente la tumeur solide la plus agressive et invasive du système nerveux central. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif, et la médiane de survie des patients est d'environ 15 mois. Ce pronostic sombre est en partie lié au caractère invasif des cellules tumorales gliales qui, sous l'effet de stimuli chimiotactiques, forment des protrusions spécifiques (lamellipodes) leur permettant d'infiltrer activement le parenchyme cérébral. Ceci leur permet d'échapper aux thérapies stéréotaxiques et de donner naissance à de nouveaux foyers tumoraux, à distance de la tumeur initiale.

Des travaux récents réalisés au sein de l'équipe ont permis de démontrer que l'ATG9A, protéine autophagique majeure, joue un rôle essentiel dans la migration chimiotactique des cellules de GB. L'équipe a démontré que les vésicules ATG9A-positives, émanant des endosomes précoces, sont orientées vers le front de migration sous l'effet d'un stimulus chimiotactique, afin d'y apporter les lipides et protéines d'adhésion nécessaires à l'expansion et la stabilisation du lamellipode. Ces données, associées à la littérature récente, suggèrent que l'ATG9A pourrait être un acteur clé du trafic vésiculaire, capable de contrôler ainsi les fonctions autophagique et migratoire des cellules de GB.

Dans le but de mieux caractériser les mécanismes moléculaires relayant la fonction pro-migratoire de l'ATG9A, un protocole de double hybride chez la levure nous a permis de révéler une interaction spécifique entre l'extrémité C-terminale de l'ATG9A et la Profiline-1, une protéine régulant la polymérisation de l'actine et déjà caractérisée pour son activité pro-migratoire, dans de nombreux cancers. Des analyses par microscopie confocale et Proximity Ligation Assay nous ont permis de vérifier la forte proximité de l'ATG9A et de la Profiline-1, au front de migration et à la surface des endosomes.

Le trafic antérograde de certaines protéines cargo des endosomes, vers le front migratoire, dépend étroitement d'une synthèse locale de F-actine, à la base de structures tubulo-vésiculaires rétromère-positives (Derivery et al., 2009, Dev. Cell, 17:712-723; Sharma et al., 2020, J. Cell Biol., 219:e201812098). À l'aide de la microscopie à super-résolution STED (Stimulated-Emission-Depletion Microscopy), de la microscopie confocale classique et de la vidéo-microscopie time-lapse, nous avons pu mettre en évidence une compartimentation dynamique de la protéine ATG9A au niveau de microdomaines F-actine positifs des endosomes précoces. Les expériences en microscopie confocale révèlent qu'une fraction de la protéine Profiline-1 est également associée à ces sous-domaines des endosomes précoces ; l'immuno-marquage de la Profiline-1 co-localise ou est juxtaposé à l'immuno-marquage de la protéine ATG9A.

Afin de tester le rôle de nos protéines d'intérêt dans la dynamique endosomale, nous avons déplété leurs pools protéiques au sein des cellules de GB par l'utilisation d'ARN interférents. La déplétion de l'ATG9A ou de la Profiline-1 conduit à la production d'endosomes précoces anormalement élargis, probablement liée à un défaut de fission, et affecte la formation locale de F-actine à leur surface.

Nous avons ensuite testé l'impact de l'ATG9A et de la Profiline-1 sur la fonction caractérisée du complexe Rétromère, i.e. le trafic antérograde, vers la membrane plasmique, de la métalloprotéase pro-migratoire MT1-MMP. Nous démontrons ainsi que les ARN interférents dirigés contre l'ATG9A ou la Profiline-1 conduisent à la séquestration de la MT1-MMP dans les endosomes précoces, réduisant de façon marquée sa localisation périphérique.

En accord avec un rôle critique de l'interaction ATG9A/Profiline-1 dans la biogenèse de vésicules pro-migratoires, une analyse en vidéo-microscopie time-lapse indique que la déplétion de la Profiline-1 active la dynamique du lamellipode et, du fait, réduit la capacité exploratoire ainsi que la vitesse des cellules de GB. Enfin, l'interrogation de données de patients (The Cancer Genome Atlas) a révélé une forte expression de la Profiline-1 dans tous les sous-types de GB par rapport au tissu sein, le score le plus élevé étant observé dans le sous-type mésoenchymateux, qui est particulièrement invasif.

Sur la base de l'ensemble de ces données, nous suggérons que le complexe ATG9A/Profiline-1, par la production actine-dépendante de vésicules pro-migratoires, constitue un maillon essentiel dans les mécanismes invasifs des gliomes de haut grade.

**Mots clés : Glioblastome, autophagie, ATG9A**



## Session Jeunes chercheurs

### Communications orales

Gniré KONE

#### 9) Résultats de l'effet de l'utilisation d'une unité mobile de mammographie sur la participation et les inégalités sociales d'accès au dépistage du cancer du sein en Normandie.

Gniré KONE

UMR 1086 ANTICIPE - Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers

**Introduction :** Alors que le cancer du sein reste à ce jour le cancer le plus meurtrier dans le monde, et particulièrement en France, la participation au dépistage sur le territoire ne fait que baisser depuis 2012. Le taux national de participation au dépistage organisé du cancer du sein est passé de 52,3% en 2012 à 46,5% en 2023 (Santé Public France), alors que le référentiel européen est fixé à 70%. Ceci s'explique notamment par l'existence d'inégalités sociales et territoriales dans la participation au dépistage du cancer du sein attestées par plusieurs études menées en France et dans le monde. Les unités mobiles de mammographie, pour leur démarche d'aller-vers, pourraient être des dispositifs pouvant répondre aux enjeux de réduction d'inégalités. Mais, aucun essai prospectif randomisé sur leur efficacité n'a été réalisé à ce jour en vue d'éclairer la décision publique. De Mars 2022 à Octobre 2023, un vaste projet de recherche interventionnelle en santé des populations, a été conduit dans 4 départements normands dans des zones éloignées des cabinets de radiologie. L'objectif de l'étude est d'évaluer le gain en participation apporté par l'utilisation du Mammobile chez les populations françaises les plus éloignées des cabinets de radiologie (CR), ainsi que son impact sur les inégalités sociales de participation au dépistage.

**Méthodologie :** A partir des données de l'essai prospectif randomisé en cluster conduit en Normandie, 87449 femmes âgées de 50 à 74 ans ont été incluses dans l'analyse. Ces femmes éligibles au dépistage organisé du cancer du sein et résidant dans les zones randomisées pour l'étude (zones à plus de 15 minutes des CR), sont réparties comme suit : 49067 femmes dans les 178 zones du bras Témoin et 38382 femmes dans les 142 zones du bras Intervention. L'intervention consistait à proposer un rendez-vous à l'unité mobile, en complément de celui du dépistage usuel, aux femmes du bras Intervention et elles conservaient le choix du lieu de dépistage. La venue du Mammobile dans les zones ciblées était soutenue par des outils de communication et d'informations et la tenue d'actions de prévention pour sensibiliser les femmes. Les taux de participation ont été calculés par zone, niveau de défavorisation sociale et âge, puis comparés entre les deux bras et selon les quintiles de défavorisation dans chaque bras.

**Résultats :** Nos résultats montrent que l'intervention du Mammobile augmente significativement le taux de participation au dépistage dans les zones ciblées. L'augmentation est de 8% pour l'ensemble des zones Intervention et varie entre 8% et 13% selon les départements. L'intervention a eu un impact significatif sur les inégalités sociales, qui semblent plus réduites dans ces zones, le gradient social de participation au dépistage entre les quintiles de défavorisation est plus atténué.

**Conclusion :** A la suite de ces résultats sur l'augmentation de la participation brute au dépistage, nous conduirons une modélisation multivariée de la participation individuelle. Cette analyse nous permettra de prendre en compte les possibles facteurs de confusion et de mettre en évidence d'éventuelles interactions avec des éléments contextuels pour mieux évaluer l'efficacité du Mammobile. Une analyse médico-économique sera également réalisée pour estimer le coût de la réduction des inégalités sociales due à l'utilisation du Mammobile pour le dépistage du cancer du sein.

**Mots clés :** Cancer du sein, dépistage, participation, inégalités sociales, unité mobile de mammographie



## Session Jeunes chercheurs

### Communications orales

Ambre ITTOUCHÈNE

#### 10) Comprendre les défis et les opportunités de l'implémentation des innovations numériques de soins de support en oncologie : perspectives des patients, des proches et des professionnels de santé.

Ambre ITTOUCHÈNE, Valentyn FOURNIER, Lisa LAROUSSI-LIBEAULT, Pauline JUSTIN, Christelle DUPREZ, Pascal ANTOINE, Delphine GRYNBERG, Kristopher LAMORE

Université de Lille

##### Contexte :

Pour surmonter les défis liés à l'implémentation des interventions numériques en oncologie, le développement des innovations numériques doit être fondé sur une approche partenariale, visant à mieux répondre aux besoins spécifiques des usagers. Dans cette perspective, nous avons réalisé trois études qualitatives afin d'identifier les besoins, les leviers facilitants et les obstacles rencontrés par les patients, les proches et les professionnels de santé lors de la création d'une solution numérique de soins de support.

##### Méthode :

Des entretiens semi-structurés ont été conduits avec des patients (n = 36), des proches (n = 20) et des professionnels de santé (n = 43). Les données ont été traitées à travers une analyse thématique.

##### Résultats :

Les résultats montrent que toutes les parties prenantes sont conscientes des défis actuels dans l'accompagnement des patients et des proches en oncologie (e.g., obstacles géographiques, manque de professionnels de santé, surcharge d'informations). Un outil numérique pourrait représenter une solution adaptée s'il est : complémentaire aux soins en face-à-face, centré sur l'humain, psychosocial, personnalisé et bien intégré. Toutefois, les résultats mettent en évidence la nécessité d'une réflexion préalable à l'implémentation, fondée sur une collaboration étroite entre les parties prenantes, une accessibilité adéquate de l'outil et une formation appropriée lors de son développement et de son déploiement.

##### Discussion :

La mise en œuvre efficace des interventions en santé nécessite une approche intégrée prenant en compte plusieurs niveaux, y compris des facteurs individuels (i.e., caractéristiques personnelles des intervenants), ainsi que des éléments relationnels et macro-sociaux, tels que la collaboration entre les professionnels de santé et les contraintes organisationnelles existantes au sein des établissements de santé. L'adoption d'une perspective écologique est cruciale pour une compréhension approfondie des impacts des interventions numériques en cours de développement.

**Mots clés : Cancer, Solutions numériques, Soins de support, Patients, Proches, Professionnels de santé, Etudes qualitatives**

SESSION

JEUNES CHERCHEURS

Concours des  
3 meilleurs Posters

2 étapes

Fin avril 2025 :

Sélection de 10 posters parmi l'ensemble des posters reçus au format pdf.

Seuls les 10 auteurs sélectionnés sont éligibles au concours.

Lors des journées scientifiques :

- Communications orales flash de 3 minutes par les auteurs des 10 posters sélectionnés.
- Présentation des posters sélectionnés aux membres du jury pendant les sessions posters.

Prix du Public  
pour le meilleur poster

Tous les posters sont éligibles au concours



### Poster

#### 2) Développement d'un modèle microfluidique de l'adénocarcinome pancréatique intégrant la composante mécanique du microenvironnement tumoral.

Orégane BAJEUX<sup>1</sup>, Robin HOUSSIER<sup>1,2</sup>, Félix ROYER<sup>1</sup>, Thomas MEYNARD<sup>1</sup>, Sonia PAGET<sup>1</sup>, Isabelle VAN SEUNINGEN<sup>1</sup>, Mathieu GAUTIER<sup>3</sup>, Vincent SENEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CANTHER - Univ. Lille, CNRS UMR9020, Inserm U1277, CHU Lille - Lille, FRANCE

<sup>2</sup> CILL - Univ. Lille, CNRS UMR9017, Inserm U1019, Institut Pasteur de Lille - Lille, FRANCE

<sup>3</sup> UR-UPJV 4667, UFR des Sciences, Université de Picardie Jules Verne, F-80039 Amiens, France.

L'adénocarcinome pancréatique canalaire (ADPC) est la forme la plus courante (90%) mais aussi la plus grave des cancers du pancréas. Le pronostic de ce cancer reste très sombre (11% de survie à 5ans), tandis que son incidence ne cesse d'augmenter (+374% entre 1990 et 2023)[1]. Ceci s'explique par l'absence de symptômes spécifiques et de biomarqueurs prédictifs précoces entraînant un diagnostic tardif de la maladie. De plus, les thérapies visant à traiter ce cancer restent inefficaces. Il est donc urgent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de ce cancer afin de pouvoir proposer, à terme, de nouveaux traitements plus ciblés pour le patient. Dans ce sens, l'établissement de modèles avancés pour étudier les cancers et leurs interactions avec le microenvironnement est devenu un prérequis à la compréhension précise des mécanismes responsables de la résistance des tumeurs aux thérapies. Or, il n'existe à ce jour aucun modèle complexe d'ADPC récapitulant l'intégralité des paramètres biologiques et physiques de la tumeur dans son microenvironnement. En effet, le plus souvent, les modèles d'ADPC éludent l'impact des stimuli mécaniques, inhérent à la densité stromale importante rencontrée dans ce cancer.[2] Ces sollicitations mécaniques sont d'autant plus importantes qu'elles participent à la progression tumorale et la chimiorésistance.[3]

Ainsi, ce travail vise à développer un modèle 3D de tumeur sur puce incorporant l'ensemble des sollicitations physiques du microenvironnement en résumant la réalité mécanique de l'ADPC in vivo.

Dans un premier temps, nous avons élaboré une méthodologie de fabrication permettant de produire rapidement des systèmes microfluidiques personnalisables. Ces micro-systèmes sont composés d'une chambre de culture divisée en 2 composants : une base en PDMS liée à un substrat en verre et un capuchon en résine photopolymérisable biocompatible, imprimé en 3D, conçu pour appliquer des forces de compression au sein de la chambre (générées par la modulation de la profondeur du capot). Cette méthodologie a été optimisée en comparant deux technologies d'impression 3D distinctes ainsi que divers photopolymères en termes de précision dimensionnelle, de cytotoxicité et d'autofluorescence.

Une analyse numérique par modélisation par éléments finis a ensuite été réalisée afin d'estimer les différents stimuli mécaniques générés dans le système, à l'échelle du dispositif complet et à l'échelle d'un tumoroïde ou d'une cellule. Ce modèle numérique complexe a été également utilisé pour optimiser la géométrie de la puce, de manière à reproduire de façon physiologique les forces biophysiques rencontrées dans le ADPC. De même, des simulations numériques du transport et de la consommation des nutriments au sein du système ont été effectuées, permettant d'affiner les conditions expérimentales pour mieux refléter l'environnement in vivo. Enfin, diverses matrices extracellulaires ont été évaluées afin de déterminer leur pertinence expérimentale pour l'application de contraintes solides dans des modèles 3D de ADPC.

Ainsi, le développement d'un modèle complexe de tumeur sur puce reproduisant la complexité mécanique du microenvironnement tumoral du ADPC permettra d'approfondir notre compréhension de l'impact des contraintes solides sur la progression tumorale pancréatiques et la chimiorésistance.

[1] Halbrook et al. (2023). Cell. 186(8), 1729-1754. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.014.

[2] Di et al. (2023). Signal transduction and targeted therapy, 8(1),282. doi: 10.1038/s41392-023-01501-9.

[3] Kalli et al. Trends in Cancer, 9(11), 937-954. doi: 10.1016/j.trecan.2023.07.006.

**Mots clés : Dispositif microfluidique, Modèle numérique, Cancer du pancréas, Contraintes mécaniques, Biomatériaux**





### Poster

#### 3) Etude du rôle de la O-GlcNAc Transférase dans la formation des plateformes moléculaires associées à la membrane plasmique : Un nouveau mécanisme de régulation de la migration des cellules cancéreuses dépendant de l'apport en glucose ?

Thomas BECUWE<sup>1</sup>, Awatef BEN AHMED<sup>1</sup>, Etienne COYAUD<sup>2</sup>, Caroline CIENIEWSKI-BERNARD<sup>1</sup>, Céline SCHULZ<sup>1</sup>, Stéphan HARDIVILLÉ<sup>1</sup>, Tony LEFEBVRE<sup>1</sup>, Anne-Sophie VERCOUTTER-EDOUART<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle, UMR CNRS 8576, GIS OncoLille, Université de Lille, France

<sup>2</sup> PRISM, INSERM U1192, Université de Lille, France

Le diabète de type 2 et l'obésité sont des facteurs de risque avérés du cancer colorectal (CCR) qui est la deuxième cause de décès liés aux cancers en France et en Europe. Notre étude vise à explorer les mécanismes moléculaires reliant un déséquilibre nutritionnel à la progression du CCR, en se concentrant sur une modification post-traductionnelle (MPT) dépendante du glucose : la O-GlcNAcylation. Cette modification est réversible grâce à l'activité de la O-GlcNAc Transférase (OGT) et de la O-GlcNAcase (OGA). L'OGT est considérée comme un senseur nutritionnel car son activité dépend du flux de la voie de biosynthèse des hexosamines, elle-même influencée par le métabolisme du glucose et des acides gras, faisant de l'OGT un des liens moléculaires entre nutrition et réponses cellulaires. Sa surexpression est corrélée à un mauvais pronostic du CRC, avec une survie plus courte des patients. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'hyper-O-GlcNAcylation favorise la croissance, la migration et l'agressivité des cellules cancéreuses, en modifiant la stabilité ou l'activité de protéines cibles de l'OGT. En outre, chez les patients diabétiques atteints de CRC, des niveaux élevés de cette MPT sont associés à des métastases distantes, soulignant un lien possible entre l'hyper-O-GlcNAcylation et le caractère invasif des cellules cancéreuses chez ces patients.

Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires reliant l'OGT à la progression tumorale dans un contexte dépendant de la nutrition, nous avons récemment caractérisé l'interactome proximal de l'OGT dépendant de son activité catalytique et de l'apport en glucose (Glc). Plusieurs protéines impliquées dans la dynamique des adhérences focales (FA) et des microtubules (MTs) ont été identifiées dans ce screen, dont CLASP2 (Cytoplasmic Linker-associated protein 2) qui est recrutée au sein de complexes multiprotéiques appelés PMAP (Plasma Membrane-Associated Platform). Les PMAP sont des assemblages dynamiques qui se forment au niveau du cortex cellulaire et sont reliés au cytosquelette. Elles régulent la formation et l'instabilité des FAs, éléments clés de la migration cellulaire. Bien qu'identifiée comme étant O-GlcNAcylée, le rôle fonctionnel de cette MPT sur le recrutement et l'activité de CLASP2 est encore inconnu. Nous avons donc entrepris la caractérisation de sa O-GlcNAcylation en fonction de l'apport en glucose dans des cellules cancéreuses ou non. Nous déterminons également l'impact de l'inhibition de l'OGT ou de l'OGA sur le recrutement de CLASP2 au niveau des MTs corticaux, sur les interactions avec ses partenaires au sein des PMAP, ainsi que sur l'activation des FAs. Notre étude vise à établir un nouveau lien moléculaire entre la nutriend-sensing OGT et le potentiel invasif des cellules cancéreuses via la régulation de la formation des PMAP.

**Mots clés : Cancer, Modification Post-traductionnelle, O-GlcNAcylation, Adhérences focales, CLASP2, Microtubules, PMAPs.**



#### 4) Dissection des fonctions de la kinase Hippo NDR2 : de son rôle physiologique à son implication dans la carcinogenèse.

Tiphaine BIOJOUT<sup>1</sup>, Emmanuel BERGOT<sup>1,2</sup>, Laurent CHATRE<sup>1</sup>, Benoît BERNAY<sup>3</sup>, Guénaëlle LEVALLET<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Normandie Caen university, CNRS, Normandy Univ, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France.

<sup>2</sup> Department of Pulmonology and Thoracic Oncology, University Hospital of Caen, F-14000 Caen, France.

<sup>3</sup> Plateforme Proteogen, US EMERODE, Université de Caen Normandie, Caen, 14000, France.

<sup>4</sup> Department of Pathology, Caen University Hospital, F-14000 Caen, France.

<sup>5</sup> Structure Fédérative D'oncogénétique cyto-MOLéculaire du CHU de Caen (SF-MOCAE), CHU de Caen, Caen, F-14000, France.

#### Introduction :

La kinase Hippo, NDR2, contribue à l'histoire naturelle de plusieurs cancers humains, notamment du cancer du poumon. Si NDR2 est considérée comme un oncogène, sa proche cousine, NDR1, avec qui elle partage 87% d'homologie (Devroe et al, 2004), est au contraire un suppresseur de tumeur (Levallet et al, 2023). En effet, NDR2 régule de multiples fonctions cellulaires : la prolifération, l'apoptose, la migration, l'invasion, le trafic vésiculaire, l'autophagie, la ciliogenèse et la réponse immunitaire (Hergovich et al, 2016; Ye et al, 2020 ; Roşianu et al, 2022; Jonischkies et al, 2024). Identifier de façon exhaustive les partenaires et/ou substrats de NDR2 permettrait une meilleure compréhension du rôle de NDR2 dans la carcinogenèse et faire émerger de nouveaux biomarqueurs somatiques ou cibles thérapeutiques.

#### Matériels & Methodes :

Afin de mieux comprendre les rôles respectifs de NDR1 et NDR2, une étude protéomique de l'interactome de NDR1 et de NDR2 a été faite à partir de cellules épithéliales bronchiques humaines (HBEC-3), d'adénocarcinome pulmonaire (H2030) et de cellules dérivées de métastases cérébrales (H2030-BrM3). Une co-immunoprécipitation utilisant des IgG, des IgG couplée à NDR1 ou à NDR2 a été réalisée sur les trois extraits cellulaires (n=3). Une analyse quantitative par LC-MS a été faite suivie d'une analyse d'enrichissement avec l'application STRING et le clustering MCL (paramètre d'inflation=3), différents clusters, basés sur le processus biologique (Gene Ontology), les données de réactomes et des voies moléculaires de l'encyclopédie de Kyoto des gènes et des génomes (KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/>) ont été identifiés.

#### Résultats :

L'approche protéomique a mis en évidence des réseaux d'enrichissement fonctionnel différents pour les kinases NDR1 et NDR2. Ces réseaux diffèrent aussi d'une lignée cellulaire à l'autre, lignées illustrant différentes étapes de l'histoire du cancer, avant ou après la transformation oncogénique. Parmi les partenaires de NDR2, un certain nombre participent à des processus biologiques clés de l'oncogenèse, notamment dans la régulation du métabolisme glucidique, la migration, le trafic vésiculaire et l'autophagie.

#### Conclusion :

Nous apportons des éléments de réponses permettant de comprendre les différences entre NDR1 et NDR2 et leurs rôles opposés dans l'initiation et la progression tumorale. NDR2 et ses partenaires offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour prévenir l'initiation, la propagation du cancer bronchique et améliorer le pronostic vital des patients atteints de cancers surexprimant NDR2.

**Mots clés : Cancer, CBNPC, NDR2, Interactome, Biomarqueurs**



### Poster

#### 5) La kinase NDR2 favorise la migration des cellules de Cancer bronchique non à petites cellules privées de sérum en initiant l'autophagie.

Tiphaine BIOJOUT <sup>1</sup>, Emmanuel BERGOT <sup>1,2</sup>, Nicolas ELIE <sup>3</sup>, Jérôme LEVALLET <sup>1</sup>, Guénaëlle LEVALLET <sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Normandie Caen university, CNRS, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France

<sup>2</sup> Department of Pulmonology and Thoracic Oncology, University Hospital of Caen, F-14000 Caen, France.

<sup>3</sup> Normandie Univ, UNICAEN, Federative Structure 4207 «Normandie Oncologie», Service Unit PLATON, VirtualHis platform, Caen, France ; Normandie Univ, UNICAEN, Service Unit EMERODE, Centre de Microscopie Appliquée à la Biologie, CMABio<sup>3</sup>, Caen, France.

<sup>4</sup> Department of Pathology, Caen University Hospital, F-14000 Caen, France.

#### Introduction :

Bien que la kinase Hippo, NDR2, favorise l'initiation et la progression tumorale des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (Keller et al, 2019, Levallet et al, 2023) et qu'elle est décrite comme impliquée dans les processus autophagiques dans le cancer du sein (Yang et al, 2022), aucun lien n'a été décrit entre cette kinase et l'autophagie des CBNPC. Ici nous révélons le rôle de NDR2 dans la régulation de l'autophagie dans les cellules de CBNPC et les conséquences sur la progression tumorale.

#### Matériels et Méthodes :

Les cellules tumorales épithéliales bronchiques humaines (HBEC) H2030 et H2030-BrM3 ont été déplétées ou non pour NDR2 par siARN ou shARN puis cultivées dans milieu contenant du sérum (10%) ou non. L'activité autophagique a été évaluée par un marquage des autophagosomes et l'expression des marqueurs LC3 (impliqué dans la formation et la maturation du phagophore) et p62 (permet l'attachement des cargos à dégrader dans les autophagosomes). Des tests de blessures ont été réalisés ainsi qu'un marquage au Ki67 pour étudier la prolifération.

#### Résultats :

La privation de sérum augmente l'expression de NDR2 mais pas des autres kinases NDR dans les HBEC, suggérant un rôle spécifique à NDR2. Une diminution du nombre d'autophagosomes et de LC3 (ARNm et protéines) est constatée lors de la déplétion pour NDR2 en condition de privation ou non. De plus, la condition siNDR2 induit une perturbation dans la localisation d'ATG9A (fournisseur de membranes pour l'initiation des autophagosomes) par rapport au contrôle. En outre, la déplétion de NDR2 entraîne une accumulation de p62, de lysosomes et d'agrégats suggérant un blocage de l'autophagie. Ces défauts d'autophagie sont corrélés à une diminution de la prolifération et de la capacité de migration en privation notamment par une perturbation structurelle et fonctionnelle de l'appareil de Golgi.

#### Conclusion :

Ces résultats confirment l'importance de NDR2 dans les processus migratoires des HBEC mais démontre pour la première fois à notre connaissance que NDR2 exerce ce rôle par son contrôle sur la structure et la disposition de l'appareil de Golgi et le processus autophagique. L'activité de NDR2 dans l'autophagie au sein des cellules de CBNPC lui est propre et n'est pas suppléée par NDR1. NDR2 soutient la biogenèse des autophagosomes par la régulation de LC3 et ATG9A, favorisant ainsi la prolifération et la migration des cellules de CBNPC. Ces données renforcent l'intérêt de développer des thérapies basées sur l'inhibition de NDR2 dans les CBNPC.

**Mots clés : CBNPC, Voie Hippo, NDR2, Autophagie, Golgi, Migration**



#### 6) Évaluation de l'effet immuno-modulateur adjuvant de la thérapie photodynamique au Rose Bengale dans le mélanome humain.

Marie BOILEAU<sup>1,2</sup>, Anthony LEFEBVRE<sup>1</sup>, Smail MARFHOR<sup>1,3</sup>, Olivier MORALES<sup>1,4</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>, Laurent MORTIER<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1189 - ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez CHRU de Lille, Lille, France

<sup>3</sup> Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, F-38000 Grenoble, France

<sup>4</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

**Introduction:** Le mélanome est un cancer de mauvais pronostic. Le traitement de première intention repose sur l'immunothérapie.

Cependant, le taux de réponse est limité, souvent retardé et certains patients présentent un échappement au traitement. La thérapie photodynamique (PDT) qui consiste à illuminer et détruire des cellules tumorales préalablement sensibilisées par un agent photosensibilisateur (PS), pourrait être une alternative innovante. En effet, suite à une stimulation avec une lumière de longueur d'onde spécifique et en présence d'oxygène, le PS génère des espèces réactives de l'oxygène responsables de la mort des cellules tumorales. En plus de son rôle anti-tumoral la PDT présente un potentiel immunostimulant par activation/maturation des cellules dendritiques et activation des cellules T CD8<sup>+</sup> antitumorales spécifiques de la tumeur. La PDT semble être une approche prometteuse comme adjuvant aux traitements conventionnels notamment l'immunothérapie. Des études ont démontré qu'en l'absence de lumière et à haute concentration le rose bengal (RB) exerce un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses permettant l'activation du système immunitaire. Ces caractéristiques en font un PS prometteur. Nous avons précédemment démontré l'efficacité de la PDT au RB (PDT-RB) à induire la mort des lignées de mélanome. Notre objectif est maintenant d'évaluer *in vitro* le potentiel de la PDT-RB à induire un effet indirect sur la réponse immunitaire humaine, médié par la mort des cellules tumorales.

**Matériels et méthodes :** Dans un premier temps, l'impact direct du RB et de la PDT-RB a été évalué sur les cellules mononucléées périphériques du sang humain (PBMC). Pour cela les PBMCs ont été exposées à différentes doses de RB et de PDT-RB et la toxicité ainsi que la viabilité et la prolifération des PBMC ont été mesurées après traitement. Dans un second temps l'impact indirect de la PDT-RB sur la réponse immunitaire a été évalué, en étudiant l'effet de la mort tumorale par PDT-RB à induire secondairement une activation de la réponse immunitaire humaine. Pour cela, les cellules tumorales de mélanomes HBL et LND ont été traitées à des doses de RB ou de RB-PDT menant à 80% de mort cellulaires. Puis, les surnageants de culture des cellules tumorales ont été récupérés 24h post PDT-RB selon les conditions suivantes: cellules non traitées (NT), cellules exposées à la lumière (llu), cellules traitées au RB seul (RB) et cellules traitées par PDT-RB (PDT). Puis, la prolifération des PBMC humain a été mesurée par mesure de l'incorporation de la thymidine tritiée, après 48, 72 et 120h de culture avec ces surnageants.

**Résultats:** Nous avons observé que le RB, utilisé seul et à des concentrations induisant 80% de mort des cellules de mélanome (EC80-RB), induit une baisse de la prolifération des PBMCs ce qui n'est pas le cas des faibles concentrations de RB combinées à la lumière et permettant d'obtenir 80% de mort des cellules cancéreuses [PDT-RB: EC80-PDT-RB]. Nous avons également montré que l'EC80-RB induit une baisse significative de viabilité des PBMC alors qu'en condition EC80-PDT-RB aucune diminution significative n'est observable.

Concernant l'impact indirect de la PDT, nous avons montré une augmentation de la prolifération des PBMC activés traités avec les surnageants de lignées de mélanome traitées à EC80-PDT-RB par rapport aux conditions surnageants non-traités.

**Conclusion:** Dans cette étude, nous avons montré que la PDT-RB aux concentrations permettant de tuer 80% des lignées de mélanomes HBL et LND *in vitro* n'impactait pas significativement la prolifération et la viabilité des PBMC humain contrairement au RB seul qui avait un impact délétère à EC80-RB. De plus, le surnageant de cellules HBL et LND traitées en PDT-RB à EC80PCT-RB est capable d'induire une prolifération des PBMC activé significativement plus importante que les PBMC activé non traité. L'ensemble de ces résultats montrent la capacité de la PDT-RB à induire une mort des lignées de mélanomes humain ainsi qu'une activation de la réponse immunitaire humaine. De futures expériences seront menées pour mieux comprendre les populations immunitaires proliférant et s'activant à la suite de la PDT-RB ainsi les différents cytokiniques impliquées dans cette activation de la réponse immunitaire.

En conclusion, ces résultats entrouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes en suggérant la capacité de la PDT-RB à être un traitement adjuvant dans le mélanome humain.

**Mots clés :** *Thérapie Photodynamique, Rose bengal, mélanome, cancer cutané, réponse immunitaire, PBMC.*



### Poster

#### 7) Projet NEPTUNE : ciblage de la Neuropiline 1 par un photosensibilisateur de troisième génération pour une Thérapie Photodynamique dans le Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC).

Clément BOUCHEZ<sup>1</sup>, Guillaume PAUL GROLEZ<sup>1</sup>, Morgane MOINARD<sup>2</sup>, Pascal DELEPORTE<sup>1</sup>, Gregory BAERT<sup>1</sup>, Anne-Sophie DEWAELE<sup>1</sup>, Samir ACHERAR<sup>3</sup>, Céline FROCHOT<sup>2</sup>, Arnaud SCHERPEREEL<sup>1,4</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>, Olivier MORALES<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> INSERM U1189 OncoThAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, OncoLille, France

<sup>2</sup> CNRS UMR 7274 -Equipe LRGP, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>3</sup> CNRS UMR 7375 -Equipe LCPM, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>4</sup> Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, CHU de Lille, France

<sup>5</sup> Univ. Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER, Lille, France

**Contexte :** Le Cancer du Poumon non-à-petites cellules (CPNPC) représente 80% des cancers du poumon, et est le 2e cancer le plus fréquent tout sexe confondu. En 2023, 53 000 nouveaux cas de CPNPC ont ainsi été répertoriés en France. Malgré le large panel des thérapies disponibles (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée et l'immunothérapie), la survie globale à 5 ans pour les stades précoces du CPNPC n'est que de 50% et se réduit à un maximum de 13% au stade III pour le CPNPC métastatique, voire moins de 1% au stade IVb. Le CPNPC représente donc un véritable problème de santé publique et il est urgent de définir de nouvelles approches thérapeutiques innovantes et performantes. Une solution qui émerge aujourd'hui repose sur le développement de la thérapie photodynamique (PDT) antitumorale. Il s'agit d'une thérapie basée sur l'application localisée d'une lumière activatrice d'une molécule photosensible (PS) accumulée préférentiellement dans les cellules tumorales qu'elle détruira. Le défi de la PDT antitumorale est aujourd'hui de proposer une amélioration du ciblage thérapeutique pour renforcer la sélectivité thérapeutique et réduire les effets secondaires. Notre équipe de recherche a récemment identifié une cible d'intérêt, la neuropiline-1 (NRP-1) qui est préférentiellement surexprimée dans les tissus tumoraux du CPNPC. Avec la collaboration de nos partenaires chimistes du LRGP à Nancy, nous avons conçu un nouveau Photosensibilisateur de 3e génération ciblant NRP-1, testé ses capacités photophysiques/photochimiques et son application biologique en PDT antitumorale dans des modèles cellulaires de CPNPC.

**Méthodes :** Le PS Neptune a été synthétisé par nos collaborateurs chimistes (LRGP et LCPM, Nancy), par le couplage du pyrophéophorbide-a (pyro-a) à un peptide spécifique de NRP1. Les qualifications photochimiques du PS ont été réalisées par HPLC et RMN. Les études photophysiques ont été réalisées par des mesures d'absorption, de fluorescence, d'émission d'oxygène singulet, de photoblanchiment et de stabilité. Deux lignées cellulaires épithéliales humaines de CPNPC (tumeur primitive (A549) et métastatique(H1199)) ont été utilisées pour les tests biologiques. L'expression de NRP-1 a été déterminée au niveau transcriptomique (RT-qPCR), protéique (cytométrie en flux et Western Blot). L'incorporation du PS a ensuite été déterminée par des mesures de fluorescence à différents temps d'incubation. La spécificité du PS à induire la mort cellulaire des cibles de CPNPC après photoactivation (EC50), a été déterminée par mesure de la viabilité cellulaire à 1h et 24h post-traitement sur une gamme de 7 concentrations (0.125µM - 5µM). Des tests de cytotoxicité (dosage du LDH) ont finalement permis de mesurer l'innocuité du PS sur les cellules de CPNPC.

**Résultats :** Les études photochimiques et photophysiques ont montré que le PS Neptune possède une absorption et une fluorescence similaire au pyro-a non couplé et un spectre d'émission d'oxygène singulet ainsi qu'une stabilité plus importante que le pyro-a non couplé. La caractérisation de l'expression de NRP-1 indique la possibilité de ciblage des deux lignées de CPNPC qui expriment le gène et la protéine NRP1 présente en surface. La fluorimétrie a indiqué que le PS se fixe aux cellules de manière dose et temps dépendant. Enfin les tests de viabilité ont montré que le PS est efficace avec un EC50 de 0.290µM à 1h et 0.235µM à 24h et sans être toxique hors photoactivation.

**Conclusion :** Dans cette étude préliminaire, nous avons démontré que le PS Neptune a des propriétés au moins équivalentes au pyro-a confirmant sa qualification pour une PDT. Nous avons validé nos modèles cellulaires de CPNPC comme cibles potentielles et avons déterminé une efficacité spécifique et dose dépendante de la PDT, sans toxicité. Ainsi notre PS de 3e génération pourrait permettre le déploiement d'une PDT efficace et non-toxique dans le CPNPC.

**Perspective :** Par la suite, nous déterminerons (i) l'affinité de notre PS pour sa cible NRP1, (ii) le taux d'espèce réactive de l'oxygène produit par ce PS en PDT, (iii) nous déterminerons le type de mort cellulaire induit et (iv) chercherons à déterminer son caractère immunogène. Une étude de l'impact de la PDT au PS-NEPTUNE sur des cellules immunitaires humaines permettra de confirmer son rôle immunoactivateur antitumoral indirect. Enfin nous mettrons en place des modèles murins afin de conforter les résultats in-vitro par des mesures d'efficacité in-vivo.

**Mots clés :** Thérapie PhotoDynamique, Cancer du Poumon, Neuropiline-1





#### 8) Etude du rôle de MUC1 sur le microenvironnement des cellules cancéreuses pulmonaires.

Emma BOURDON<sup>1</sup>, Jean Baptiste GIBIER<sup>1,2</sup>, Zuzana SAIDAK<sup>3</sup>, Carine BRINSTER<sup>1</sup>, Michaël PERRAIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277-CANTHER-Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> CHU Lille, Service d'Anatomo-Pathologie

<sup>3</sup> Univ. Picardie Jules Verne, UR7516 - CHIMERE, Amiens, France

Le cancer du poumon, dont 85% des cas sont des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représente la première cause de mortalité par cancer dans le monde avec environ 1,6 million de décès estimés chaque année. Son taux de survie, à 5 ans, est de 20%. Pour la majorité des patients, l'utilisation de chimiothérapies cytotoxiques est privilégiée en association avec des immunothérapies ou thérapies ciblées. La découverte des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires a révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients cependant, la plupart développent une résistance primaire aux immunothérapies et seulement 15 à 20% des patients obtiennent une réponse. La description et la compréhension du contrôle du microenvironnement sont des enjeux importants pour améliorer la prise en charge des patients. MUC1 est une mucine membranaire surexprimée dans deux tiers des cancers. Elle est connue pour jouer de nombreux rôles dans la carcinogenèse notamment en induisant un microenvironnement immunosuppresseur et notamment en favorisant la surexpression de PD-L1 à la surface des cellules cancéreuses ainsi que la régulation de diverses cytokines. MUC1 est surexprimée dans 60 à 80% des adénocarcinomes pulmonaires.

L'objectif de ce projet est de mieux comprendre le rôle de MUC1 sur la mise en place d'un microenvironnement immunosuppresseur dans le CBNPC et de déterminer si un oligonucléotide antisens (GapmeR) dirigé contre MUC1 peut être une nouvelle piste thérapeutique.

Pour les études in vitro, nous utilisons 5 lignées humaines cancéreuses pulmonaires surexprimant MUC1 rendues KO par une technique CRISPR/Cas9 et une lignée pulmonaire cancéreuse n'exprimant pas MUC1 dans laquelle MUC1 a été surexprimée de façon stable. Afin d'étudier l'influence de MUC1 sur le microenvironnement tumoral, des techniques de cytométrie en flux, qPCR, dosage ELISA et Western Blot ont été réalisées. Nous avons aussi à notre disposition un tissu microarray représentatif de 50 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires.

Tout d'abord, les analyses TCGA indiquent que la surexpression de MUC1 est corrélée à une diminution de l'infiltrat immunitaire. Nos résultats montrent, dans nos modèles cellulaires, que MUC1 module l'expression et la sécrétion de cytokines en faveur d'un rôle immunosuppresseur associé à MUC1. L'utilisation d'un GapmeR dirigé contre MUC1 permet de diminuer l'expression de ces différents acteurs. De plus, l'expression de MUC1 est associée à une augmentation de l'expression en ARNm, de la sécrétion et de l'expression à la surface cellulaire de PD-L1. L'analyse de la cohorte de patients montre une corrélation significative entre une expression forte de MUC1 et une expression forte de PD-L1. Enfin, MUC1 augmente l'expression (i) des sheddases ADAM10 et ADAM17 et (ii) de PD-L1 et de MICB ainsi que leur relargage sous forme soluble dans le milieu.

En conclusion, nos résultats suggèrent que MUC1 contribue à l'établissement d'un microenvironnement immunosuppresseur dans le CBNPC. Son ciblage par l'utilisation d'un GapmeR apparaît comme une stratégie prometteuse pour restaurer un microenvironnement immunocompétent.

**Mots clés : NSCLC, MUC1, microenvironnement, oligonucléotides antisens**





#### 9) Rôle d'AGR2 dans la chimiorésistance des adénocarcinomes de la jonction œsogastrique.

Quentin BOURGERY<sup>1</sup>, Sébastien DEGISORS<sup>1</sup>, Nathalie MARTIN<sup>1</sup>, Laurence WICQUART<sup>2</sup>, Guillaume PIESSEN<sup>3</sup>, Antoine ADENIS<sup>4</sup>, Antoine GALMICHE<sup>5</sup>, Olivier PLUQUET<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, Institut Pasteur de Lille, CHU Lille, UMR9020-U1277, CANTHER - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Tumorothèque du Groupement de Coopération Sanitaire-Centre Régional de Référence en Cancérologie (C2RC) de Lille, Lille, France

<sup>3</sup> Département de chirurgie digestive et oncologique, Hôpital Universitaire de Lille, France

<sup>4</sup> Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, Inserm, Université de Montpellier, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier

<sup>5</sup> Laboratoire de Biochimie, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France

Les adénocarcinomes de la jonction œsogastrique (JOG) ont longtemps été confondus avec des cancers de l'œsophage et de l'estomac. Il se distinguent aujourd'hui par un taux de récurrence post-chirurgie particulièrement élevé et une résistance aux traitements préopératoires (radio/chimiothérapies). L'incidence grandissante et les difficultés de traitement font de ces cancers un sujet important de santé publique. Cependant, les profils moléculaires de ces adénocarcinomes et les déterminants de la résistance aux traitements ne sont pas encore bien connus.

Notre laboratoire a notamment caractérisé l'expression des composants de la voie UPR (Unfolded Protein Response, impliquée dans la progression tumorale) en réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans les adénocarcinomes de la JOG. En collectant des biopsies avant traitement, des échantillons de tumeurs réséqués chirurgicalement après traitement ainsi que des tissus sains, nous avons montré que l'expression d'un effecteur de l'UPR appelé AGR2 (une protéine disulfure isomérase) peut jouer un rôle clé dans la réponse aux traitements chimiothérapeutiques. Nous montrons dans une petite cohorte de patients qu'une expression plus faible d'AGR2 dans les adénocarcinomes de la JOG est corrélée à une meilleure réponse au traitement. Ainsi, l'inhibition de l'expression d'AGR2 pourrait ainsi permettre la sensibilisation des cellules cancéreuses aux chimiothérapies.

Nous montrons qu'in vitro, l'inhibition de l'expression d'AGR2 par siRNA et shRNA induit un ralentissement de la prolifération des cellules OE19. In vivo, l'injection sous-cutanée de cellules OE19 shAGR2 ou shCtrl chez des souris immunodéprimées montre une diminution de la croissance tumorale avec les cellules shAGR2. L'inhibition de l'expression d'AGR2 n'induit cependant pas de modification des capacités migratoires et invasives des cellules OE19. Néanmoins, la répression d'AGR2 entraîne une sensibilisation à l'épirubicine (EPI), et l'oxaliplatine (OXA) avec une IC50 de prolifération diminuée respectivement de 90% et 70%. Ces résultats confortent l'idée qu'AGR2 serait une cible intéressante pour sensibiliser les cellules OE19 aux chimiothérapies.

Par ailleurs, nos résultats indiquent que l'inhibition de l'expression d'AGR2 diminue globalement la réponse UPR (par diminution de l'expression des autres effecteurs de l'UPR au niveau transcriptomique et protéique). Nos résultats suggèrent que l'inhibition d'AGR2 empêche une stratégie de survie (via l'activation de l'UPR) des cellules cancéreuses OE19 et permettent de les sensibiliser aux traitements de chimiothérapies.

**Mots clés :** Chimiorésistance, AGR2, UPR, ER stress, Adénocarcinomes de la jonction œsogastrique



#### 10) Mise en place d'un modèle d'induction du phénotype neuroendocrine in vitro après traitements par hormonothérapies de lignées cancéreuses de prostate hormonodépendantes.

Léa BOUVIGNIES<sup>1</sup>, Nathalie VANPOUILLE<sup>1</sup>, Jonathan OLIVIER<sup>1,2</sup>, Martine DUTERQUE-COQUILLAUD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Département d'Urologie, Hospital Claude Huriez, CHU Lille, F-59000, Lille, France

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Dans 30% des cas, il évolue vers un stade métastatique hormonosensible (mHSPC) pour lequel les patients sont traités par suppression androgénique. En supplément de la suppression androgénique, il est recommandé d'ajouter une hormonothérapie de nouvelle génération telle que l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron. L'enzalutamide inhibe de manière directe le récepteur aux androgènes. Une fois fixé au récepteur, il empêche sa translocation et sa fixation à l'ADN tout en diminuant le recrutement des co-régulateurs de la transcription. L'acétate d'abiratéron, quant à lui, inhibe la synthèse de la testostérone en bloquant l'enzyme CYP17 de manière irréversible. Les mHSPC progressent vers une résistance à la castration (mCRPC : metastatic castration-resistant prostate cancer) ou vers une forme neuroendocrine (NEPC). Selon une méta-analyse réalisée dans notre équipe, 16% des cancers de la prostate sous traitement aux hormonothérapies de nouvelle génération deviennent neuroendocrines [1]. On parle alors de t-NEPC (treatment-induced neuroendocrine prostate cancer) caractérisés par des cellules tumorales qui se transdifférencient en cellules neuroendocrines présentant un changement morphologique (petites cellules, prolongements cellulaires neurite-like) et exprimant des marqueurs neuroendocrines, tels que la synaptophysine (SYP) ou encore la chromogranine A (CHGA). Le récepteur aux androgènes est absent ou inactif et le taux de PSA (Prostatic specific antigen) est très faible ou nul. Les t-NEPC sont agressifs, diagnostiqués tardivement faute de marqueurs spécifiques, ils progressent rapidement et développent des métastases viscérales, ou osseuses à caractère lytique, à la différence des autres formes de résistance qui développent des métastases osseuses ostéoblastiques. Actuellement, aucun traitement n'est disponible ou efficace.

Nous avons mis en place un modèle in vitro afin de mimer l'émergence du phénotype neuroendocrine après traitements par hormonothérapies. Pour cela, nous avons cultivés des LnCaP et des VCaP, deux lignées hormono-sensibles du cancer de la prostate, en présence d'enzalutamide ou d'acétate d'abiratéron pendant 7,14,21 et 28 jours. Nous avons montré que ces lignées étaient capables d'évoluer en cellules neuroendocrines, d'une part morphologiquement, avec la présence de prolongements cellulaires appelés « neurite-like », d'autre part, avec l'expression des marqueurs neuroendocrines, chromogranine A (CHGA) et synaptophysine (SYP).

Ces modèles in vitro nous permettent de suivre la cinétique d'induction du phénotype neuroendocrine suite aux traitements pour en définir les mécanismes moléculaires. Nous analyserons l'évolution du transcriptome des cellules au cours des traitements pour établir les « drivers » précoces de l'émergence des t-NEPC et de potentielles cibles thérapeutiques.

[1] Séguier D., et al. Emergence of Neuroendocrine Tumors in Patients Treated with Androgen Receptor Pathway Inhibitors for Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Oncol, 2025, DOI:10.1016/j.euo.2024.12.014

**Mots clés :** Cancer neuroendocrine de la prostate, hormonothérapies, marqueurs neuroendocrines



#### 11) Impact des produits issus de la digestion gastro-intestinale des protéines alimentaires sur les propriétés des cellules coliques via la O-GlcNAcylation.

Anastasia CAILLEAUX<sup>1</sup>, Allane BELURIER<sup>2</sup>, Thomas TRACHET<sup>2</sup>, Dimitri VANAUBERG<sup>1</sup>, Quentin LEMAIRE<sup>1</sup>, Gabriela FUENTES GARCIA<sup>1</sup>, Peggy MISTARZ GRUAU<sup>1</sup>, Camille DUGARDIN<sup>2</sup>, Benoît CUDENNEC<sup>2</sup>, Rozenn RAVALLEC<sup>2</sup>, Tony LEFEBVRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle (UGSF), Université de Lille, France

<sup>2</sup>Unité Mixte Transfrontalière INRAE BioEcoAgro, Université de Lille, France

Notre espérance de vie est influencée par nos habitudes alimentaires. On estime que 5,4% des cancers résultent d'un déséquilibre alimentaire, notamment en raison de la consommation de viandes rouges et transformées qui sont associées à un risque plus important de développer un cancer colorectal (CCR).

Notre équipe travaille sur la O-GlcNAcylation, une modification post-traductionnelle dont l'augmentation est associée à un mauvais pronostic de CCR. Cette modification est en partie influencée par le statut nutritionnel, car elle dépend de la voie de biosynthèse des hexosamines (HBP) qui est alimentée par divers nutriments tels que les glucides, nucléotides, lipides et acides aminés.

De nombreux travaux de recherche ont démontré que la digestion gastro-intestinale des protéines alimentaires génère à la fois des acides aminés libres ainsi que tout un ensemble de peptides potentiellement doués de bioactivité. Ces peptides ont pour certains montré une activité bénéfique, notamment en réduisant l'hypertension, l'inflammation ou l'hypercholestérolémie.

Dans ce contexte, nous nous sommes demandés si les produits issus de la digestion des protéines alimentaires influençaient la carcinogenèse colique via la O-GlcNAcylation cellulaire.

Pour cela, nous procédons à la digestion de diverses protéines alimentaires à l'aide du protocole INFOGEST. Pour chaque source protéique, les peptides obtenus sont testés sur des lignées cellulaires coliques afin d'évaluer leur impact sur les niveaux de O-GlcNAcylation, mais également sur l'activation des voies de signalisation associées telles que MAPK et PI3K/AKT/mTOR. Des mesures de viabilité, prolifération et migration cellulaires sont également réalisées.

A terme, ce projet devrait éclairer les liens moléculaires entre les produits issus de la digestion des protéines alimentaires, la O-GlcNAcylation, et la réponse et le comportement des cellules coliques. Nous espérons également pouvoir identifier des peptides bioactifs qui préviendraient les risques de survenue et de progression du CCR.

**Mots clés : O-GlcNAcylation, peptides bioactifs, protéines alimentaires, cancer colorectal**



#### 12) Le sotorasib radiosensibilise le cancer bronchique muté KRAS G12C *in vitro*.

Mathieu CESAIRE<sup>1,2</sup>, Kilian LECROSNIER<sup>1</sup>, Juliette MONTANARI<sup>1</sup>, François CHEVALIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire ARIA du CIMAP, Caen, France

<sup>2</sup> Centre François Baclesse, Caen, France

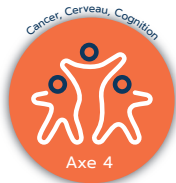
**Introduction :** Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé non résécable est un cancer fréquent dont le pronostic reste sombre malgré les traitements de radiothérapie, chimiothérapie et immunothérapie. Des mécanismes de résistance aux traitements ont été mis en évidence comme les mutations *KRAS*. Une nouvelle thérapie de type inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la mutation *KRAS* G12C a permis une efficacité dans le CPNPC métastatique et pourrait avoir un intérêt dans le traitement par radiothérapie à un stade localement avancé. Cependant, l'effet radiosensibilisant de ces molécules ciblant *KRAS* reste inconnu. Dans cette étude, nous proposons d'utiliser un modèle *in vitro* de lignées cellulaires de cancer du poumon mutées *KRAS* G12C (vs non mutées).

**Méthodes :** Les cellules H358 (*KRAS* G12C mutées) et les cellules A549 (non mutées *KRAS* G12C) ont été traitées *in vitro* avec une combinaison d'inhibiteur de *KRAS* G12C (sotorasib) et d'irradiations (rayons X ou ions carbone). Des tests de survie clonogénique, de prolifération cellulaire, de tumorsphères et RTq PCR pour les marqueurs de cellules souches cancéreuses (CSC) ont été réalisés dans les deux lignées cellulaires.

**Résultats :** La combinaison du sotorasib et de l'irradiation a induit moins de prolifération par rapport au sotorasib ou à l'irradiation seule (X-rays ou ions carbone) dans les cellules H358. Le sotorasib a induit un effet radiosensibilisant (survie clonogénique) avec l'irradiation par ions carbone. La combinaison du sotorasib et de l'irradiation par ions carbone a induit moins de formation de tumorsphères et une réduction de l'expression de marqueurs CSC (à dose élevée d'irradiation) dans les cellules H358.

**Conclusion et perspectives :** Le sotorasib radiosensibilise les cellules mutées *KRAS* G12C H358 *in vitro* avec l'irradiation aux ions carbone. La combinaison d'irradiation par ions carbone et sotorasib semble prometteuse sur les cellules souches cancéreuses de la lignée H358.

**Mots clés :** Cancer du poumon, mutation *KRAS* G12C, irradiation, ions carbone, cellules souches cancéreuses



### Poster

#### 13) Overcoming chemoresistance in glioblastoma with fenofibrate loaded-nanoemulsions.

Yasmine CHOKRY<sup>1,2</sup>, Anne-Claire GROO<sup>2</sup>, Sophie CORVAISIER<sup>2</sup>, Charly HÉLAINE<sup>1</sup>, Aurélie MALZERT-FRÉON<sup>2</sup>, Samuel VALABLE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France

<sup>2</sup> Université Caen Normandie, Normandie Univ, CERMN UR4258, F-140000 Caen, FRANCE

#### BACKGROUND

Glioblastoma (GBM) are aggressive brain tumors with an overall survival of less than 15 months. The blood brain barrier, despite its alteration within the tumor, hypoxia and the inflammatory component are key players in resistance.

Fenofibrate is an active pharmaceutical ingredient (API) of the fibrate class that could be repositioned for the treatment of GBM. Indeed, this hypolipidemic agent has antitumor properties and induces GBM cell death, according to various *in vitro* and *in vivo* studies in which fenofibrate was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) (Lian *et al.*, 2018). In addition, fenofibrate could be able to inhibit HIF-1 $\alpha$  and reduce the expression of hypoxia-inducible genes and could therefore overcome the effect of hypoxia on chemoresistance (Lin *et al.*, 2021). However, this API is a BCS Class II drug, i.e. poorly soluble in water. Thus, we recently developed lipid fenofibrate-loaded nanoemulsions (NEF) by a spontaneous emulsification process to improve its bioavailability and permit its delivery into the tumor site (Séguy *et al.*, 2020). The main objective of our project is to develop and validate NEF and to assess the efficacy to induce GBM cell death in normoxia and in hypoxia. In addition, the safety of this new drug delivery system needs to be evaluated over non-tumoral brain cells.

#### METHODS AND RESULTS

The formulation of blank nanoemulsions (NEB) and NEF was stable and controlled. Fenofibrate remained encapsulated at high doses and its encapsulation into nanoemulsions improved drastically its apparent solubility (x30,000).

NEB endocytosis in GBM cell lines U251-MG, U87-MG and GL261 was confirmed using a FRET technique with Dil- and DiD-loaded NEB. In parallel, the safety of our unloaded delivery nanosystem was ensured on the same GBM cell lines in normoxia, but some toxicity was noted only on U251-MG cells and only in severe hypoxia (0.2% of O<sub>2</sub>). Moreover, fenofibrate encapsulated or not and our blank nanoemulsions did not induce toxicity on primary astrocytes.

Then, we studied the effect of fenofibrate on U251-MG, U87-MG and GL261 cells at various time points and showed a time- and concentration-dependent cytotoxicity, with a greater sensitivity of U-251-MG and GL261. In hypoxia (1% and 0.2% of O<sub>2</sub>), the cytotoxic effect of fenofibrate was still present, though decreased. Furthermore, fenofibrate induced a cytostatic effect on U251-MG and U87-MG in normoxia and hypoxia, reducing their proliferation. Encapsulating the fenofibrate into nanoemulsions reduced its efficiency. Nonetheless, NEF showed a cytotoxic and cytostatic effect on GBM cell lines. Those results showed a great interest in NEF for overcoming hypoxia-induced chemoresistance.

Lastly, the safety of NEF was studied *in vivo* on mice. The treatment was delivered by convection-enhanced delivery, enabling an increased diffusion of the formulation directly into the target site. NEF had no impact on the overall behavior and the weight of the mice. 24h post-injection, an hypersignal was observed on MRI, which resolved 7 days post-injection, confirming the safety and the good administration of NEF *in vivo*.

#### CONCLUSION

At this stage, fenofibrate was successfully encapsulated into nanoemulsions. The formulation seems safe for healthy brain cells but induces required toxicity on GBM cells notably in hypoxia. Fenofibrate efficiency was confirmed on GBM cells with a cytotoxic and cytostatic effect. However, its encapsulation reduced its therapeutic efficacy. Thus, some properties remain to be defined to successfully develop these nanoemulsions and overcome the chemoresistance in glioblastoma. The next part of our project consists in characterizing the molecular interactions between fenofibrate and the components of nanoemulsions to better understand the decreased effect of fenofibrate when encapsulated and the different effects according to the cell type.

#### ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by the Cancéropôle Nord-Ouest, the Ligue contre le Cancer and the French Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et de l'Innovation (MESRI).

**Mots clés : Glioblastoma, fenofibrate, nanoemulsions, hypoxia**



#### 14) Adaptation métabolique et modulation du stress oxydatif mitochondrial par NMNAT3 dans la résistance au Quizartinib des LAM FLT3-ITD.

Axel CHOMY<sup>1</sup>, Raeeka KHAMARI<sup>1</sup>, Quentin FOVEZ<sup>1</sup>, Claire DEGAND<sup>1</sup>, William LAINE<sup>1</sup>, Anne TRINH<sup>1</sup>, Salim DE-KIOUK<sup>2</sup>, Frederic LEPRETRE<sup>3</sup>, Martin FIGEAC<sup>3</sup>, Bruno QUESNEL<sup>4</sup>, Philippe MARCHETTI<sup>2</sup>, Salomon MANIER<sup>4</sup>, Jérôme KLUZA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France; Centre de Bio-Pathologie, Banque de Tissus, CHU of Lille, Lille, France

<sup>3</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41-UAR 2014-PLBS, F-59000 Lille, France

<sup>4</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France; Hematology Department, CHU of Lille, Lille, France

**Introduction :** Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes de pronostic défavorable, notamment en présence de mutations du récepteur tyrosine kinase FLT3, retrouvées dans 30 à 35 % des cas. Le développement d'inhibiteurs de FLT3 (iFLT3), comme le Quizartinib, a constitué une avancée thérapeutique. Toutefois, la persistance de cellules leucémiques résiduelles sous traitement favorise l'émergence de clones résistants, conduisant à la rechute des patients. Cette étude vise à caractériser les adaptations bioénergétiques et moléculaires impliquées dans la résistance au Quizartinib.

**Matériel et méthodes :** Des clones résistants ont été générés à partir de lignée de LAM (FLT3-mutée) traitée avec 5 ou 10 nM de Quizartinib. Le stress oxydatif a été évalué par cytométrie en flux (MitoSox Red), le métabolisme oxydatif et glycolytique étudié via un analyseur de flux extracellulaire Seahorse XFe24 et la morphologie mitochondriale observée par microscopie électronique. Une analyse transcriptomique a été réalisée afin d'identifier les altérations géniques associées à la résistance.

**Résultats :** Nos analyses révèlent une hétérogénéité du stress oxydatif mitochondrial parmi les clones résistants : certains présentent une diminution significative de la production d'anions superoxyde, tandis que d'autres maintiennent ou augmentent leur niveau basal. L'exposition à la ménadione, un inducteur d'anions superoxyde mitochondriaux, a confirmé une survie accrue des clones à faible production d'anions superoxyde, suggérant une adaptation au stress oxydatif mitochondrial.

Par ailleurs, l'ensemble des clones résistants présente une diminution de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) sans altération morphologique mitochondriale. Une augmentation de l'activité glycolytique est observée dans certains clones, mais l'inhibition de l'OXPHOS par l'oligomycine A ne modifie pas leur glycolyse, suggérant une activation glycolytique maximale.

L'analyse transcriptomique a identifié 236 gènes surexprimés et 386 sous-exprimés en commun parmi tous les clones. Bien que l'analyse GSEA n'ait pas mis en évidence de signatures métaboliques majeures, une surexpression systématique du gène NMNAT3 a été observée. Afin de confirmer la pertinence de cette observation, nous avons exploré les bases de données de transcriptomique. L'analyse de modèles indépendants de résistance au Quizartinib (des modèles PDX, des lignées cellulaires résistantes et des blastes issus de patients) a révélé une surexpression récurrente du gène NMNAT3 dans les cellules résistantes aux iFLT3. NMNAT3, une isoforme mitochondriale impliquée dans le recyclage du NAD<sup>+</sup> mitochondrial, pourrait jouer un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie des ROS mitochondriaux favorisant ainsi la survie des cellules résistantes, suggérant un mécanisme adaptatif clé dans la résistance au Quizartinib.

**Conclusion :** Cette étude met en évidence des adaptations bioénergétiques et moléculaires précoces impliquées dans la résistance des cellules leucémiques au Quizartinib. La surexpression de NMNAT3 dans les cellules résistantes pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique pour améliorer l'efficacité des inhibiteurs de FLT3 dans les LAM FLT3-mutées.

**Mots clés :** Leucémie aiguë myéloïde, mitochondries, stress oxydatif, métabolisme cellulaire, inhibiteurs de FLT3, résistance aux thérapies





### Poster

#### 15) Évaluation d'une stratégie thérapeutique locale pour stimuler l'infiltration de cellules immunitaires et remodeler le microenvironnement du glioblastome.

Camille COCHOIS<sup>1,2</sup>, Lucie MARTIN<sup>1,2</sup>, Martin PEDARD<sup>1,2</sup>, Olivier LANGLOIS<sup>1,2,3</sup>, Florent MARGUET<sup>1,2,3</sup>, Maxime FONTANILLES<sup>1,2,4</sup>, Olivier WURTZ<sup>1,2</sup>, Pierrick GANDOLFO<sup>1,2</sup>, Fabrice MORIN<sup>1,2</sup>, Hélène CASTEL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> U1245 - Cancer and Brain Genomics

<sup>2</sup> IRIB, Institut de Recherche et d'Innovation en Biomédecine, Rouen France

<sup>3</sup> CHU de Rouen Normandie, France

<sup>4</sup> Centre Henri Becquerel, Rouen, France

**Introduction :** Le glioblastome (GB) est une tumeur rare mais de très mauvais pronostic. En effet malgré l'arsenal thérapeutique (chirurgie et traitement combiné de radiothérapie et chimiothérapie), la médiane de survie ne dépasse pas 17 mois. Parmi les causes de résistance aux traitements et de récurrence tumorale, le microenvironnement tumoral immunosuppresseur constitue un « bastion » contre l'efficacité des immunothérapies. Certaines études ont mis en évidence une contribution locale de cellules immunitaires dans la moelle osseuse du crâne, dans certaines pathologies neurovasculaires. Notre objectif est de tester la contribution des cellules immunitaires systémiques et de la moelle calvarienne sur la croissance et le microenvironnement du GB.

**Méthodes :** In vitro dans un modèle de co-culture compartimentée nous avons évalué l'interaction entre les cellules hématopoïétiques provenant de la moelle calvarienne de souris Nude NMRI avec des cellules humaines de GB U87-GFP. Nous avons également évalué l'interaction entre les cellules provenant de l'os de crâne de souris C57Bl/6 avec des cellules murines de GB GL261-GFP. Dans un modèle de tranches organotypiques ex vivo de cerveau de souris immunocompétentes C57Bl/6, des cellules calvaires ont été déposées dans un hydrogel d'acide hyaluronique (HA), en bordure de méninges, et la croissance et l'invasion tumorales ont été mesurées. Pour attirer des cellules hématopoïétiques en périphérie tumorale, une chimiokine a été implantée dans l'espace péri-tumoral. Par immunohistochimie nous avons la présence de macrophages infiltrants dans le microenvironnement du GB. In vivo, une lignée humaine de GB a été injectée par voie intra-striatale dans le cerveau de la souris Nude NMRI, suivie d'une injection péri-tumorale de la chimiokine, puis les cerveaux ont été analysés par imagerie 2D.

**Résultats :** In vitro, les fragments osseux isolés à partir de souris Nude NMRI ou C57Bl/6 sont capables de libérer des cellules hématopoïétiques (HC), mésenchymateuses, endothéliales et/ou ostéoblastiques qui interagissent avec les cellules de GB. Il n'est pas observé de chimioattraction des cellules calvaires vers les cellules de GB. La présence de fragments issus des zones bregma ou lambda avec une densité de moelle osseuse supérieure au reste du crâne semble limiter la croissance tumorale au cours du temps. Dans un modèle de co-culture syngénique de cellules de GB murines et des fragments de crâne issus des zones bregma ou lambda de souris C57Bl/6, les cellules calvaires libérées interagissent avec les cellules de GB (cellules co-marquées), et la densité de cellules de GB augmente comparativement à la condition sans os. Dans le modèle ex vivo de tranches organotypiques de cerveau de souris C57Bl/6, la greffe de cellules GL261-GFP montre une croissance tumorale de J1 à J5. Une diminution de l'aire du cœur tumoral et de la zone invasive est détectée en présence d'un fragment d'os comparativement à la condition contrôle. Lorsqu'un hydrogel HA est déposé en zone péri-méningée, la zone invasive du GB est réduite lorsque l'hydrogel contient les cellules calvaires (traceur fluorescent), un effet exacerbé en présence de la chimiokine d'intérêt. Un anticorps dirigé contre le F4/80, montre qu'en présence de la chimiokine, 40 % des cellules issues de la moelle du crâne sont des macrophages concentrés au niveau de la zone péri-tumorale et tumorale. In vivo, 9 jours après l'injection de cellules U87-GFP dans le cerveau de souris Nude, et de la chimiokine en zone péri-tumorale, les cerveaux prélevés ont été coupés, et l'analyse en fluorescence 2D (marqueur GFP) montre une réduction de l'invasion tumorale comparativement à la condition sans chimiokine.

**Conclusion :** Nous avons ici testé l'intérêt de stimuler l'infiltration des cellules immunitaires de la moelle du crâne d'une souris saine, pour favoriser un remodelage du microenvironnement immunosuppresseur qui serait favorable à l'action future des immunothérapies.

Supportée par la Ligue contre le Cancer Normandie, la Région Normandie et les Fonds Européens du Développement Régional (FEDER), le Géluc, Le PAIR tumeur cérébrale INCA Gliovasc, l'Université de Rouen Normandie et l'Inserm.

**Mots clés :** Glioblastome, microenvironnement, immunité, stratégie thérapeutique locale



#### 16) Design, synthesis and biological characterization of PROTAC molecules for cancer treatment.

Marie CORNU<sup>1</sup>, Thomas LEMAITRE<sup>1</sup>, Florian SCHWALEN<sup>1,2</sup>, Jocelyn PEZERIL<sup>3,4</sup>, Nuria PROFITOS<sup>5</sup>, Laurent POULAIN<sup>3,4</sup>, Gaël ROUE<sup>5</sup>, Mike MAILLASSON<sup>6</sup>, Marc SINCE<sup>1</sup>, Jana SOPKOVA-DE OLIVEIRA SANTOS<sup>1</sup>, Charline KIEFFER<sup>1</sup>, Anne Sophie VOISIN-CHIRET<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie, Caen, France

<sup>2</sup> Département de Pharmacie, Hôpital Universitaire de Caen, Caen, France

<sup>3</sup> Normandie Univ, UNICAEN, Inserm U1086 Anticipo, CLCC F. Baclesse, Caen, France

<sup>4</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Caen, France

<sup>5</sup> Lymphoma Translational Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute, E-08916 Badalona, Spain

<sup>6</sup> Nantes University, CNRS, Inserm, CRCI2NA, Nantes, France. LabEXIGO, Immuno-Onco-Greffe, Nantes, France. Nantes University, Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Nantes, Inserm, CNRS, SFR Bonamy, UMS BioCore, IMPACT Platform, Nantes, France

L'échappement des cellules cancéreuses ovariennes et de lymphomes à l'apoptose est en partie lié à la surexpression de deux protéines anti-apoptotiques: Mcl-1 et Bcl-xL. L'inhibition de ces protéines peut entraîner une toxicité cardiaque et plaquettaire, et l'inhibition de l'une entraîne la surexpression de l'autre. Leur dégradation concomitante pourrait donc rétablir l'équilibre dans les cellules cancéreuses et par conséquent le phénomène d'apoptose. L'objectif de ce projet est de synthétiser des molécules à double activité, capables de dégrader à la fois Mcl-1 et Bcl-xL.

Pour cela, nous avons utilisé l'approche PROTAC développée en 2001 par le Pr. Crews. Les composés PROTAC synthétisés sont constitués d'oligopyridines (ligands affins pour Mcl-1 et/ou Bcl-xL développés par le CERN) comme ligand de protéines d'intérêt, et d'un ligand en charge du recrutement d'une E3 ligase, reliés par un linker.

Au cours des cinq dernières années, l'équipe dirigée par le Pr. Anne-Sophie Voisin-Chiret a développé une chimiothèque comprenant une centaine de composés PROTAC destinés à induire la dégradation de ces deux protéines. Afin d'optimiser cette dégradation, diverses expertises ont été mises en place au sein du laboratoire et au travers différentes collaborations. Des modèles *in silico* ont été utilisés pour caractériser la formation du complexe ternaire mais également pour évaluer la biodisponibilité orale des composés. Par ailleurs, une évaluation de leur pouvoir caméléon, facilitant leur passage membranaire, a permis de compléter l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques.

L'étude des paramètres pharmacodynamiques a également été réalisée *in vitro* à l'aide de diverses méthodes analytiques, telles que HTRF, MST et SPR. Ces techniques ont permis d'examiner la formation du complexe ternaire entre les composés PROTAC, les protéines cibles et l'ubiquitine E3 ligase ciblée.

Enfin, en collaboration avec deux équipes de recherche, ces molécules ont été évaluées sur des lignées cellulaires de cancers, de type IGROV1-R10 pour le cancer de l'ovaire chimiorésistant et de type Pfeiffer pour les lymphomes (Dr. Poulain - équipe Anticipo, Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse ; Dr. Roué - Lymphoma Translational Group, Josep Carreras Leukaemia Research Institute) afin d'évaluer leur efficacité en termes de dégradation protéique. Parallèlement, certaines de ces molécules font actuellement l'objet d'études *in ovo* sur le modèle CAM afin d'examiner leur activité anticancéreuse.

**Mots clés : Chimie Médicinale, Traitements du cancer, Cancer Ovarien, Innovation thérapeutique, Apoptose, PROTAC, Interactions Protéine-Protéine, Mcl-1/Bcl-xL**



#### 17) Implication du complexe TrkA/CD44v3 dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Loris DELFLY, Nathan LANERET, Eloïse HAPPERNEGG, Roland BOURETTE, François MOUAWAD, Robert-Alain TOILLON

CANTHER UMR 9020 CNRS - U1277 Inserm, Équipe Plasticité Cellulaire et Cancer

Selon les estimations de 2022, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (HNSCC ; lèvres, cavité buccale, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx et larynx) représentent environ 950 000 cas et 485 000 décès dans le monde. Les taux de survie à cinq ans pour les patients atteints de cancers HNSCC sont inférieurs à 50 %. Les patients présentent un faible taux de survie en raison des récidives locorégionales, processus favorisé par l'invasion périneurale (PNI). Les cancers HNSCC présentent un taux plus élevé de PNI que les autres types de cancer, avec une présence de PNI dans environ 80% des cas. La PNI est associée à un mauvais pronostic, notamment une survie globale plus courte par rapport aux patients non atteints. Les connaissances actuelles sur les acteurs impliqués dans la pathogenèse de la PNI restent limitées. Celle-ci joue néanmoins un rôle clé dans l'induction de la douleur, ainsi que dans les processus d'invasion tumorale. Les récepteurs Trk (Tropomyosin receptor kinase) ont été reconnus comme des acteurs de la carcinogénèse au niveau des HNSCC. Ils sont impliqués notamment dans la migration et la prolifération des cellules HNSCC, ce qui peut conduire à de la PNI chez les patients. Parmi ces récepteurs, il a été démontré que TrkA est impliqué dans l'agressivité des cancers HNSCC car il induit un taux élevé de PNI. TrkA appartient à la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et constitue le récepteur de haute affinité du Nerve Growth Factor (NGF). Tous deux sont surexprimés dans divers types de cancer, par exemple les cancers du sein triple négatifs (TNBC) et les cancers HNSCC. De plus, le NGF est également impliqué dans les mécanismes pro-tumoraux de différents cancers car il est notamment sécrété par les cellules cancéreuses mammaires et les cellules HNSCC. Malgré le développement d'inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase (TKI), ils se sont avérés inefficaces cliniquement. Dans ce contexte, le laboratoire a démontré que TrkA peut s'associer au variant 3 de CD44 (cluster of differentiation 44 ; CD44v3), ce qui induit une voie indépendante de la phosphorylation de TrkA impliquée dans les processus de prolifération, d'invasion et de métastases des TNBC. La surexpression de TrkA et la signalisation induite par l'axe TrkA/CD44v3 en font ainsi des cibles de choix pour les thérapies ciblées. L'objectif de ce projet est donc de vérifier si le complexe TrkA/CD44v3 est également impliqué dans l'agressivité et la PNI des cancers HNSCC. Pour ce faire, nous avons d'abord évalué les niveaux d'expression des gènes codant pour TrkA, CD44v3 et le NGF dans nos lignées HNSCC. Les résultats obtenus confirment leur expression. Les données obtenues par ligation de proximité montrent que le NGF diminue la formation du complexe TrkA/CD44v3. De manière intéressante, le NGF augmente la migration cellulaire de nos lignées HNSCC. L'ensemble de ces expériences nous permettra de déterminer les rôles du complexe TrkA/CD44v3 et du NGF dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

**Mots clés : Cancers tête et cou, invasion périneurale, TrkA, NGF**



## Session Jeunes chercheurs

### Poster

Léa DEMEULENAERE

#### 18) La qualité de vie sexuelle après un cancer du col de l'utérus en France : évaluation et implications cliniques.

Léa DEMEULENAERE<sup>1,2</sup>, Nora ALLOY<sup>3</sup>, Kristopher LAMORE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oncolille - Laboratoire Paul Painlevé

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F 59000 Lille, France

<sup>3</sup> Centre Oscar Lambret, 3 Rue Frédéric Combemale, 59000 Lille, France

**Contexte :** Le cancer du col de l'utérus (CCU) et ses traitements impactent fréquemment la santé sexuelle des femmes touchées par ce cancer, mais les études sur ce sujet restent peu nombreuses, particulièrement dans un contexte français. Cette recherche évalue la satisfaction sexuelle des femmes en rémission en France après un CCU et identifie les facteurs prédicteurs de cette satisfaction.

**Objectifs :** L'objectif principal est de s'intéresser à la santé sexuelle des femmes en rémission d'un CCU en analysant leur satisfaction sexuelle et en identifiant les facteurs qui la prédisent. Un objectif secondaire consiste à comparer les résultats entre les femmes ayant répondu complètement et partiellement aux questionnaires pour explorer les différences dans leur vécu sexuel.

**Méthode :** L'échantillon se compose de 69 femmes en rémission, incluses lors d'une consultation médicale. Celles-ci ont répondu à trois questionnaires: le premier portait sur des données socio-démographiques, le second mesurait leur santé sexuelle (EORTC-QLQ-C22) et le dernier évaluaient leur qualité de vie sexuelle (EORTC-QLQ-CX24). Des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JAMOV, comprenant des corrélations, ainsi que des régressions non-paramétriques visant à identifier les prédicteurs de la satisfaction sexuelle. Les femmes ont été séparées en deux groupes : celles ayant répondu complètement aux questionnaires (Groupe 1) et celles ayant partiellement répondu aux questionnaires (Groupe 2).

**Résultats :** Dans l'échantillon total, la majorité des patientes sont en couple, ont des enfants et sont en activité professionnelle. Plus de la moitié des patientes expriment des craintes concernant leur vie intime après le traitement. Les résultats montrent que, chez les 34 femmes du Groupe 1, la satisfaction sexuelle est prédite par le plaisir sexuel ( $p < .001$ ), l'activité sexuelle ( $p < .001$ ) et les dysfonctionnements sexuels ( $p < .005$ ). Aussi, ces femmes rapportent une meilleure satisfaction sexuelle ( $p < .001$ ) et un plus grand investissement dans leur vie intime, avec une activité sexuelle plus fréquente ( $p < .001$ ). En revanche, les 35 femmes du Groupe 2 signalent une santé sexuelle davantage altérée, se traduisant par une réduction de l'activité sexuelle ( $p < .001$ ), une satisfaction sexuelle plus faible ( $p < .001$ ), une plus grande fréquence de douleurs pendant les rapports ( $p < .001$ ) ou plus de craintes quant à ces douleurs ( $p < .05$ ). Elles accordent aussi moins d'importance à la sexualité ( $p < .005$ ).

**Discussion :** Les résultats confirment que le CCU et ses traitements altèrent la santé sexuelle des femmes, affectant particulièrement la satisfaction sexuelle. Le plaisir sexuel et le fonctionnement sexuel sont des prédicteurs majeurs de cette satisfaction. Ces résultats corroborent la littérature, qui souligne l'importance des facteurs physiologiques et fonctionnels dans la satisfaction sexuelle. Toutefois, des études antérieures suggèrent que la satisfaction peut ne pas être uniquement liée à l'activité sexuelle, mais également à des variables psychologiques et relationnelles, ce qui mérite d'être approfondi. Les femmes ayant partiellement répondu aux questionnaires semblent réduire leur activité sexuelle, possiblement pour éviter des expériences négatives. Ce phénomène met en lumière la nécessité d'inclure des aspects psychologiques et sexologiques dans les suivis post-cancer.

**Conclusion :** Cette étude montre l'impact du cancer du col de l'utérus sur la vie sexuelle des femmes, avec une satisfaction sexuelle prédite par le plaisir, l'activité sexuelle et le fonctionnement sexuel, souvent altérés après un traitement. Les femmes ayant répondu partiellement aux questionnaires ont des niveaux de satisfaction plus faibles et sont moins satisfaites de leur sexualité. Il est essentiel de développer des soins onco-sexologiques adaptés et d'améliorer la communication autour des enjeux sexuels dans le parcours de soins. De futures études qualitatives et longitudinales permettront de mieux comprendre le vécu subjectif de la sexualité des patientes, et de s'intéresser également à celui de leur partenaire.

**Mots clés :** Cancer du col de l'utérus, Santé sexuelle, Satisfaction sexuelle, Qualité de vie sexuelle, Contexte français



#### 19) A comprehensive assessment of attention abilities in breast cancer: examining distinct attentional systems.

Clara ELIA<sup>1</sup>, Melvin GALIN<sup>1</sup>, Laura DE GIROLAMO<sup>1</sup>, Bénédicte CLARISSE<sup>2</sup>, Stéphane REHEL<sup>1</sup>, Fausto VIADER<sup>1,3</sup>, Carine SEGURA-DJEZZAR<sup>4</sup>, Chankannira SAN<sup>2</sup>, Marie FERNETTE<sup>2</sup>, François GERNIER<sup>2,5</sup>, Jean-Michel GRELLARD<sup>2</sup>, Francis EUSTACHE<sup>1</sup>, Florence JOLY<sup>2,5,6</sup>, Bénédicte GIFFARD<sup>1,6</sup>, Joy PERRIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Normandie Université, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, GIP Cyceron, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14076 Caen, France

<sup>3</sup> Neurology Department, CHU de Caen, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Medical Oncology Department, Centre François Baclesse, 14076 Caen, France

<sup>5</sup> ANTICIPE (Interdisciplinary Research Unit for the Prevention and Treatment of Cancer), INSERM Unit 1086, Caen, France

<sup>6</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076 Caen, France

**Background:** Women with breast cancer (BC) frequently complain about attention problems during and/or after chemotherapy (Chen et al., 2014). These complaints are also observed before the initiation of adjuvant treatments (Ahles et al., 2008; Wefel et al., 2004; Lange et al., 2020). However, the distinction between different forms of attention is rarely taken into account in BC, even though they underlie different processes and depend on different brain networks. Notably, Posner's model distinguished three independent, still interrelated, attentional networks: 1) Alerting, the ability of achieving and maintaining an alert state, 2) Orienting, the capability to select information for further processing, and 3) Executive control, the capability to resolve conflict among responses (Markett et al., 2014). These three attentional networks can be captured within a single, straightforward and efficient task thanks to the Attentional Network Test (ANT; Fan et al., 2005). The purpose of this study is to investigate different types of attentional abilities in BC patients before the beginning of chemotherapy using the ANT.

**Methods:** The study is conducted among BC patients and healthy controls (HCs) who all complete the ANT to assess the effectiveness of each of the three attentional systems. The ANT is a well validated computerized task where participants have to determine the direction of a central arrow located between 4 other arrows that appear above or below a fixation cross. When the central arrow points to the left/right, participants have to press a button with the left/right index. Three cue conditions (No cue; Central cue; Spatial cue) and two target conditions (Congruent; Incongruent) are presented randomly. The alerting system is calculated as: the mean reaction time (RT) in the No cue condition minus RT in the Central cue condition. Orienting corresponds to the RT in the Spatial cue condition minus RT in the Central cue condition. Executive control corresponds to: RT of incongruent condition minus RT of congruent condition. Participants also completed a cognitive test battery evaluating processing speed, sustained and selective attentions, and executive functions. Groups were compared using Wilcoxon comparison test. Spearman's correlations were used to assess the link between the performance at the cognitive tests and the three attentional networks.

**Results:** Preliminary results concern 5 BC patients before the beginning of adjuvant treatments and 17 healthy controls (HCs). There was no significant difference in terms of the three attentional networks and cognitive tests scores between the two groups ( $p > 0.05$ ). Results revealed a significant positive correlation between the orienting system score and the selective attention test, D2-R ( $r = 0.51$ ;  $p = 0.018$ ), and the N-back test - that evaluate working memory ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.03$ ). No significant correlation was noted between the two other attentional networks and cognitive tests scores ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** These preliminary results highlight potential relationships between attentional networks evaluated with the ANT and cognitive scores obtained using classic neuropsychological tests. We expect that the ANT task may be sensitive to broadly highlight attentional difficulties in BC patients. Data are still being collected with 50 patients and 25 HCs expected by the end of the protocol.

#### References:

1. Chen et al. (2014) *Psycho-oncology* 23 : 1165 - 1171.
2. Ahles et al. (2008) *Breast Cancer Res Treat* 110(1): 143 - 152.
3. Wefel et al (2004) *Cancer* 101(3) : 466 - 75.
4. Lange et al. (2020) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 29(9): 1759 - 1766.
5. Markett et al. (2014) *Human Brain Mapping.* 35: 1700 - 1709.
6. Fan et al. (2005) *NeuroImage.* 26: 471 - 479.

**Mots clés : Breast Cancer, CRCI, Attentional Network Test.**





### Poster

#### 20) Développement de modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle du gène *MLH1* responsables de syndrome de Lynch, basés sur l'utilisation d'iPSCs.

Cédric FACON<sup>1,2,3</sup>, Sonia PAGET<sup>1,3</sup>, Lucie DELATTRE<sup>2</sup>, Cathy FLAMENT<sup>2</sup>, Afane BRAHIMI<sup>4</sup>, Sophie LEJEUNE<sup>4</sup>, Laurent DAVID<sup>5</sup>, Anne ROVELET-LECRUX<sup>6</sup>, Marie-Pierre BUISINE<sup>1,2</sup>, Isabelle VAN SEUNINGEN<sup>1</sup>, Audrey VINCENT<sup>1,3</sup>, Pascal PIGNY<sup>1,2</sup>, Julie LECLERC<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> CANTHER UMR9020-U1277, Univ. Lille, CNRS, Inserm

<sup>2</sup> Oncogénétique Moléculaire, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Lille

<sup>3</sup> Plateforme ORGA Lille

<sup>4</sup> Clinique de Génétique, CHU de Lille

<sup>5</sup> Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1065, ITUN, et SFR Santé, FED 5203, INSERM UMS 016, CNRS UMS 3556, Université de Nantes, CHU Nantes

<sup>6</sup> Inserm U1246, Rouen

Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer, principalement du côlon, du rectum et de l'endomètre. La plupart des patients présentent un variant génétique constitutionnel d'un gène codant l'une des protéines impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN (système Mismatch Repair) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. Toutefois, une altération épigénétique du gène *MLH1*, correspondant à une hyperméthylation constitutionnelle du promoteur entraînant sa répression transcriptionnelle, peut être responsable de la maladie. Deux types d'épimutations ont été décrits : les épimutations primaires, correspondant à des événements épigénétiques purs, labiles dans les lignées germinales, et les épimutations secondaires, associées à une altération génétique en cis transmise à la descendance selon un mode Mendélien, autosomique dominant. Les épimutations du gène *MLH1* peuvent être primaires ou secondaires et demeurent mal caractérisées, notamment en raison de leur diversité.

La recherche d'hyperméthylation constitutionnelle du promoteur du gène *MLH1* est réalisée au CHU de Lille dans le cadre du diagnostic de syndrome de Lynch depuis 2009. Grâce à un recrutement national de patients, plus de soixante-dix cas index et apparentés porteurs d'une épimutation constitutionnelle ont été identifiés. Une transmission de cette épimutation sur au moins deux générations a été mise en évidence dans six familles (épimutations secondaires), permettant l'identification de variants génétiques qui ségrègent avec l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*.

Afin de mieux comprendre ces épimutations, nous exploitons la capacité des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) à induire des modifications épigénétiques *de novo*. Les iPSCs, généralement utilisées pour leur potentiel de différenciation cellulaire, possèdent également la machinerie nécessaire à la méthylation *de novo*. Nous avons ainsi développé des modèles cellulaires d'épimutations constitutionnelles de *MLH1* à partir d'iPSCs de donneurs sains, en introduisant par CRISPR-Cas9 les variants génétiques identifiés chez des patients porteurs d'une épimutation secondaire. Ces modèles ont montré que l'introduction des variants ponctuels dans les cellules entraîne une méthylation *de novo* du promoteur du gène *MLH1*, mise en évidence par digital droplet methyl-specific PCR (ddMSP). Par ailleurs, afin d'évaluer l'impact fonctionnel de cette méthylation, nous avons étudié l'expression de *MLH1* à l'aide de différentes approches : qPCR, single-cell RNA-seq, immunofluorescence et cytométrie en flux. Ces analyses permettent d'explorer les conséquences transcriptionnelles et protéiques de l'épimutation dans un contexte cellulaire contrôlé.

Ces modèles cellulaires vont permettre de disséquer les mécanismes moléculaires responsables de l'établissement de ces marques épigénétiques. À terme, cette recherche pourrait ouvrir la voie à des stratégies thérapeutiques novatrices basées sur une déméthylation active et sélective du promoteur de *MLH1*, supprimant ainsi l'épimutation responsable de la prédisposition aux cancers.

#### Références :

Leclerc J, et al. Diversity of genetic events associated with *MLH1* promoter methylation in Lynch syndrome families with heritable constitutional epimutation. *Genet Med*. 2018;20:1589-1599. (PMID: 29790873)

Hitchins MP. The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12:189-205. (PMID: 23462881)

**Mots clés : Syndrome de Lynch, *MLH1*, épimutations constitutionnelles, iPSCs, CRISPR-Cas9**





#### 21) Study of the link between spatial memory and sleep in women with newly diagnosed breast cancer: A pilot study.

Melvin GALIN<sup>1,2</sup>, Clara ELIA<sup>1</sup>, Franka GLÖCKNER<sup>3</sup>, Laura DE GIROLAMO<sup>1</sup>, Julien CHAVANT<sup>1</sup>, Channkanira SAN<sup>4</sup>, Marie FERNETTE<sup>4</sup>, Jean-Michel GRELLARD<sup>4</sup>, François GERNIER<sup>5</sup>, Bénédicte CLARISSE<sup>4</sup>, Gina JOUE<sup>1</sup>, Florence JOLY<sup>4</sup>, Fausto VIADER<sup>1</sup>, Carine SEGURA-DJEZZAR<sup>6</sup>, Gaëlle QUARCK<sup>2</sup>, Bénédicte GIFFARD<sup>1</sup>, Joy PERRIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, Inserm, EPHE, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1077, NIMH, 14000 Caen, France.

<sup>2</sup> Université de Caen Normandie, Inserm, GIP Cyceron, UMR-S 1075 | MOBILITÉS : VIEILLISSEMENT, PATHOLOGIE, SANTÉ - Comete, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Faculty of Psychology, Chair of Lifespan Developmental Neuroscience, TU Dresden, 01062 Dresden, Germany.

<sup>4</sup> Service de Recherche Clinique, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Service infirmier de parcours de soin, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>6</sup> Unité de soin du cancer du sein, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

**Introduction :** Spatial memory is an essential daily life component. It allows the memorization of spatial information and orientation, being part of a field of cognition rarely studied in humans using dedicated tasks. It is also known that, in general population, altered sleep is linked to cognitive disruptions and sleep highly contributes memory functioning, including spatial memory (Brownlow et al., 2020; Cellini, 2017). Such a link between sleep and spatial memory is unknown in breast cancer, even though it is known that these patients suffer from cognitive disruptions even before adjuvant treatments (Lange et al., 2020; Morel et al., 2015). Those alterations include, especially, difficulties in executive functioning (Yao et al., 2017) and episodic memory, both implied in spatial memory (Brown & Chrostil, 2019).

**Method :** Those preliminary data comprised six women newly diagnosed with a breast cancer evaluated after surgery and before adjuvant treatments, and 15 healthy control women, all presenting sleep complaints. All participants completed questionnaires related to sleep complaints, wore an actometer for 14 nights, and performed a computerized spatial memory task.

The questionnaires were the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), evaluating the sleep quality and the Insomnia Severity Index (ISI), evaluating the insomnia. A higher score meant a more disturbed sleep.

The proxy of sleep parameters derived from actigraphy were converted into variation coefficients over the 14 nights of recording.

The spatial memory task consists in correctly putting back four previously collected objects at their original place. Participants have three trials with computer feedback each per object and their spatial memory performance is measured during this phase. This performance is expressed in virtual meters (vm). During the second phase, environment changes were done in the task (either a location cue changed place, or the borders of the arena were enlarged). Participants had one try per change per object. A deviation angle was calculated for each try, giving us a proxy of the navigation strategy used (Theta LM for the location cue and Theta B for the borders). The smaller the deviation angle was, the most the corresponding strategy was used. The memory performance and navigation strategies were evaluated before (D1) and after a night of sleep (D2). Deltas were calculated between D1 and D2 for both the number of correct trials (for memory performance) and the deviation angles (for orientation strategies).

Differences between patients and controls were evaluated with Wilcoxon tests. Spearman correlations were calculated for all participants together between deltas and sleep questionnaires and sleep parameters obtained with actigraphy.

**Results :** No significant differences were observed between patients and controls for the ISI and the PSQI ( $p > 0.7$ ) as well as for the spatial memory parameters ( $p > 0.2$ ). Results showed a trend for significant difference between groups on sleep parameters (duration of wake after sleep onset and total sleep period are higher in the patients group) ( $p = 0.08$ ). Significant correlations were found between spatial navigation strategies and proxy measures of sleep: Between the sleep fragmentation index and Theta LM ( $r = -0.73$ ;  $p = 0.0001$ ), between the total sleep period and Theta B ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.04$ ) and between the total sleep time and Theta B ( $r = 0.53$ ;  $p = 0.009$ ).

None of the other correlations reached significance.

**Discussion :** For now, these preliminary results suggest sleep modifications that are associated with spatial memory strategies in breast cancer patients even before the start of adjuvant treatments. These results are in favor with relationship between sleep and spatial memory, as previously reported in healthy participants. Such a link will be further compared between patients and controls given that data are still being collected - 50 BC patients and 25 healthy controls are expected.

**Mots clés :** Breast Cancer, Spatial Memory, Actigraphy, Sleep Associated Parameters, Sleep Quality



### 22) Impacts psychosociaux et qualité de vie des adolescents et jeunes adultes en rémission d'une tumeur cérébrale.

Géraldine GAZZO, Clara LEFEBVRE, Kristopher LAMORE

Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F 59000 Lille, France

**Contexte :** En oncologie pédiatrique, les tumeurs cérébrales représentent le second type de cancer le plus diagnostiqué, après les leucémies, et touchent environ 500 enfants chaque année en France. Si le taux de survie des jeunes patients atteints d'une tumeur cérébrale a considérablement augmenté ces 50 dernières années, la maladie et les traitements administrés engendrent bien souvent des séquelles à long-terme. Ces répercussions représentent un défi majeur, tant pour l'enfant que pour sa famille. Au-delà des séquelles physiques et endocrinologiques, des troubles neurocognitifs affectent plus de 40% des enfants et adolescents ayant survécu à une tumeur cérébrale, se traduisant par une diminution globale du quotient intellectuel, des difficultés d'apprentissage et une altération des processus attentionnels. Au niveau émotionnel, les patients peuvent présenter des difficultés psychologiques - telles que des troubles anxieux ou des difficultés sociales - ou comportementales, comme de l'agitation ou une impulsivité excessive. Ces obstacles auxquels les jeunes patients sont confrontés se répercutent sur tous les aspects du quotidien, et affectent bien souvent leur estime de soi, résultant en une baisse significative de la qualité de vie. Il est donc crucial de détecter les difficultés de ces jeunes patients à un stade précoce afin de leur offrir, ainsi qu'à leur famille, une prise en charge spécifique. En outre, ces différentes séquelles ont souvent été étudiées individuellement et les liens entre elles peu discutés.

**Objectif :** L'objectif de notre étude est de réaliser une revue systématique qui vise à examiner l'impact des traitements des tumeurs cérébrales pédiatriques sur la qualité de vie, en accordant une attention particulière à l'estime de soi, la socialisation, l'autonomie, ainsi qu'à l'apprentissage et à l'intégration académique ou professionnelle des patients.

**Méthode :** En suivant les directives internationales PRISMA, nous avons cherché les bases de données PubMed, Embase, PsychINFO et Cochrane afin d'en extraire les études pertinentes. Les critères d'inclusion ciblaient les enfants ayant reçu un diagnostic de tumeur cérébrale avant l'âge de 18 ans, et étant en rémission, ainsi que leurs parents. Les articles éligibles correspondaient à ceux présentant des données quantitatives provenant de questionnaires, et ceux présentant des données qualitatives issues d'entretiens de recherche. Notre principale variable d'intérêt correspondait aux impacts psychosociaux des tumeurs cérébrales et de leurs traitements, tels que rapportés par les survivants et perçus par leurs parents. Nous avons également étudié les interventions existantes visant à prévenir ces impacts, en définissant les impacts psychosociaux comme les effets causés par des facteurs environnementaux et/ou biologiques - ici le cancer et ses traitements - sur les aspects sociaux et/ou psychologiques de l'individu. Trois domaines d'impact ont été considérés, à savoir (i) la sphère individuelle, (ii) la sphère socio-relationnelle, et (iii) l'environnement.

**Résultats préliminaires :** Parmi 5697 articles éligibles, 1238 articles ont été identifiés pour lecture du texte intégral. Ce travail étant actuellement en cours, le nombre final d'article inclus dans notre revue systématique sera connu d'ici mars 2025, tandis que l'analyse des données sera réalisée en avril 2025.

Face aux séquelles à long-terme dont souffrent les jeunes patients suite à une tumeur cérébrale, nous avons pu constater que le soutien social qui leur est proposé ainsi qu'à leur famille reste hétérogène et se fait le plus souvent sur une base individuelle. A ce stade, il n'existe que peu de psychoéducation ou d'interventions spécialisées comprenant à la fois des enfants et leurs familles, malgré les éléments suggérant que de telles initiatives pourraient améliorer leur qualité de vie.

**Perspectives :** En dressant un large bilan des impacts psychosociaux des tumeurs cérébrales et de leurs traitements sur les jeunes patients tout au long de leur vie, cette étude facilitera le développement d'interventions ciblant les enfants et leurs familles qui doivent relever les défis inhérents à un diagnostic de tumeur cérébrale.

**Mots clés :** *Qualité de vie, tumeur cérébrale pédiatrique, impacts psychosociaux, estime, intervention*



Maxime GREMBER<sup>1,2</sup>, Clément DELANNOY<sup>1</sup>, Larissa SCHROETER<sup>3</sup>, Robert-Lee WALKER<sup>4</sup>, Christophe BIOT<sup>1</sup>, Martina MÜHLENHOFF<sup>3</sup>, Duan ZHENFENG<sup>4</sup>, Valérie CHOPIN<sup>2</sup>, Sophie GROUX-DEGROOTE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UGSF

<sup>2</sup> OncoLille Canther

<sup>3</sup> Medizinische Hochschule Hannover

<sup>4</sup> Miami Miller School of Medicine

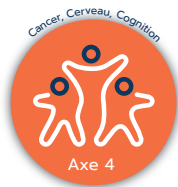
L'ostéosarcome est le sous-type de cancer osseux le plus fréquent, touchant principalement les adolescents. Qu'il soit localisé ou métastatique, ce cancer est traité depuis plus de 50 ans, sans progrès dans le taux de survie global, par la chirurgie, combinée à une trithérapie associant méthotrexate, doxorubicine et cisplatine. Cependant, la chimiorésistance présente chez 40% des patients, principalement liée à la doxorubicine et attribuée à l'action de la pompe d'efflux MDR1, réduit drastiquement le taux de survie des patients, qui passe de 70 % à moins de 20 %.

Les gangliosides, des glycosphingolipides membranaires, jouent un rôle clé dans la régulation des récepteurs à activité tyrosine kinase. Dans le contexte de l'ostéosarcome, les gangliosides stimulent la croissance et la prolifération tumorales, notamment le ganglioside di-sialylé GD2. Plusieurs études rapportent une corrélation entre les gangliosides et l'activité des pompes d'efflux, affectant ainsi la résistance aux chimiothérapies. Cependant, aucune recherche approfondie n'a exploré cette relation spécifique dans l'ostéosarcome. Certains gangliosides pourraient ainsi représenter à la fois des biomarqueurs de sensibilité/résistance à la chimiothérapie, et des cibles thérapeutiques potentielles.

Dans le cadre de mes travaux, j'ai caractérisé le profil gangliosidique de lignées d'ostéosarcome sensibles et résistantes à la chimiothérapie doxorubicine. Mes résultats montrent des différences majeures dans la signature gangliosidique des lignées résistantes par rapport aux sensibles, avec une expression des gangliosides GD2 et OAcGD2 essentiellement dans les lignées sensibles. De manière intéressante, l'inhibition de la biosynthèse des gangliosides permet de resensibiliser les lignées résistantes à la doxorubicine et au méthotrexate.

L'identification des espèces gangliosidiques responsables de la chimiorésistance ainsi que les mécanismes impliqués dans cette relation, pourraient ouvrir de nouvelles perspectives d'amélioration des traitements de l'ostéosarcome.

**Mots clés : Ostéosarcome Résistance Gangliosides MDR1**



### 24) Approche combinatoire ciblant des systèmes peptidergiques aux propriétés chimiotactique et angiogénique dans le traitement du glioblastome.

Manon GRENET<sup>1,2</sup>, Lucie PREVOST<sup>1,2</sup>, Lucie MARTIN<sup>1,2</sup>, Maëlle PIERTERS<sup>1,2</sup>, Alexandre MUTEL<sup>1,2</sup>, Laurence DESRUES<sup>1,2</sup>, Vadim LE JONCOUR<sup>3</sup>, Fabrice MORIN<sup>1,2</sup>, Hélène CASTEL<sup>1,2</sup>, Pierrick GANDOLFO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> U1245 - Cancer and Brain Genomics

<sup>2</sup> IRIB Institut de Recherche et d'Innovation en Biomédecine

<sup>3</sup> Faculté de médecine, Université d'Helsinki, Helsinki, Finlande

Hautement invasifs, les glioblastomes (GB) constituent les tumeurs cérébrales d'origine gliale les plus agressives. Malgré un traitement associant résection chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie concomitante au témozolomide (TMZ, protocole de Stupp), l'espérance de vie des patients reste très limitée. En effet, les cellules de GB modulent le microenvironnement tumoral en stimulant l'angiogenèse et en favorisant un phénotype immunosupresseur des cellules immunitaires, permettant ainsi l'échappement tumoral. Des interactions complexes entre les cellules tumorales et leur environnement expliquent en partie la résistance aux traitements conventionnels. Promue par les cellules de GB et la présence de zones hypoxiques, une vascularisation anormale péri- et intratumorale limite l'accès des agents thérapeutiques et permet l'invasion tumorale du parenchyme sain. Ce contexte particulier favorise aussi la plasticité cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse des GB, un phénomène clé qui les rend plus agressifs et résistants.

Principalement connus pour leurs propriétés vasoactives, plusieurs systèmes neuropeptidergiques incluant l'angiotensine II (AngII), l'adrénomédulline, la bradykinine, l'apeline et l'urotensine II (UII), ainsi que leurs récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), apparaissent surexprimés dans les GB. Des données croissantes de la littérature montrent qu'ils participent aux mécanismes tumorigéniques comme la prolifération, l'invasion et l'angiogenèse. Par ailleurs, des interactions fonctionnelles entre les récepteurs de ces neuropeptides ont été mises en évidence, suggérant qu'ils puissent agir de façon synergique dans des processus clés de la gliomagenèse. Notre objectif est de cibler ces systèmes peptidergiques vasoactifs aux propriétés chimiotactiques en utilisant des ligands sélectifs de leurs RCPG, des ligands bivalents et/ou des modulateurs de la production endogène de ces peptides.

Nous avons dans un premier temps observé la présence des ARNm codant les couples peptide/récepteur dans une série de lignées gliomales humaines commerciales ou dérivées de patients, ainsi que dans une lignée de cellules endothéliales cérébrales humaines (hCMEC/D3). En adéquation avec l'hétérogénéité tumorale bien documentée sur les GB, les niveaux d'expression varient selon les lignées, avec notamment une présence constitutive des couples ligand/récepteur des systèmes urotensinergique et angiotensinergique dans les lignées U87, 8MG et hCMEC/D3. A l'aide d'un modèle de cellules HEK293 transfectées par un vecteur codant les récepteurs UT de l'UII et/ou AT1 de l'AngII, nous avons dans un premier temps démontré l'existence d'interactions fonctionnelles entre ces RCPG, e.g. la présence d'AT1 renforce les propriétés chimiotactiques de l'UII tandis que la présence d'UT diminue celles de l'AngII. Sur les cellules hCMEC/D3, qui expriment de façon constitutive nos récepteurs d'intérêt, des phénomènes d'antagonisme croisé (à l'aide de GSK1562590 et de Losartan ciblant UT et AT1 respectivement) ont dans un deuxième temps été observés sur le chimiotactisme de l'AngII et de l'UII. Ainsi, les hCMEC/D3 sont utilisées pour évaluer l'impact de ligands d'UT ou d'AT1 sur la croissance et la migration cellulaire, ainsi que sur la tubulogenèse. Afin de nous rapprocher du microenvironnement des GB, ces expériences sont menées en mono- ou co-culture (+/- cellules gliomales), en conditions normo- ou hypoxiques, et en l'absence ou présence de la chimiothérapie TMZ. In vivo, chez des souris Nude porteuses d'une xénogreffe de cellules de GB U87, des premières expériences ont révélé que l'antagonisme combiné d'AT1 et UT freine de manière synergique la croissance du GB et augmente de façon significative la survie des animaux.

En conclusion, nos résultats suggèrent qu'une approche combinatoire ciblant des récepteurs de systèmes peptidergiques aux propriétés vasoactives et chimiotactiques permettrait de contrer la récurrence des GB en contrôlant l'angiogenèse tumorale anormale (et donc l'accès aux traitements) et en limitant la migration et l'invasion du parenchyme sain. Le développement de cette stratégie pourrait améliorer l'efficacité des thérapies actuelles et offrir de nouvelles perspectives pour les patients atteints de GB.

Travaux soutenus par la Région Normandie et les Fonds Européens du Développement Régional (FEDER, RIN NeurOncochimie), la Ligue contre le Cancer Normandie, le Géluc, l'Université de Rouen Normandie et l'Inserm.

**Mots clés : Glioblastome, GPCR, urotensine II, angiotensine II, thérapies**



### Poster

#### 25) Evaluation de l'impact d'une nouvelle modalité de Thérapie Photodynamique (PDT) ciblée sur le microenvironnement inflammatoire du cancer épithélial de l'ovaire.

Nadia HAGE ALI<sup>1</sup>, Nicolas STOUT<sup>1</sup>, Margaux MERLIER<sup>1</sup>, Morgane MOINARD<sup>2</sup>, Jackie MASSOUD<sup>1</sup>, Guillaume GROLEZ<sup>1</sup>, Clément BOUCHEZ<sup>1</sup>, Céline FROCHOT<sup>2</sup>, Olivier MORALES<sup>1,3</sup>, Yohan KERBAGE<sup>1</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ.Lille, Inserm, CHU Lille, U1189-ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, UMR 7274 CNRS, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, 54000 Nancy, France

<sup>3</sup> CNRS, UMR9020, F-59000 Lille, France

*\*Equally contributed authors*

**Introduction :** Le cancer de l'ovaire épithélial (OEC) demeure une pathologie mortelle et redoutée en oncologie gynécologique en raison de son diagnostic tardif et de l'efficacité limitée des traitements de première ligne. Il se caractérise par un microenvironnement tumoral immunosuppresseur et inflammatoire où divers médiateurs jouent un rôle crucial dans la progression tumorale. Parmi ces médiateurs, l'interleukine-6 (IL-6) agit comme une cytokine pro-inflammatoire et se trouve à des niveaux élevés dans l'ascite et les tissus cancéreux de l'ovaire, jouant un rôle clé dans ce contexte inflammatoire. En ce sens, l'IL-6 est corrélée à un mauvais pronostic des patients, ainsi qu'à une survie sans progression et à une survie globale réduites. C'est l'un des médiateurs de l'inflammation avec de nombreuses fonctions dans l'initiation, la promotion, la progression et la dissémination des cellules cancéreuses. Il a un impact significatif sur la propagation de la maladie via la voie de signalisation JAK2/STAT3, qui est l'une des voies de signalisation les plus inflammatoires. C'est pourquoi, le développement d'une nouvelle thérapie capable de contrôler ce microenvironnement inflammatoire médié par l'IL-6 pourrait être pertinente afin d'améliorer le pronostic des patientes. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de la thérapie photodynamique (PDT), connue pour induire la mort des cellules cancéreuses, sur la modulation du microenvironnement inflammatoire, afin de la proposer comme une nouvelle stratégie thérapeutique adjuvante.

**Méthodes :** Afin de réaliser un effet PDT, une molécule photosensibilisante (PS) breveté par notre laboratoire a été utilisée (WO/2019/016397). Cette molécule est couplée à l'acide folique afin de cibler le récepteur aux folates (FR $\alpha$ ) surexprimé dans 80% des cas sur les cellules cancéreuses ovariennes. Quant à la source lumineuse qui permettra l'activation du PS, un dispositif d'illumination de longueur d'onde d'excitation spécifique au PS qui est de 672 nm a été utilisé. Des études ont été menées in vitro évaluant, par western blot, l'expression protéique de l'interleukine 6 (IL-6) sur deux lignées cellulaires de cancer ovarien (OVCAR3 et SKOV3) traitées ou non par la PDT. Par ailleurs, la sécrétion d'IL-6 a été également évaluée par un test ELISA à différents temps post-PDT (24h, 48h et 72h post PDT).

**Résultats :** Nous avons constaté que, dans les conditions basales, les lignées SKOV3 et OVCAR3 produisaient des quantités importantes d'IL-6, bien que les cellules SKOV3 en sécrètent une quantité plus élevée que les OVCAR3. En revanche, lorsque ces cellules sont soumises à la PDT, les résultats en western blot montrent une diminution de l'expression protéique de l'IL-6, contrairement aux conditions contrôles non traitées. Ces résultats ont également été corrélés à une diminution significative de la sécrétion de l'IL-6 et cette inhibition s'avère durable dans le temps.

**Conclusion :** De façon intéressante, ces résultats suggèrent pour la première fois, une capacité de la PDT à moduler le microenvironnement inflammatoire en inhibant la sécrétion de l'IL-6, une cytokine clé dans la progression du cancer. Cet effet anti-inflammatoire de la PDT pourrait contribuer à ralentir la progression des cellules cancéreuses et améliorer le pronostic des patientes. Ainsi, l'introduction de la PDT comme traitement adjuvant devrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour un cancer qui se trouve actuellement dans une impasse thérapeutique.

**Mots clés :** Thérapie photodynamique, Photosensibilisateurs, cancer ovarien, micro-environnement inflammatoire, Interleukine-6





#### 26) Rôle du microenvironnement dans le développement de métastases cérébrales dans le cancer du sein triple négatif.

Eloïse HAPPERNEGG<sup>1,2</sup>, Lucie DEHOUCQ<sup>2</sup>, Nathan LANERET<sup>1</sup>, Loris DELFLY<sup>1</sup>, Xuefen LE BOURHIS<sup>1</sup>, Fabien GOSSELET<sup>2</sup>, Robert-Alain TOILLON<sup>1,3</sup>, Caroline MYSIOREK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277, Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies (CANTHER), équipe « Plasticité cellulaire & cancer », 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ Artois, laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (LBHE), UR 2465, 62300, Lens, France

<sup>3</sup> GdR2082 APPICOM- « Approche intégrative pour une compréhension multi-échelles de la fonction des protéines membranaires »

Avec plus de deux millions de nouveaux cas et 666 000 décès recensés par an dans le monde, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et représente la première cause de décès par cancer chez la femme. La principale cause de ces décès est liée au développement de métastases, qui atteignent le cerveau dans environ 20 % des cas. Les atteintes neurologiques causées par ce type de métastases dégradent la qualité de vie des patientes : altération de la motricité, pertes de mémoire ou encore troubles sensoriels en plus d'aggraver considérablement le pronostic. En raison de sa nature particulièrement agressive, le sous-type triple négatif (TN) présente le pronostic le plus sombre, affichant une médiane de survie post-diagnostic de métastases cérébrales ne dépassant pas 6 mois. La formation de métastases cérébrales repose sur des mécanismes complexes qui requièrent une communication étroite avec un microenvironnement doté de caractéristiques uniques. Parmi ces étapes, les interactions entre les cellules cancéreuses et l'endothélium cérébral, qui constitue la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE), sont des prérequis indispensables. La BHE possède une architecture particulière puisque les cellules endothéliales sont en contact étroit avec les péricytes avec lesquels elles partagent la même membrane basale, et cet ensemble est recouvert par un manchon de pieds astrocytaires. La BHE est perturbée en présence de cellules cancéreuses, où notamment une altération de la population de péricytes a pu être mise en évidence. De plus, les thérapies utilisées pour traiter ces métastases cérébrales, en particulier la radiothérapie, peuvent également induire directement des dommages sur ces péricytes.

L'objectif de ce projet est d'étudier l'implication des péricytes dans les étapes d'interaction des cellules cancéreuses mammaires TN avec l'endothélium des capillaires cérébraux.

Pour ce faire, un modèle in vitro humain de BHE est utilisé, où les cellules endothéliales sont co-cultivées sur insert filtrés pendant 6 jours avec des péricytes cérébraux en fond de puit afin d'acquérir leurs propriétés de BHE.

Grâce à ce modèle, nous avons pu montrer que les cellules cancéreuses mammaires TN adhèrent d'avantage à l'endothélium en l'absence de péricytes et de leurs sécrétions sans modification de la perméabilité endothéliale. Sur un temps d'incubation plus important, la perméabilité endothéliale est augmentée en présence de cellules cancéreuses lorsque les péricytes sont absents, mais n'est cependant pas impactée par ces dernières en présence de péricytes. Afin d'élucider les mécanismes impliqués dans les augmentations d'adhérence à la BHE observées en l'absence des péricytes, les milieux des compartiments inférieurs à l'issue des trois heures d'incubation avec les cellules cancéreuses ont été analysés par cytokine array. A l'issue de la révélation de ces membranes, nous avons identifié protéines solubles dont la présence variait entre les différentes conditions : 2 facteurs potentiels favorisant l'adhérence d'avantage présents dans la condition sans péricytes, et 22 facteurs potentiels inhibant l'adhérence d'avantage présents dans la condition avec péricytes.

Ces résultats semblent montrer un effet protecteur des péricytes sur l'endothélium vis-à-vis des cellules cancéreuses, en limitant leur adhérence et en permettant le maintien de la perméabilité endothéliale en leur présence. A terme, le ciblage de ces mécanismes impliqués dans les interactions entre les cellules cancéreuses mammaires et les cellules endothéliales des capillaires cérébraux pourrait contribuer à limiter le passage de cellules cancéreuses mammaires au sein du parenchyme cérébral, et ainsi, améliorer le pronostic des patients.

**Mots clés :** Cancer du sein, Métastases cérébrales, Microenvironnement, Barrière hémato-encéphalique





### Poster

#### 27) Le canal ionique TRPM2 augmente la résistance des cellules cancéreuses mammaires à la radiothérapie.

Alice HASSELSWEILLER, Dimitra GKIKI

UMR9020 Canther



Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente dans le monde et la principale cause de décès liés au cancer chez les femmes. Parmi ces cancers, 15 % sont des cancers du sein triple négatif (TNBC), une forme agressive caractérisée par l'absence des récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone, ainsi que par l'absence de surexpression du récepteur HER2. Cette particularité rend inefficaces les thérapies ciblées utilisées pour d'autres types de cancers du sein, laissant la chimiothérapie et la radiothérapie comme principales options thérapeutiques. Cependant, environ 50 % des TNBC développent une résistance à ces traitements, augmentant ainsi le risque de récurrence. Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques est donc un enjeu majeur.

Les canaux ioniques, notamment ceux de la famille TRP (Transient Receptor Potential), jouent un rôle clé dans la progression tumorale en régulant des processus cellulaires essentiels comme la prolifération, la migration et la survie cellulaire. Dans notre laboratoire, nous avons analysé l'expression des canaux TRP dans les cellules TNBC après des traitements de chimio- et radiothérapie. Plusieurs canaux se sont révélés dérégulés, mais TRPM2 (Transient Receptor Potential Melastatin 2) a retenu notre attention. Ce choix a été renforcé par des analyses de survie issues de Kaplan-Meier Plotter, ainsi que par des tests d'imagerie calcique fonctionnelle.

Nos résultats préliminaires indiquent que l'expression de TRPM2 est significativement augmentée après un traitement par radiothérapie. De plus, son activation par le cumène hydroperoxyde (Cpx) améliore la viabilité des cellules TNBC chimio-traitées, tandis qu'aucun effet n'est observé sur les cellules non traitées. À l'inverse, l'inhibition de TRPM2, via des inhibiteurs pharmacologiques ou des siRNA, entraîne une diminution marquée de la viabilité cellulaire, confirmée par cytométrie en flux. L'analyse de données cliniques révèle également qu'une surexpression de TRPM2 est associée à un pronostic défavorable chez les patientes TNBC après chimiothérapie, suggérant un rôle clé dans la résistance thérapeutique.

TRPM2 est un régulateur central du calcium intracellulaire et est largement exprimé dans les cellules immunitaires, neuronales et endothéliales. Son activité est régulée par divers signaux tels que le stress oxydatif, la température et des ligands spécifiques. Lorsqu'il est activé, TRPM2 favorise l'entrée de calcium et de sodium, modifiant le potentiel membranaire et déclenchant différentes réponses cellulaires. Dans les cellules normales, il participe à l'apoptose, mais paradoxalement, dans les cellules cancéreuses, son activation favorise la survie et la prolifération tumorale.

Des études récentes ont également révélé la présence de TRPM2 dans d'autres compartiments cellulaires, notamment dans le noyau et l'interface mitochondrie-réticulum endoplasmique. Cette localisation intracellulaire variée suggère des rôles supplémentaires au-delà du contrôle du calcium, notamment dans la signalisation de survie cellulaire et la régulation métabolique. Dans un contexte tumoral, TRPM2 pourrait ainsi jouer un rôle crucial dans la résistance aux traitements. Afin d'explorer sa localisation intracellulaire, nous avons généré des lignées stables de cellules MDA-MB-231 (modèle cellulaire TNBC) exprimant des marqueurs fluorescents ciblant spécifiquement la membrane plasmique, le réticulum endoplasmique et les mitochondries. L'immunofluorescence à l'aide d'un anticorps anti-TRPM2 permettra de valider la colocalisation de TRPM2 avec ces structures et d'affiner notre compréhension de son rôle dans la survie et la résistance des cellules TNBC aux traitements.

Nos résultats suggèrent que TRPM2 pourrait être une cible thérapeutique prometteuse dans le TNBC. En inhibant son activité, il pourrait être possible d'améliorer l'efficacité des traitements existants et de surmonter la résistance thérapeutique. Mieux comprendre son rôle et sa distribution intracellulaire pourrait ainsi ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces.

**Mots clés : Cancer du sein triple négatif, canaux ioniques, TRPM2, radiothérapie, résistance thérapeutique, survie cellulaire**



#### 28) Blood vessels-on-chip for the study of the effects of anti-cancer therapies on angiogenesis.

Ibtihal HEZILI<sup>1,2</sup>, Alice M. LEROY<sup>1,2</sup>, Faruk A. SHAIK<sup>1,2</sup>, Fabrice SONCIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> LIMMS/IIS-CNRS IRL 2820/Centre Oscar Lambret/University of Lille, SMMiL-E Project, Lille, France

<sup>2</sup> CNRS, IRL2820, LIMMS/IIS, University of Tokyo, Tokyo, Japan

The vascular system is a complex network of blood vessels that supply organs with oxygen and nutrients. In the context of cancer, the formation of blood vessels by angiogenesis promotes tumour growth and metastasis. Immunotherapies and anti-angiogenic therapies are now part of the classic arsenal of treatments that directly affect the functions of blood vessels in patients.

This project aims to create and biologically validate new models of vessels-on-a-chip (VoC) to study the effects of treatments currently used in the clinic, single and combined, on the formation of new blood vessels by angiogenesis.

For the making of such angiogenesis models, we employ microfabrication, microfluidics, and VoC 3D approaches[1], [2] to make an initial vessel using human pulmonary endothelial cells, including or not perivascular cells. It is established in a microfluidic channel which displays a lateral inlet used for angiogenic stimulation. The VoC is then perfused using a microfluidic chain and stimulated with growth factors or cancer cells/tumors to induce the angiogenic sprouting.

Once validated, the effects of immunotherapies and anti-angiogenic therapies, combined or not, on the angiogenic sprouts will be evaluated using this model to investigate the underlying molecular mechanisms of this process in response to treatments.

[1]Delannoy E., Tellier G., Cholet J et al. (2022). *Biomedecines* 10(4):797. doi: 10.3390/biomedicines10040797

[2]Pauty J., Usuba R., Cheng IG et al. (2018). *Ebiomedicine* 27, 225-236. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.042

IH is supported by a PhD fellowship from the University of Lille «Precision Health» graduate program. AML is supported by a PhD fellowship from University of Lille, Région Hauts-de-France, and I-SITE ULNE.

**Mots clés : Blood vessels, organ-on-chip, angiogenesis, microfluidics, cancer, therapies**



### Poster

#### 29) Sensibilisation des cancers ovariens aux inhibiteurs de PARP par l'induction d'un phénotype HRD : vers une médecine de précision basée sur l'inhibition d'UBE2N.

Léonie IBAZIZENE<sup>1</sup>, Shafi Ullah KHAN<sup>1</sup>, Lucie THOREL<sup>1</sup>, Edwige ABEILARD<sup>1,2</sup>, Nicolas ELIE<sup>3</sup>, Côme GHADI<sup>4</sup>, Florian SCHWALEN<sup>4</sup>, Charline KIEFFER<sup>4</sup>, Jana SOPKOVA DE OLIVEIRA SANTOS<sup>4</sup>, Anne-Sophie VOISIN-CHIRET<sup>4</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,2,5</sup>, Matthieu MERYET-FIGUIERE<sup>1,2</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme Virtual'His, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, UR 4258 CERMN, Centre d'études et de recherche sur le médicament de Normandie, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

Les cancers de l'ovaire représentent la première cause de décès par cancer gynécologique dans le monde et le taux de survie associé ne dépasse pas 40% pour les stades avancés. Cependant, ces dernières années, leur prise en charge a grandement été améliorée grâce aux inhibiteurs de PARP (PARPi), tel que l'Olaparib. Leur fonctionnement repose sur le fait que l'inhibition de la PARP empêche de réparer les cassures simple brin, conduisant à la formation de cassures double brin. Ce type de lésion est pris en charge soit par la voie de réparation de la Jonction d'Extrémités Non Homologues (NHEJ), un mécanisme peu fidèle conduisant à des réarrangements chromosomiques nombreux et aboutissant à la mort cellulaire, soit par la réparation par Recombinaison Homologue (HR), qui est fidèle et qui permet la survie de la cellule. Lorsque la HR est déficiente (statut HRD), les cellules ne sont pas capables de réparer les cassures induites par les PARPi et meurent. L'efficacité des PARPi est ainsi limitée aux patientes présentant un statut HRD, soit environ 50% des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Le développement de nouvelles approches thérapeutiques permettant d'augmenter la proportion de patientes pouvant bénéficier des PARPi constitue alors un objectif important pour une meilleure prise en charge des cancers ovariens.

UBE2N, une enzyme de conjugaison E2, est un médiateur essentiel de la HR. Des résultats préliminaires au laboratoire ont montré que l'inhibition d'UBE2N (UBE2Ni) sensibilise au platine divers modèles d'organoïdes tumoraux dérivés de patientes. Nous faisons l'hypothèse que l'inhibition de cette protéine pourrait induire un phénotype HRD afin de sensibiliser les tumeurs ovariennes qui ne sont pas HRD à l'action des PARPi.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet de l'inhibition d'UBE2N sur la réparation de l'ADN. Son inhibition par le NSC697923, inhibiteur décrit dans la littérature, a entraîné une augmentation des micronoyaux et des dommages à l'ADN et l'inactivation d'UBE2N par knockout (KO) a conduit à des résultats similaires. De plus, l'inhibition d'UBE2N, qu'elle soit pharmacologique ou génétique, réduit significativement l'activation de la HR. Enfin, nous avons démontré que l'UBE2Ni sensibilise une lignée cancéreuse ovarienne, et un modèle de PTDO HRP, à l'action d'un PARPi ; contrairement à un modèle de PTDO déjà HRD.

Ces résultats encourageants devront être validés sur davantage de modèles de PTDO, et les effets sur la réparation de l'ADN plus finement caractérisés. Ils soulignent également la pertinence de cibler UBE2N pour sensibiliser les cancers de l'ovaire aux PARPi, et possiblement à d'autres médicaments endommageant l'ADN, et justifient la mise en place d'un programme de drug design avec les équipes du Centre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie pour identifier des inhibiteurs d'UBE2N utilisables en clinique.

**Mots clés : Cancer de l'ovaire, inhibiteurs de PARP, UBE2N, réparation de l'ADN**



## Session Jeunes chercheurs

### Poster

Julie JAOUEN

#### 30) Développement d'une stratégie de criblage pour la découverte de nouveaux inhibiteurs du checkpoint immunitaire TIM-3.

Julie JAOUEN<sup>1,2</sup>, Hassiba BOUAFIA<sup>2</sup>, Charlotte CLARISSE<sup>2</sup>, Jean-François GOOSSENS<sup>1</sup>, Christian BAILLY<sup>2</sup>, Xavier THURU<sup>2</sup>, Laurence GOOSSENS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CHU Lille, ULR 7365 - GRITA - Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, F-59000, Lille, France.

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR 9020 - UMR 1277, Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000, Lille, France.

Pour contrôler la réponse immunitaire, l'activité des cellules immunitaires est régulée par plusieurs points de contrôle activateurs et inhibiteurs. Afin d'éviter l'élimination, les cellules tumorales détournent ces points de contrôle inhibiteurs en leur faveur, entraînant ainsi l'épuisement des cellules immunitaires. Les traitements d'immunothérapie ciblant le point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 ont prouvé leur efficacité clinique pour inverser l'épuisement du système immunitaire.<sup>[1]</sup> Une meilleure caractérisation de ces points de contrôle a conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses, notamment le récepteur co-inhibiteur *T cell Immunoglobulin and Mucin domain 3* (TIM-3).<sup>[2,3]</sup> La surexpression du récepteur TIM-3 a été rapportée dans un large panel de tumeurs solides et dans les leucémies myéloïdes. Mais à ce jour, encore peu d'options thérapeutiques ciblant TIM-3 sont disponibles.

Dans ce contexte, nous décrivons ici le développement d'une stratégie de criblage visant à identifier de nouvelles petites molécules inhibitrices de TIM-3. Sur la base d'un criblage de fragments rapporté dans la littérature, une librairie de dérivés quinazolinones a été synthétisée.<sup>[4]</sup> Des tests biophysiques de thermophorèse à micro-échelle (MST) et fluorimétrie à balayage nano-différentiel (nanoDSF) ont été mis au point pour évaluer l'affinité des molécules interagissant avec TIM-3. Enfin, un système de FRET basé sur le transfert de fluorescence entre le récepteur et sa protéine médiatrice BAT-3 est en cours de développement afin d'évaluer l'activité potentielle des molécules anti-TIM-3.

#### Références :

[1] Yang, J. et al. *Med Res Rev* 2019, 39 (1), 265-301.

[2] Wolf, Y. et al. *Nat Rev Immunol* 2020, 20 (3), 173-185.

[3] Bailly, C. et al. *Biochemical Pharmacology* 2023, 209, 115445.

[4] Rietz, T. A. et al. *J Med Chem* 2021, 64 (19), 14757-14772.

**Mots clés : Checkpoint immunitaire, Immunothérapie, TIM-3, quinazolinone, MST, NanoDSF, FRET**



#### 31) Novel Non-Covalent UBE2N Inhibitors for Overcoming PARPi Resistance in Ovarian Cancer.

Shafi Ullah KHAN<sup>1,2</sup>, Come GHADI<sup>3</sup>, Leonie IBAZIZENE<sup>1,2</sup>, Florian SCHWALEN<sup>3</sup>, Charline KIEFFER<sup>3</sup>, Jana SOPKOVA DE OLIVEIRA SANTOS<sup>3</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2</sup>, Anne Sophie VOISIN-CHIRET<sup>3</sup>, Matthieu MERYET-FIGUIERE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM U1086 ANTICIPE (Interdisciplinary Research Unit for Cancers Prevention and Treatment), BioTICLA laboratory (Precision medicine for ovarian cancers), Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Comprehensive Cancer Center François Baclesse, Caen, France

<sup>3</sup> Normandie University, UNICAEN, CERMN, Caen, France

Ovarian cancer poses a major global health challenge, resulting in approximately 200,000 deaths annually. While Poly ADP-ribose polymerase inhibitors (PARPi) offer a promising treatment strategy, their effectiveness is primarily limited to patients with deficiencies in the homologous recombination (HR) pathway, affecting only about half of the patient population. This highlights a critical need for novel approaches to enhance PARPi efficacy and broaden its applicability in ovarian cancer. UBE2N, an E2 ubiquitin ligase, emerges as a promising target to improve the efficacy of PARPi therapy. This enzyme plays a crucial role in the HR pathway, a vital mechanism for DNA repair. By inhibiting UBE2N and disrupting the HR pathway, we aim to render ovarian cancer cells sensitive to PARPi treatment, allowing it to potentially benefit a wider range of patients. Our lab research demonstrated how UBE2N inhibition enhances ovarian cancer cell sensitivity to DNA-targeting drugs, particularly PARPi. While research on UBE2N inhibitors is in its early stages, there are promising options of covalent inhibitors like NSC697923 and BAY 11-7082, and non-covalent inhibitors like ML307. However, none of these molecules have the necessary properties for pre-clinical or clinical development. This research aimed to develop novel, non-covalent UBE2N inhibitors to enhance PARPi effectiveness in ovarian cancer. To identify potential UBE2N inhibitors, we utilized a combined structure- and ligand-based virtual screening approach, targeting the 19,000-compound CERMN Chemolibrary. The screening was based on three available UBE2N structures (PDB codes: 4ONM, 6UMP, and 3HCU), which capture distinct conformations of the flexible 114-124 loop. This loop, located near the active site residue Cys87, is critical for defining the shape and volume of the active site cavity. Conformational changes within the loop can therefore directly impact binding and potentially modulate the UBE2N activity. Promising compounds were selected based on their interaction energy and the stability of the formed complexes. Virtual screening identified 24 promising compounds targeting UBE2N's active site. Selected compounds were then evaluated in cell-based assays for their ability to sensitize SKOV3 ovarian cancer cells to the PARPi Olaparib. Initial cell-based cytotoxicity assays showed that 5 of these compounds significantly reduced the viability of ovarian cancer cells. Further investigation using a sensitization and colony forming assay identified 2 novel non-covalent UBE2N inhibitors that demonstrated greater potency than the known inhibitor ML307, particularly when combined with Olaparib. These findings suggest that these two novel UBE2N inhibitors have the potential to expand the eligibility for PARPi therapy in ovarian cancer by increasing the sensitivity of tumor cells to Olaparib. Future studies will focus on understanding their precise mechanisms of action and their ability to overcome PARPi resistance.

#### Bibliographic references:

- (a) Wambecke, A., Ahmad, M., Morice, P.-M., et al. (2021). *Molecular oncology*, 15(12), 3659-3678.
- (b) Hodge, C. D., Edwards, R. A., Markin, C. J., et al. (2015). *ACS Chem Biol*, 10(7), 1718-1728.
- (c) Florian, S., Ghadi C., Ibazizene, L., Khan, S., et al. » *J. Med. Chem.* (2025).

**Mots clés : Ovarian Cancer, PARP inhibitors (PARPi), Homologous Recombination (HR) Deficiency, UBE2N, Virtual Screening, Enhanced PARPi sensitivity**



#### 32) Caractérisation d'une nouvelle classification du cancer du sein et identification des régulateurs clés.

Nathan LANERET, Joséphine DUMONT, Jules DUSOL, Geoffrey PAWLAK, Erwan BOGAERT, Wajdi DHIFLI, Chann LAGADEC, Robert-Alain TOILLON, Mohamed ELATI

CANTHER 9020 CNRS - 1277 INSERM

Les marqueurs immuno-histochimiques (IHC), ainsi que les variables clinico-pathologiques sont traditionnellement utilisés pour le diagnostic, le pronostic et la prise de décisions thérapeutiques pour les patientes. Néanmoins, ces classifications histologiques ne reflètent pas toute l'hétérogénéité biologique des cancers du sein.

Le développement des techniques d'analyses de l'expression des gènes à haut débit (microarray) a accru notre compréhension de la complexité des cancers du sein et a permis l'émergence d'une classification moléculaire, basée sur le profilage d'expression de certains gènes intrinsèques. Toutefois, son utilisation reste limitée, dépendant des observations faites via d'autres facteurs cliniques et pathologiques (notamment par IHC).

Néanmoins, la mise en évidence de profils transcriptomiques intrinsèques aux sous-types témoigne de la présence de réseaux de régulations transcriptionnels responsables de l'établissement du phénotype des cellules cancéreuses. Ainsi, à partir des données d'expression génique, un nombre croissant d'études se sont penchées sur la recherche des régulateurs qui seraient responsables de la mise en œuvre des modèles d'expression observés : nommés Master régulateurs (MR).

Les MR représentent des facteurs (FT) et des co-facteurs (co-FT) de transcription déclenchant des réseaux transcriptionnels à grande échelle, à l'origine de processus cellulaires complexes, menant à un phénotype cellulaire.

Une bonne compréhension de l'organisation de ces événements hautement régulés et médiés par les MR est donc cruciale pour élucider la physiologie complexe des différents sous-types.

Récemment, l'équipe DISCO du Professeur ELATI du laboratoire CANTHER a élaboré un outil bio-informatique nommé BRCA-cRegMap qui permet, à partir de données transcriptomiques, d'accéder rapidement à une perspective unifiée sur la façon dont les MR coopèrent pour réguler et influencer les comportements cancéreux.

Sur cette base, l'équipe plasticité a établi une stratégie d'études et de validation des données bio-informatiques et nous avons tout d'abord choisi différentes lignées cellulaires représentatives des sous-types afficher par BRCA-cRegMap et établi une liste de MR caractéristiques de chacun d'entre eux, ayant à la fois la plus grande influence différentielle sur le phénotype des tumeurs et ayant une importance dans la survie des lignées cellulaires. De plus, différentes conditions expérimentales sont en cours d'analyse (surexpression, invalidation de certains MR), afin de déterminer leur impact sur le phénotype cancéreux des lignées cellulaires (prolifération, croissance, migration, invasion).

**Mots clés : Cancers du sein, Classification, Masters régulateurs, BRCA-CRegMap**





#### 33) Étude des besoins et difficultés des professionnels de santé et acteurs de la prise en charge d'enfants et adolescents atteints d'une tumeur cérébrale.

Clara LEFEBVRE, Géraldine GAZZO, Kristopher LAMORE

Univ. Lille, CNRS, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F 59000 Lille, France

**Contexte :** Correspondant à près de 25% des diagnostics en oncologie chez l'enfant et l'adolescent (0 à 18 ans), les tumeurs cérébrales représentent actuellement le deuxième type de cancer le plus diagnostiqué et figurent parmi les cancers les plus meurtriers en pédiatrie. Grâce aux avancées de la médecine au cours des dernières décennies, le taux de survie 5 ans après l'arrêt des traitements atteint environ 80% toutes tumeurs cérébrales confondues, semblablement aux autres cancers pédiatriques. Chez les enfants et les adolescents, les séquelles des tumeurs cérébrales et de leurs traitements sont particulièrement exacerbées car elles surviennent lors de périodes développementales clefs. Parmi celles-ci figurent par exemple des atteintes neurocognitives, des difficultés physiques, psychologiques et relationnelles, ou encore des altérations biologiques, émergeant parfois des années après la fin des traitements. Devant la multiplicité des effets des tumeurs cérébrales, la prise en charge des jeunes patients s'avère complexe à maints égards. Plusieurs études mettent en lumière une insatisfaction à propos de la prise en charge des tumeurs cérébrales en oncopédiatrie tant de la part des patients que des professionnels. Pourtant, au regard de l'ampleur des séquelles et des problématiques que rencontrent les patients atteints d'une tumeur cérébrale en oncopédiatrie, les recherches à propos des besoins et difficultés des professionnels restent lacunaires.

**Objectif :** Afin d'assurer la perpétuelle amélioration et l'exercice adapté des professionnels, cette étude a pour objectif d'identifier leurs besoins et leurs difficultés dans la prise en charge des jeunes patients ayant reçu un diagnostic de tumeur cérébrale.

**Méthode :** Des entretiens semi-directifs sont en cours de réalisation avec des professionnels impliqués dans la prise en charge de patients de moins de 25 ayant reçu un diagnostic de tumeur cérébrale avant l'âge de 18 ans. Ceux-ci peuvent être pédiatre-oncologue, chirurgien, radiothérapeute, psychiatre, manipulateur de radiothérapie, professionnel de l'activité physique adaptée, kinésithérapeute, infirmier, psychologue, nutritionniste, orthophoniste, assistant médical ou assistant de service social, ou avoir une activité professionnelle dans la prise en charge de personnes en situation de handicap, ou avoir une activité professionnelle dans l'enseignement à l'hôpital. À ce jour, 10 entretiens sur 30 ont été réalisés en 2 semaines d'inclusions. La phase de recrutement sera complétée d'ici le mois de mars 2025. Ces entretiens seront ensuite soumis à une analyse thématique pour identifier les principaux éléments du discours des participants.

**Résultats préliminaires :** Les analyses préliminaires des entretiens réalisés mettent en lumière des difficultés relatives aux enjeux de disponibilités, au travail pluridisciplinaire et de communication, à l'absence d'outils et de dispositifs dédiés au déploiement d'un parcours de soins adaptés pour les jeunes patients ayant reçu un diagnostic de tumeur cérébrale. En conséquence, différents besoins sont formulés en parallèle de ces difficultés, ainsi que les besoins perçus chez les patients et les proches.

**Perspectives :** A terme, ce projet de recherche pourrait donner lieu à la construction de directives communes dans la prise en charge des tumeurs cérébrales en oncopédiatrie. Assurer l'amélioration et l'exercice adapté des professionnels concernés permettra ainsi d'assurer une prise en charge optimale et sur-mesure des patients et de leurs proches.

**Mots clés :** *Tumeur cérébrales pédiatriques; oncopédiatrie; professionnels de santé; professionnels paramédicaux; analyse thématique; étude qualitative*



#### 34) Des inhibiteurs aux dégradeurs: Conception et évaluation de nouveaux composés pour le traitement du cancer de l'ovaire chimiorésistant.

Thomas LEMAITRE, Charline KIEFFER, Marc SINCE, Anne Sophie VOISIN-CHIRET

CERMN, UNICAEN, Caen, France, 14000

Le cancer de l'ovaire est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents et dont le taux de mortalité est le plus élevé. Le diagnostic est souvent tardif et les cancers sont alors à un stade trop avancé, rendant les stratégies thérapeutiques inefficaces. Le traitement standard consiste en une cytoréduction chirurgicale associée à une chimiothérapie, mais la résistance aux sels de platine constitue la première cause d'échec thérapeutique. L'échappement à l'apoptose est une caractéristique clé du processus tumoral, en partie due à la surexpression de protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, notamment Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub> et Mcl-1. Ces protéines sont des cibles privilégiées à inhiber pour vaincre la résistance, et leur inhibition simultanée rétablit l'apoptose.<sup>1</sup> Cependant, l'inhibition des deux protéines entraîne une cardiotoxicité et une thrombocytopénie en raison d'effets *on-target/off-tumor*.

Afin de restaurer l'apoptose des cellules cancéreuses, d'obtenir une sélectivité tissulaire et d'éviter les effets secondaires, nous avons choisi de développer des composés qui dégradent simultanément ces protéines en détournant la voie UPS (Ubiquitin Proteasome System). L'UPS est l'une des principales voies responsables de la dégradation des protéines *in vivo* et est impliquée dans près de 80 % de la dégradation des protéines dans la cellule. Il s'agit d'un processus de contrôle qualité qui utilise des ligases E3 pour identifier et marquer les protéines endommagées ou mal repliées afin qu'elles puissent être dégradées par le protéasome, «la poubelle cellulaire».<sup>2</sup>

Notre travail consiste donc à concevoir et synthétiser de nouveaux dégradeurs, et plus précisément des PROTACs et des glus moléculaires<sup>3</sup>, dirigés contre deux protéines d'intérêt : Mcl-1 et Bcl-x<sub>L</sub>. Les structures moléculaires utilisées pour commencer ce travail ont été étudiées dans des travaux antérieurs de l'équipe de recherche et ont montré des activités d'inhibition intéressantes.<sup>4</sup> La synthèse de nombreux dégradeurs à partir de ces structures originales sera présentée dans cette étude, incluant des résultats *in silico*, *in vitro* et *in cellulo* pour certains d'entre eux.

#### Références:

1. Brotin, E.; Meryet-Figuière, M.; Simonin, K.; Duval, R. E.; Villedieu, M.; Leroy-Dudal, J.; Saison-Behmoaras, E.; Gauduchon, P.; Denoyelle, C.; Poulain, L. *Int J Cancer* 2010, 126 (4), 885-895.
2. Guedeney, N.; Cornu, M.; Schwalen, F.; Kieffer, C.; Voisin-Chiret, A. *S. Drug Discovery Today* 2023, 28 (1), 103395.
3. Lemaitre, T.; Cornu, M.; Schwalen, F.; Since, M.; Kieffer, C.; Voisin-Chiret, A. *S. Expert Opin Drug Discov* 2024, 19 (4), 433-449.
4. Gloaguen, C.; Voisin-Chiret, A. S.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Fogha, J.; Brotin, E.; Goux, D.; N'Diaye, M.; Lopez, F.; Juin, P.; Bureau, R.; Rault, S.; Poulain, L. *J. Med. Chem.* 2015, 58 (4), 1644-1668.

**Mots clés :** Cancer, Chimie médicinale, Dégradeurs, PROTAC, Mcl-1, Bcl-x<sub>L</sub>



#### 35) Blood vessels-on-chip for studying the effects of anti-cancer therapies on the vascular barrier.

Alice M. LEROY<sup>1,2</sup>, Ibtihal HEZILI<sup>1,2</sup>, Géraldine TELLIER<sup>1,2</sup>, Elise DELANNOY<sup>1,2,3</sup>, Silvia GAGGERO<sup>4</sup>, Fabrice SONCIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> LIMMS/IIS-CNRS IRL 2820/Centre Oscar Lambret/University of Lille, SMMiL-E Project, Lille, France

<sup>2</sup> CNRS, IRL2820, LIMMS/IIS, University of Tokyo, Tokyo, Japan

<sup>3</sup> CNRS, UMR 8520, Institut d'Electronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie, Lille, France

<sup>4</sup> CNRS, UMR 9020, INSERM, U 1277, Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Lille, France

Blood vessels act as a molecular and cellular barrier between blood and tissues. This vascular barrier is composed of endothelial cells which line the inner side of the vessels, and of perivascular cells. Endothelial permeability and activation are finely regulated processes which are disturbed in diseases. Historically, blood vessels are the targets of anti-angiogenic therapies and a recent body of evidence reveals that vascular cells are also sensitive to immunotherapies. Combinations of these therapies, such as those used in clinics, may directly affect the vascular barrier.

We use microfabrication, microfluidics, and vessels-on-chip (VoC) multicellular 3D approaches [1] to study the functional effects of anti-angiogenic and immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 axis on the vascular barrier, notably by using an optimized permeability assay and an activation test.

After setting up pulmonary VoC models, we show that pulmonary endothelial cells express PD-L1 and not PD-1, and that the repression of PD-L1 in these cells increase the permeability of the barrier, disturb gene expression, molecular activation of the endothelium and cell proliferation.

Anti-angiogenic therapies disturb the vascular barrier functions and integrity whereas anti-PD-L1 therapeutic antibodies used alone do not induce these effects. VoC treated with combinations of these therapies show an effect of some combinations on the integrity of the endothelial barrier.

Further experiences will be addressed next in order to identify the most interesting and less detrimental ones.

[1] Delannoy E, ..., Leroy AM et al. (2022). *Biomedicines* 10(4), 797. doi: 10.3390/biomedicines10040797

AML is supported by a PhD fellowship from University of Lille, Région Hauts-de-France, and I-SITE ULNE, IH is supported by a PhD fellowship from the University of Lille «Precision Health» graduate program.

**Mots clés : Blood vessels, organ-on-a-chip, endothelium, immunotherapies, anti-angiogenic therapies, permeability, endothelium activation**



#### 36) s-SHIP est associé à un programme de chimiorésistance et révèle l'implication de *Pierce1* dans le cancer du sein.

Joséphine LOUVIEAUX<sup>1</sup>, Alexandre MOUGEL<sup>2</sup>, Julien PONTIN<sup>3</sup>, Benoît BERNAY<sup>3</sup>, Xuefen LE BOURHIS<sup>1</sup>, Jérôme VICOIGNE<sup>2</sup>, Roland BOURETTE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Centre Oscar Lambret, UMR9020 - UMR1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> University of Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1019-UMR 9017-CIIL-Center for Infection and Immunity of Lille, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup> Plateforme Proteogen, SFR ICORE 4206, Université de Caen Basse-Normandie, Esplanade de la Paix, Caen Cedex, 14032, France.

Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez la femme. Parmi les différents sous-types, les cancers du sein triple-négatifs (TNBC) sont les plus agressifs avec le taux de rechute le plus élevé. Les rechutes sont associées à une sous-population particulière de cellules tumorales, les cellules souches cancéreuses (CSC). Ces CSC sont caractérisées par une résistance accrue aux thérapies anti-cancéreuses et sont aujourd'hui une cible prioritaire pour des thérapies ciblées. Nous disposons d'un modèle de souris transgéniques permettant de marquer spécifiquement les CSC mammaires : les souris s-SHIP-GFP. Nous avons croisé ces souris avec les souris modèles de tumorigenèse mammaire C3(1)-TAG afin d'obtenir des souris bitransgéniques. Ces souris développent des tumeurs mammaires contenant une sous-population de CSC s-SHIP/GFP<sup>+</sup>. À partir de ces tumeurs, une lignée immortalisée a été établie: la lignée MAM-326. Cette lignée tumorigène contient 10% de cellules s-SHIP/GFP<sup>+</sup>, cellules qui présentent une résistance accrue aux chimiothérapies utilisées dans le traitement du cancer du sein. Afin d'identifier des acteurs moléculaires responsables de cette résistance, nous avons réalisé une analyse transcriptomique entre les cellules GFP<sup>+</sup> et GFP<sup>-</sup> issues de la lignée MAM-326. Cette analyse a permis de mettre en évidence plusieurs gènes différenciellement exprimés dans la population cellulaire s-SHIP/GFP<sup>+</sup>. Certains de ces gènes sont connus pour être impliqués dans la résistance, alors que pour d'autres, leur implication reste à démontrer. C'est le cas du gène *Pierce1* (ou *C9orf116*). *Pierce1* est exprimé environ 13 fois plus dans la population de cellules s-SHIP/GFP<sup>+</sup>. Ce gène est peu étudié, mais son implication dans différents cancers a été décrite (cancer colorectal, du poumon, mélanome). Il code pour une protéine potentiellement impliquée dans le cycle cellulaire et la régulation d'Akt. Dans un premier temps, nous avons montré que l'expression de ce gène est augmentée en réponse à un traitement chimio-thérapeutique dans 2 modèles murins : la lignée MAM-326 et des cultures primaires 3D dérivées de tumeurs C3(1)-TAG. Dans un second temps, la lignée humaine SUM-159-PT, modèle de TNBC, a été utilisée. Des expériences de gain et perte de fonction ont permis de montrer que *Pierce1* est impliquée dans la résistance au paclitaxel et à la doxorubicine. Une analyse protéomique est en cours d'étude pour déterminer si l'expression de *Pierce1* modifie le protéome de ces cellules SUM-159-PT chimio-résistantes et quelles sont les voies associées. L'ensemble de ces résultats suggèrent fortement que s-SHIP, marqueur de CSC mammaires, est impliqué dans un programme de résistance et révèle une nouvelle propriété de *Pierce1* comme acteur de la chimiorésistance dans le cancer du sein.

**Mots clés :** Cellules souches cancéreuses, cancer du sein, chimiorésistance, modèles murins



#### 37) Conception et Fabrication de Microaiguilles Bimodales pour le Traitement par Thérapie Photodynamique des carcinomes basocellulaires infiltrants.

Smail MARHFOR<sup>1,2</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>, Amélie REVAUX<sup>2</sup>, Séverine VIGNOUD<sup>2</sup>, Laurent MORTIER<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1189 - ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, F-38000 Grenoble, France.

<sup>3</sup> Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez, CHU Lille, 59000 Lille, France

#### Introduction :

Les cancers cutanés non mélanocytaires constituent un problème majeur de santé publique avec une incidence mondiale estimée entre 2 et 3 millions de nouveaux cas chaque année selon l'OMS. Le traitement de référence repose sur une exérèse chirurgicale, une approche invasive pouvant entraîner des complications et des cicatrices. La thérapie photodynamique (PDT) est une alternative thérapeutique validée actuellement indiquée dans les carcinomes basocellulaires (CBC) superficiels et carcinome épidermoïde intra épidermique. La PDT repose sur l'application d'une crème à base de 5-aminolévulinique (5-ALA) qui, après métabolisation en protoporphyrine IX (PPIX), induit la mort cellulaire sous l'effet de la lumière. Cependant, cette stratégie montre des limites pour les lésions profondes comme le carcinome basocellulaire infiltrant en raison de la faible pénétration cutanée du 5-ALA et de la lumière. Pour pallier ces limites, nous avons développé des patchs microaiguilles bimodaux permettant une administration transdermique optimisée du 5-ALA et une meilleure transmission lumineuse.

#### Matériels et méthodes :

Les patchs de microaiguilles bimodales ont été fabriqués par un procédé de moulage et de coating, combinant une phase soluble à base d'acide hyaluronique (HA) encapsulant le 5-ALA et une structure rigide en polyacide lactique-co-glycolique (PLGA) optimisant la diffusion lumineuse. L'évaluation de leur efficacité mécanique a été réalisée sur un modèle de peau synthétique afin de valider leur capacité de perforation. Pour optimiser les propriétés de surface de PLGA, plusieurs traitements ont été testés, incluant l'utilisation de Tween 80, Myrj S40, un traitement plasma ainsi qu'une exposition à la lampe Excimer 172 nm, afin d'améliorer l'adhésion de la solution du 5-ALA sur le PLGA.

#### Résultats :

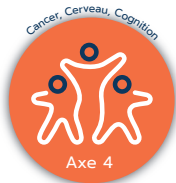
Les procédés de fabrication ont permis d'obtenir des microaiguilles bimodales intégrant à la fois une partie soluble, chargée en 5-ALA pour favoriser sa diffusion en profondeur, et une partie rigide jouant le rôle de guide d'onde, assurant une meilleure transmission lumineuse. Les tests de perforation ont confirmé la capacité des microaiguilles à perforer efficacement le modèle de peau synthétique.

L'optimisation des propriétés de surface a produit des résultats variables en fonction du traitement appliqué. Le traitement à l'Excimer 172 nm a donné les meilleurs résultats, avec une diminution significative de l'angle de contact, facilitant ainsi une meilleure adhésion de la solution contenant le 5-ALA sur les aiguilles en PLGA. En comparaison, les traitements au Tween 80 et Myrj S40 ont amélioré l'hydrophilie, mais ces effets disparaissent lorsque les aiguilles entrent en contact avec la solution de 5-ALA des microaiguilles. Quant au traitement plasma, il a modifié la structure de la surface avec une légère diminution de l'angle de contact.

#### Conclusion:

Cette étude présente une approche innovante pour l'administration transdermique du 5-ALA afin d'améliorer l'efficacité de la PDT dans le traitement des carcinomes basocellulaires infiltrants. En combinant l'administration en profondeur du photosensibilisateur et l'optimisation de la transmission lumineuse, ces patchs microaiguilles bimodaux offrent une solution prometteuse pour surmonter les limites des traitements actuels. Des tests in vitro, ex vivo et in vivo sont prévus pour valider l'efficacité de ces microaiguilles.

**Mots clés : Thérapie photodynamique, micro-aiguilles bimodales, acide 5-aminolévulinique, administration transdermique de médicaments, carcinome basocellulaire, acide hyaluronique**



### 38) Rigidité de la matrice et contraintes mécaniques accompagnent l'agressivité du glioblastome.

Lucie MARTIN<sup>1,2</sup>, Antonella RAFFAELLO-ROMEO<sup>3</sup>, Catherine SCHRAMM<sup>1,2</sup>, Céline DERAMBURE<sup>1,2</sup>, Faruk-Azam SHAIK<sup>4</sup>, Alexandre MUTEL<sup>1,2</sup>, Laurence DESRUES<sup>1,2</sup>, Camille COCHOIS<sup>1,2</sup>, Tristan CARDON<sup>3</sup>, Georges KOURIEH<sup>1,2</sup>, Dominique COLLARD<sup>4</sup>, Arnaud ARABO<sup>2,5</sup>, Léa KILLMANN<sup>2,5</sup>, Maïté VERREAULT<sup>6</sup>, Florent MARGUET<sup>1,2,7</sup>, Olivier LANGLOIS<sup>1,2,8</sup>, Ahmed IDBAIH<sup>6</sup>, Gael NICOLAS<sup>1,2</sup>, Oana CHEVER<sup>1,2</sup>, Fabrice MORIN<sup>1,2</sup>, Samuel MEIGNAN<sup>4,9</sup>, Cagatay TARHAN<sup>4</sup>, Michel SALZET<sup>3</sup>, Pierrick GANDOLFO<sup>1,2</sup>, Hélène CASTEL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM, U1245 CBG, 76000 Rouen, France

<sup>2</sup> Institut pour la Recherche et l'Innovation en Biomédecine (IRIB), 76000 Rouen, France

<sup>3</sup> PRISM, Université de Lille, Lille, France

<sup>4</sup> ONCOLille, SMMIL-e, Institut de cancérologie de Lille, Lille, France

<sup>5</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, UMRS HERACLES, 76000 Rouen, France

<sup>6</sup> Hôpital Pitié-Salpêtrière, ICM, Paris, France

<sup>7</sup> Département d'anatomocytopathologie, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>8</sup> Département de Neurochirurgie, CHU de Rouen, Rouen, France

<sup>9</sup> Centre Oscar Lambret, 59000, Lille, France

**Contexte :** Le glioblastome (GB) est la tumeur cérébrale la plus agressive, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. La croissance du GB implique des zones hétérogènes en termes de rigidité, alors que l'invasion des cellules tumorales le long des vaisseaux sanguins, en réponse à des facteurs chimiotactiques peut aussi générer un stress mécanique. Les cellules de GB possèdent une rigidité intrinsèque contrôlée par la myosine II du cytoplasme et les protéines de l'enveloppe nucléaire (EN) telles que les lamines et l'hétérochromatine. Le but de ce travail est d'évaluer le rôle du stress mécanique induit par une matrice rigide ou par des contraintes physiques aiguës au cours de la migration, sur l'intégrité de l'EN, les cassures potentielles de l'ADN, l'hétérogénéité moléculaire et l'agressivité des cellules de GB.

**Méthodes et résultats :** À partir des analyses *in silico* des bases de données du TCGA et de la classification de Neftel, nous avons montré des niveaux relativement élevés de lamine A/C et d'autres protéines de l'EN dans les cellules GB provenant de la masse tumorale par rapport aux gliomes de bas grade et au tissu cérébral normal. La lamine A/C est davantage associée aux cellules de type *astrocyte-like* et *mesenchymal-like* et les lamines B1/B2 aux cellules de type *neural progenitor cell-like*, *oligodendrocyte progenitor-like* et *astrocyte-like*.

Pour imiter la variabilité d'élasticité entre le cœur tumoral et la frontière tumeur-cerveau, des lignées cellulaires établies (U87 et 8MG) et des lignées cellulaires dérivées de patients (U3031, U3054) ont été cultivées dans des matrices souples (100 Pa) et rigides (1 kPa). Les différentes lignées montrent des capacités de croissance distinctes que nous avons attribuées à des scores d'adaptabilité en matrices souple ou rigide. Les données RNAseq montrent une altération transcriptomique liée aux gènes de l'EN et donc corrélée au score d'adaptabilité de chaque lignée cellulaire. L'expression génique différentielle entre les conditions de rigidité et de souplesse affecte plus généralement la traduction, les processus métaboliques et les voies de l'immunité.

Pour mimer l'impact de la migration sous contrainte, les cellules de GB ont été exposées à un gradient d'EGF (+/- EGF) en l'absence (pores de 8 µm) ou en présence (pore de 3 µm) de contraintes physiques dans des *transwells*. La migration sous contrainte entraîne une augmentation significative du nombre de micro-noyaux ainsi qu'une modification d'expression des protéines de l'EN. Ces altérations nucléaires accompagnent une réduction des marques de méthylation H3K9me<sup>2,3</sup> et une augmentation des foyers de γ-H2AX, suggérant un allongement du processus de réparation de l'ADN. Nos études protéomiques des contenus nucléaires révèlent que les voies associées à la transcription et le spliceosome, les processus métaboliques ou la signalisation des chimiokines sont stimulées dans les cellules GB ayant migré sous contrainte. *In vitro*, les cellules soumises à contrainte montrent des propriétés invasives plus élevées et une résistance acquise à la chimiothérapie par rapport aux cellules contrôle. *In vivo*, les cellules de GB après contrainte entraînent un volume tumoral plus élevé, et une diminution de la survie des souris Nude par rapport aux souris injectées avec les cellules contrôle.

**Conclusion :** Nous montrons dans le GB un lien original entre la contrainte physique, dans les matrices ou lors de la migration sous contrainte, l'expression des protéines structurales et la rigidité de l'EN. Ces mécanismes sont associés à la régulation des ARNm, aux voies moléculaires de l'invasion et au contrôle du microenvironnement immunitaire par les cellules GB. Nos données proposent donc de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir la progression des GB chez les patients.

**Remerciements :** Cancéropôle Nord-Ouest (Programme structurant MecanoGlio), Ligue contre le cancer Normandie, Fondation ARC, Géfluc, Région Normandie, Université de Rouen Normandie et Inserm.

**Mots clés :** Glioblastome, contraintes physiques, instabilité génétique, enveloppe nucléaire





### Poster

#### 39) Évaluation de la capacité du scialytique du bloc opératoire à induire une thérapie photodynamique ciblant le Récepteur-alpha à l'Acide Folique (FR $\alpha$ ) dans un modèle *in vitro* de cancer épithélial ovarien.

Margaux MERLIER<sup>1,2</sup>, Julie ALLINE<sup>1,2</sup>, Léa BOLDIN<sup>1</sup>, Olivier MORALES<sup>1,3</sup>, Yohan KERBAGE<sup>1,2</sup>, Anne-Sophie VIGNON<sup>1</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ.Lille, Inserm, CHU Lille, U1189-ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille, avenue Eugène Avinée, 59000 Lille, France

<sup>3</sup> CNRS UMS 3702 IBL, F 59000 Lille, France

**Introduction :** Le cancer ovarien épithélial (EOC) demeure une pathologie redoutable en oncologie gynécologique. Malgré les progrès et la standardisation des procédures chirurgicales, la récurrence sous forme de carcinose péritonéale est quasi-systématique et le pronostic demeure sombre. L'existence d'une maladie microscopique résiduelle à l'issue de la chirurgie est l'hypothèse retenue expliquant ce taux de récurrence élevé, et constitue donc la cible thérapeutique pertinente. Les cellules d'EOC surexprimant le récepteur aux folates alpha (FR $\alpha$ ) dans 80% des cas, la thérapie photodynamique (PDT) ciblée utilisant un photosensibilisateur couplé à l'acide folique (PS<sup>AF</sup>) est un candidat prometteur pour le traitement de ces micrométastases. Un des verrous à l'utilisation de la PDT dans l'EOC est l'obtention d'un dispositif d'illumination adapté à la conformation complexe de la cavité péritonéale. L'unité OncoThai, grâce à sa collaboration avec MDB Texinov<sup>®</sup>, a mis en place un dispositif lumineux original afin de permettre une illumination optimale de la cavité péritonéale, notamment dans les zones obscures à haut risque de récurrence. Les puissances lumineuses délivrées par le scialytique présent au bloc opératoire ont été étudiées, et retrouvées comme importantes. Son spectre correspondant à celui de la lumière blanche, il permet une illumination comportant la longueur d'onde d'absorption du PS<sup>AF</sup>. Partant de ce constat, le scialytique pourrait potentiellement induire un effet « PDT-like ».

Ainsi, il semble indispensable d'évaluer la capacité du scialytique à induire la mort des cellules d'EOC traitées avec le PS<sup>AF</sup> afin de déterminer précisément les doses de lumières nécessaires pour être efficace, tout en évitant les toxicités.

**Méthodes :** Les spectres d'émission des scialytiques du bloc opératoire de l'hôpital Jeanne de Flandre (CHU de Lille) ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre calibré et d'un isoprobe IP85. Ces spectres ont été réalisés selon les réglages du scialytique et donc selon différentes irradiances, qui ont-elles-aussi étaient déterminées à l'aide d'une PD300RM connecté à un puissance-mètre (calibré sur 668nm) lui-même relié à un ordinateur de mesure.

Les études *in vitro* ont été réalisées sur deux lignées d'EOC surexprimant le FR $\alpha$  (OVCAR3, SKOV3). Les cellules ont été traitées selon différentes concentrations de PS<sup>AF</sup> puis illuminées au bloc opératoire, selon différentes irradiances, et selon le milieu de culture, pendant 30 minutes avant d'évaluer la viabilité cellulaire [mesure du métabolisme mitochondrial].

**Résultats :** Il a été retrouvé un recouvrement entre le spectre d'émission moyen normalisé des différents scialytiques présents à Jeanne de Flandre et le spectre d'absorption du PS<sup>AF</sup>. Ce spectre ne variait pas selon les irradiances préalablement déterminées (12 mW/cm<sup>2</sup>, 20 mW/cm<sup>2</sup> et 25 mW/cm<sup>2</sup>). Concernant la lignée OVCAR 3, une diminution significative de la viabilité cellulaire a été retrouvée dès les plus faibles concentrations de PS<sup>AF</sup> (0,14  $\mu$ M), quelle que soit l'irradiance et quel que soit le milieu de culture. Pour la lignée SKOV3, une diminution significative de la viabilité cellulaire a été observée pour des concentrations de PS<sup>AF</sup> plus importantes que pour la lignée OVCAR3, quel que soit le milieu de culture (à partir de 0,28 ou 0,56  $\mu$ M selon l'irradiance utilisée). Pour les deux lignées, on constatait une efficacité dose-dépendante de la concentration de PS<sup>AF</sup>.

**Conclusion & perspectives :** Ces résultats suggèrent que le scialytique est capable d'induire un effet « PDT-like » sur les cellules d'EOC traitées par le PS<sup>AF</sup>. Partant de ce constat, il semble indispensable de prendre en considération le scialytique pour la définition de la stratégie d'illumination pendant la chirurgie de cytoréduction afin d'optimiser l'efficacité de notre thérapie, tout en évitant les toxicités. Les perspectives prochaines seront de (1) conforter le mécanisme de mort induit par le scialytique via l'étude de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les cellules d'EOC et (2) de confirmer les résultats sur un modèle 3D. La sélectivité, l'efficacité et les propriétés immunostimulatrices d'une PDT-PS<sup>AF</sup> ayant été validées, l'optimisation des paramètres d'illumination est l'une des dernières étapes afin d'envisager un essai clinique de phase I, qui suscite de grands espoirs pour la prise en charge de ces patientes actuellement en impasse thérapeutique.

**Mots clés :** Cancer épithélial ovarien, Acide Folique, Photosensibilisateur, thérapie photodynamique ciblée, scialytique



#### 40) Etablissement de tumoroïdes chimiorésistants à partir de tumoroïdes chimiosensibles et étude des mécanismes moléculaires impliqués dans l'acquisition de la résistance aux traitements.

Sahra MESSAOUDI<sup>1</sup>, Lucie THOREL<sup>1,2</sup>, Léa GRUNCHEC<sup>1</sup>, Romane FLORENT<sup>3</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2,3</sup>, Lucie LECOUFLET<sup>2,3</sup>, Benoit GOUDERGUES<sup>2,4,5</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2,3</sup>, Enora DOLIVET<sup>1,2,6</sup>, Mélanie BRIAND<sup>1,2</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,2,3</sup>, Monique N'DIAYE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de re-cherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Collection «OvaRessources» du CRB BioREVA, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection «OvaRessources» du CRB BioRE-VA, 14000 Caen, France

<sup>6</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France

**Introduction :** La prise en charge des cancers de l'ovaire se heurte depuis des décennies au problème de l'acquisition d'une chimiorésistance qui, associée à un diagnostic souvent tardif, mène à une survie à 5 ans n'excédant pas les 25% pour les stades avancés. Suite à une chirurgie de résection et à 6 cures de sels de platine, la mise en place de traitements d'entretien basés sur l'utilisation d'inhibiteurs de PARP (PARPi) a permis de prolonger de manière spectaculaire la période entre la première ligne de chimiothérapie et la rechute de la maladie. Ces molécules sont donc devenues des acteurs clés du traitement des cancers de l'ovaire sensibles au carboplatine. Malgré ces résultats, une chimiorésistance apparaît dans plus de 80% des cas entraînant des récurrences de plus en plus agressives et le décès des patientes. Les sels de platine et les inhibiteurs de PARP étant des agents génotoxiques qui exploitent la voie HR de réparation de l'ADN, des résistances croisées entre ces deux classes thérapeutiques apparaissent, suggérant un chevauchement au moins partiel des mécanismes de résistance. L'ensemble de la communauté scientifique souligne que la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'acquisition de la chimiorésistance reste très limitée et aucun outil pertinent n'est disponible à ce jour, pour orienter le traitement chez les patientes qui ne peuvent plus bénéficier de ces thérapies. La clarification de ces mécanismes représente donc un défi majeur qui, s'il est relevé, permettra de définir des vulnérabilités moléculaires à cibler dans le but de développer des stratégies thérapeutiques de seconde ligne innovantes et efficaces pour les patientes.

Dans ce contexte, l'utilisation de tumoroïdes pourrait apporter un niveau d'information suffisamment intégrant de tous les mécanismes mis en jeu lors de l'acquisition de la résistance aux traitements pour refléter ceux que subira la tumeur.

Nous avons ainsi pour projet de créer des lignées de tumoroïdes chimiorésistants à partir de tumoroïdes chimiosensibles ayant subi des traitements répétés de carboplatine dans le but de mimer les mécanismes d'acquisition de chimiorésistance, de les étudier et d'en ressortir des cibles d'intérêt pour les traitements de secondes lignes.

**Méthodes :** Nous avons sélectionné 3 lignées de tumoroïdes avec comme critères communs: être issues de carcinome séreux de haut grade (sous-type le plus fréquent), en stades avancés, et être chimio-naïves. Le choix s'est également basé sur les lignées sensibles au carboplatine, aux inhibiteurs de PARP et ayant un phénotype HRD.

Les lignées ont été traitées par 10µM de carboplatine pendant 1 semaine durant 6 cycles. A la fin du 6<sup>ème</sup> cycle, un test de viabilité cellulaire a été effectué pour estimer la sensibilité au carboplatine et aux inhibiteurs de PARP. A la fin de chaque cycle, les tumoroïdes ont été recueillis pour réaliser une étude transcritomique

(plate-forme Genomic at Lille), protéomique (plate-forme PROTEOGEN - Caen), des inclusions en paraffine pour une analyse *in situ* des cibles d'intérêt et du biobanking pour la réalisation d'analyses fonctionnelles et d'amplifications futures.

**Résultats :** A ce jour, 2 des trois lignées sont établies. Les expositions répétées au carboplatine ont efficacement permis le développement d'une chimiorésistance.

Un suivi du profil HRD et des variations transcritomiques et protéomiques seront réalisés pour en ressortir des étapes clés de l'acquisition de la chimiorésistance mais aussi une évolution d'expression de cibles d'intérêt. Les cibles sélectionnées seront ensuite validées *via* des tests fonctionnels pour évaluer si leur inhibition est cytotoxique ou si elle sensibilise au carboplatine et/ou aux inhibiteurs de PARP ou encore à d'autres molécules innovantes dans le but d'en déduire des stratégies thérapeutiques pertinentes de secondes lignes de traitement.

**Conclusion :** Ce travail a pour but de définir les mécanismes d'acquisition de la chimiorésistance et de la résistance aux inhibiteurs de PARP de manière longitudinale. L'atout majeur de ce projet est que les analyses seront réalisées sur du matériel ayant la même base génétique. Il sera donc possible d'étudier les altérations moléculaires sur une même patiente mais également de faire ressortir chez plusieurs patientes des vulnérabilités communes qui constitueront des cibles thérapeutiques innovantes pour les traitements de secondes lignes des cancers de l'ovaire.

**Mots clés :** Cancer de l'ovaire, chimiorésistance, tumoroïdes



#### 41) Structure function relationships of MUC4 oncomucin and the HER family of proteins.

Leïla MOUM<sup>1,2</sup>, Tristan GIRGIN<sup>1</sup>, Nicolas STOUP<sup>1</sup>, Patricia MELNYK<sup>2</sup>, Maxime LIBERELLE<sup>2</sup>, Isabelle VANSEUNINGEN<sup>1</sup>, Nicolas LEBÈGUE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univ.Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S1172 - LilNCog - Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France

#### Introduction:

Pancreatic cancer (PC) is the 4th leading cause of death by cancer worldwide. Its poor survival rate at 5 years (5%) and median survival curve (6 months) are the consequences of a late detection and a lack of efficient therapies. A feature of PC is the frequent overexpression of tyrosine kinase membrane receptor HER2 along with its membrane partner the MUC4 oncomucin in the early stages of the pancreatic carcinogenesis. However, therapeutic approaches targeting HER2 in PC are not efficient. MUC4 could indeed represent an alternative therapeutic strategy to target HER2 signaling pathway, but this approach needs to characterize the structure-function relationships (SFR) of the MUC4/HER2 complex at the molecular level. Preliminary work in our team has shown the impact of the EGF domains of MUC4 on HER2 binding affinity and demonstrated their «growth factor-like» biological activities in PC cells. The aim of my work is to extend the structure-function relationships (SFR) of the interaction of MUC4 with the other members of HER family of proteins: HER1, HER3 and HER4.

**Methods:** In this study, the SFR were extended to the other members of the HER family of proteins. We developed biophysical and biochemical tools to characterize their binding affinity towards the EGF domains of MUC4: - MicroScale Thermophoresis (MST) - GST-pull down - Co-Immunoprecipitation

**Results:** MUC4 physically interacts with the whole HER family of proteins through its EGF domains, with a specificity of the EGF1 domain for HER2 and a specificity of the EGF2 domain for HER3.

**Conclusion:** The results confirm that MUC4 interacts with all of the members of the HER family of proteins. We could deepen this study on the interactions of MUC4 and its EGF domains with other membrane-bound tyrosine kinases involved in carcinogenesis (C-Met, Axl, IGFR... etc)

PhD supervisors: Pr. Nicolas Lebègue and Dr. Isabelle Van Seunigen

PhD student funding - Université de Lille

Acknowledgements - We thank «la Ligue contre le cancer du Septentrion» for their financial support

**Mots clés :** *Pancreatic cancer, MUC4, ErbB, HER2, protein-protein interactions, EGF-like domain, interactome, SFR studies, therapeutic targeting*



#### 42) Rôle de macroH2A1.2 dans l'agressivité de l'adénocarcinome pancréatique.

Laura PAVIOT, Manon RIGAL, Daniel MUDIB NGUZ, Lucas DEGRAVE, Nicolas JONCKHEERE, Nihad BOUKROUT, Isabelle VAN SEUNINGEN, Audrey VINCENT, Mouloud SOUIDI

Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

**Introduction:** L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est un cancer à évolution rapide et l'un des plus meurtrier, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 10% et une survie médiane de 6 mois. Le diagnostic est généralement effectué tardivement et ne permet qu'à 20% des patients d'être éligibles à la résection chirurgicale : seul traitement potentiellement curatif. Ce cancer est associé à une forte chimiorésistance primaire et acquise et un fort potentiel métastatique, ce qui représente un enjeu de santé publique majeur. La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un processus impliqué dans la chimio-résistance et la dissémination métastatique de nombreux cancers. Ceci permet aux cellules cancéreuses d'acquérir des propriétés de cellules souches plastiques avec des capacités accrues de chimiorésistance, d'invasion et de migration. La TEM est régulée par divers mécanismes épigénétiques tels que la substitution des histones conventionnelles par des variants d'histones. Le variant d'histone macroH2A1.2 (mH2A1.2) joue un rôle majeur dans la régulation de l'expression génique. Selon les études sa fonction pourrait être dépendante du contexte et du cancer étudié. En effet, la surexpression de mH2A1.2 est associée à une augmentation de l'invasion et de la croissance tumorale dans le cancer du sein ; en revanche l'expression ectopique de mH2A1.2 entraîne une réduction de la prolifération et de la migration dans le mélanome et le cancer de la vessie. Ce variant est également connu pour être impliqué dans les processus de régulation de la TEM. L'objectif de mon projet vise à caractériser les mécanismes moléculaires régulés par le variant d'histone mH2A1.2 dans l'agressivité et la résistance au protocole chimiothérapeutique « FOLFIRINOX » dans le PDAC. La compréhension des mécanismes épigénétiques impliquant mH2A1.2 pourrait permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou de potentiels biomarqueurs de réponse aux traitements.

#### Méthodes :

I- Evaluation du niveau d'expression de mH2A1.2 dans 1) les lignées pancréatiques humaines cancéreuses disponibles au laboratoire 2) deux cohortes de patients atteints de PDAC.

II- Etude de l'expression de mH2A1.2 au cours de la TEM et de la réponse au FOLFIRINOX.

III- Evaluation de l'effet de l'inhibition de mH2A1.2 dans les cellules cancéreuses pancréatiques épithéliales Capan-2, HPAC et PANC-89 sur la chimiorésistance (Test MTT), la prolifération (Test MTT et mesure de confluence), la migration (Test de Blessure), l'invasion (chambre de Boyden) et le caractère souche (formation de sphères).

IV- Etude des gènes cibles et des partenaires protéiques de mH2A1.2 dans les lignées pancréatiques cancéreuses, durant la TEM et la réponse à la chimiothérapie (ChIP-seq et ChIP-MS). (*En cours*).

V- Génération de lignées cancéreuses pancréatiques mH2A1.2-KO pour lesquelles l'influence de mH2A1.2 sur le profil transcriptomique de ces lignées sera analysé (RNA-seq). (*En cours*).

#### Résultats :

I- Mise en évidence 1) d'une surexpression de mH2A1.2 dans les lignées cancéreuses épithéliales Capan-2, HPAC et PANC-89 par rapport à la lignée normale immortalisée (HPDE) ; 2) d'une surexpression significative de mH2A1.2 dans les tissus tumoraux comparés aux tissus sains adjacents (GSE28735) et ii) d'une corrélation entre la surexpression de mH2A1.2 et la diminution de la survie des patients (cohorte PAAD du TCGA).

II- Mise en évidence d'une dynamique de l'expression de mH2A1.2 au cours de l'induction de la TEM (cinétique de traitement au TGF- $\beta$ ) et d'une augmentation de son expression après traitement au FOLFIRINOX.

III- L'inhibition de mH2A1.2 est associée à une diminution des capacités migratoires et invasives et à une augmentation de la prolifération des lignées cellulaires HPAC, Capan-2 et PANC-89.

**Discussion:** Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle mH2A1.2 pourrait être impliqué dans la chimiorésistance et dans la régulation de la TEM. La suite du projet va consister à confirmer ces premiers résultats et à étudier les mécanismes impliquant les gènes cibles et les complexes protéiques formés par mH2A1.2 et leur influence sur l'agressivité tumorale (1) *In vitro* : dans des modèles cellulaires de lignées pancréatiques humaines cancéreuses (métabolisme des drogues, TEM, émergence de phénotypes souches...) (2) *In vivo* : dans un modèle murin de xénogreffe de cellules cancéreuses pancréatiques.

**Mots clés :** TEM, variant d'histone, cellules souches cancéreuses, épigénétique



### Poster

#### 43) Exploration de la voie cGAS/STING dans les cancers ovariens : un levier pour sensibiliser aux immunothérapies ?

Chloé PERICHAUD<sup>1</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2,3</sup>, Lucie LECOUFFLET<sup>2,3</sup>, Romane FLORENT<sup>3</sup>, Benoit GOUDERGUES<sup>2,4,5</sup>, Mélanie BRIAND<sup>1,2</sup>, Enora DOLIVET<sup>1,2,6</sup>, Florence MIGNOT<sup>1,2,7</sup>, Nicolas ELIE<sup>7</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,2,3</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,2,3</sup>, Jordane DIVOUX<sup>1,2,3,8</sup>, Matthieu MERYET-FIGUIÈRE<sup>1,2</sup>, Steven LOHARD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, INSERM, ANTICIPE U1086, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme ORGAPRED, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Collection «OvaRessources» du CRB BioREVA, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Collection «OvaRessources» du CRB BioREVA, 14000 Caen, France

<sup>6</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France

<sup>7</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Plateforme Virtual'His, 14000 Caen, France

<sup>8</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «plateforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en oncologie», Isocell, 14000 Caen, France

**Introduction :** Malgré une prise en charge thérapeutique améliorée, les cancers de l'ovaire représentent la première cause de mortalité par cancers gynécologiques, avec plus de 200 000 décès par an dans le monde. Ce sombre pronostic s'explique notamment par un diagnostic tardif et une résistance, innée ou acquise, aux chimiothérapies utilisées en clinique, cette dernière justifiant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En ce sens, les immunothérapies représentent une alternative prometteuse, en particulier les inhibiteurs de point de contrôle (ICB), qui ont montré de bonnes efficacités thérapeutiques dans de multiples pathologies cancéreuses. En effet, un infiltrat immunitaire est présent dans environ 50% des tumeurs ovariennes et est associé à une survie prolongée. De plus, PD-L1 est exprimé dans 60% des stades avancés. Cependant, l'efficacité des ICB dans les cancers ovariens s'avère décevante et les raisons de cet échec restent incompréhensibles. Récemment, des études menées dans le cancer colorectal et le mélanome ont suggéré l'implication de la voie cGAS/STING dans l'efficacité des ICB. En effet, l'activation de STING suite à la détection d'ADN cytosolique (notamment micronucléaire) par cGAS promeut le recrutement et l'activation de cellules immunitaires. Or, les données de la littérature et nos observations suggèrent que les cellules cancéreuses ovariennes peuvent échapper à l'activation de la voie cGAS/STING via notamment une perte d'expression de cGAS ou la surexpression d'une exonucléase dégradant l'ADN cytosolique, TREX1. Ces mécanismes limiteraient une réponse antitumorale efficace, ce qui expliquerait pourquoi la présence d'un infiltrat immunitaire dans ces tumeurs ne suffit pas à garantir l'efficacité des ICB. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'inefficacité des ICB dans les cancers de l'ovaire pourrait être due à une perte d'activité de la voie cGAS/STING et que l'utilisation d'agonistes de STING pourrait sensibiliser les cancers de l'ovaire aux immunothérapies. Par conséquent, notre objectif est d'étudier l'implication de la voie cGAS/STING dans le façonnement de l'infiltrat immunitaire des cancers ovariens et son éventuel rôle dans la résistance aux ICB.

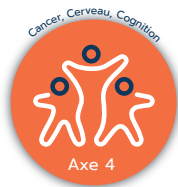
**Méthodes :** Pour mener ce projet, nous nous appuyons sur une cohorte de tumeurs ovariennes établies à partir de tumeurs ovariennes de patientes (*Patient-Derived Tumor Organoid* PDTO), modèles tridimensionnels ayant des caractéristiques histologiques et moléculaires proches de la tumeur d'origine. Des tests fonctionnels utilisant des cellules immunitaires allogéniques sont également en cours de mise au point pour étudier l'impact de la voie cGAS/STING sur les fonctions immunitaires (migration et cytotoxicité).

**Résultats :** La corrélation du nombre de micronoyaux cGAS positifs et de l'activité de STING entre les tumeurs et les PDTO appariés valident l'utilisation de ces modèles pour étudier le rôle de cette voie dans les cancers ovariens. Ainsi, nous montrons que STING est exprimé et est fonctionnel dans les premières lignées étudiées, son activation par un agoniste, le diABZI, se traduisant par l'induction de marqueurs d'expression des interférons de type I à des niveaux variables selon les lignées.

**Conclusion :** Ces résultats préliminaires permettent une première caractérisation de la voie cGAS/STING dans les cancers de l'ovaire et mettent en lumière une variabilité entre les lignées. Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, nous confronterons nos données au niveau d'instabilité génomique des tumeurs ainsi qu'à la composition de l'infiltrat immunitaire des tumeurs d'origine, tout en poursuivant les différentes analyses au sein de notre cohorte.

**Mots clés :** Cancer de l'ovaire, voie de signalisation cGAS/STING, infiltrat immunitaire, tumeurs ovariennes





## Session Jeunes chercheurs

### Poster

Joy PERRIER

#### 44) Diurnal cortisol and its relationship with sleep and fatigue complaints in breast cancer patients and healthy controls: preliminary results.

Joy PERRIER<sup>1</sup>, Laurence DESRUES<sup>2,3,4</sup>, Mylène DUVION<sup>1</sup>, Melvin GALIN<sup>1</sup>, Clara ELIA<sup>1</sup>, Lévy CHRISTELLE<sup>5,6</sup>, Francis EUSTACHE<sup>1</sup>, François GERNIER<sup>5,6,7</sup>, Céline ORY<sup>5,6</sup>, Marie FERNETTE<sup>5,6</sup>, Jean-Michel GRELLARD<sup>5,6</sup>, Bénédicte CLARISSE<sup>5,6</sup>, Julien GEFFRELOT<sup>5,6</sup>, George EMILE<sup>5,6</sup>, Djelila ALLOUACHE<sup>5,6</sup>, Carine SEGURA-DJEZZAR<sup>5,6</sup>, Christelle LÉVY<sup>5,6</sup>, Fausto VIADER<sup>1,8</sup>, Florence JOLY<sup>2,5,6,7,8</sup>, Hélène CASTEL<sup>2,3,4</sup>, Bénédicte GIFFARD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, Inserm, EPHE-PSL, PSL University, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1077, NIMH, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076, Caen, France

<sup>3</sup> Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1245, CBG, NeuroGlio, 76000 Rouen, France

<sup>4</sup> Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), 76000 Rouen, France

<sup>5</sup> Departments of Clinical Research Unit and Medical Oncology, Caen, France

<sup>6</sup> Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>7</sup> INSERM, Normandie Univ, UNICAEN, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>8</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

**Introduction:** In addition to its role in adaptive processes to stress situations, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) is involved in the pathophysiology of insomnia. The cortisol is an end-product and function indicator of the HPA axis. Breast cancer (BC) diagnosis and management constitute life stressful events associated with HPA axis dysregulation and frequent sleep complaints, particularly insomnia ones. Most of previous studies investigating cortisol along with insomnia and fatigue complaints in BC patients were conducted following chemotherapy and such information is missing following radiotherapy. The aim of the current study was to investigate daily cortisol along with insomnia and fatigue complaints in BC patients having received radiotherapy but not chemotherapy and healthy controls (HC).

**Methods:** 17 BC patients ( $58 \pm 6$  years old) having received radiotherapy and 19 HC ( $59 \pm 7$  years old) were included for these preliminary results and data are still being collected. Participants completed the Insomnia Severity Index (ISI), the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Multidimensional fatigue inventory (MFI-20). Higher scores indicated higher complaints. Four salivary cortisol samples were collected from which we derived two components: The Cortisol Awakening Response (CAR) that increases in case of stressful event and may represent the ability to cope with daily life situations and the wake to bed slope that represents the amplitude of cortisol rhythm with a larger slope (closer to zero) reflecting flatter diurnal rhythms. For the comparisons of the two groups on all variables, Wilcoxon tests were computed as normality hypothesis was rejected for most components. Correlations were performed between cortisol variables, sleep complaints and fatigue scores in each group separately.

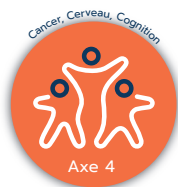
**Results:** ISI, PSQI and MFI scores did not differ between groups ( $p=0.68$ ,  $p=0.22$  and  $p=0.89$ , respectively). CAR and wake to bed slope significantly differed between groups ( $ps=0.046$  and  $0.015$ , respectively). BC patients had larger CAR and slope (i.e., closer to 0) than HC ( $p=0.038$ ). In both BC patient and HC groups, CAR and insomnia scores correlated positively with fatigue, higher CAR and insomnia complaints were associated with higher fatigue. In contrast, in the BC patient group only, cortisol slope correlated negatively with fatigue, higher fatigue was related to lower slope.

**Conclusions:** While BC patients did not have larger sleep and fatigue complaints, our results suggest a modification of the HPA axis activity during the cancer trajectory, even without chemotherapy treatment. Such dysregulations were related to larger fatigue complaints in line with previous reports in patients having received chemotherapy. Additional data are expected (around 40 participants in each group at the end) to further these results.

None of the authors have conflict of interest. This work was supported by the Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (2017-2020, PJA1 2021, Passerelle 2023 and 2024), the French sleep society (SFRMS), the Région Normandie (Réseaux d'Intérêts Normands, RIN), the Cancéropôle Nord-Ouest and the Ligue contre le Cancer - Normandie.

**Mots clés : Cortisol, sleep, fatigue, radiotherapy**





### Poster

#### 45) Effets cumulatifs des traitements adjuvants sur le sommeil chez une population présentant un cancer du sein.



Alicia LECLERCQ<sup>1</sup>, Abdel RAHMANI<sup>1</sup>, Baptiste MOREL<sup>2</sup>, Antoine CHATRENET<sup>1,3</sup>, Hugues BOURGEOIS<sup>4</sup>, Oana COJOCARASU<sup>5</sup>, Caroline FONSEGRIVE<sup>5</sup>, François GERNIER<sup>6,7,8</sup>, Marie FERNETTE<sup>6,7</sup>, Benedicte CLARISSE<sup>7</sup>, Florence JOLY<sup>6,7,8,9,10</sup>, Mylène DUVION<sup>11</sup>, Bénédicte GIFFARD<sup>11</sup>, Joy PERRIER<sup>11</sup>, Tristan MARTIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Le Mans Université, Mouvement - Interactions - Performance, MIP, UR 4334, Avenue Olivier Messiaen, 72085 Le Mans CEDEX 9, France

<sup>2</sup> Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de La Motricité, Université Savoie Mont Blanc, ER 7424, F-73000 Chambéry, France

<sup>3</sup> APCoSS - Institut de Formation de Éducation Physique et en Sport (IFEPSA), UCO, Angers, France

<sup>4</sup> Elsan-Clinique Victor Hugo, Centre Jean Bernard, Le Mans, France

<sup>5</sup> Centre Hospitalier Le Mans (CHM), Le Mans, France

<sup>6</sup> Departments of Clinical Research Unit and Medical Oncology, Caen, France

<sup>7</sup> Institut Normand du Sein, Centre François Baclesse, Caen, France

<sup>8</sup> CHU Côte de Nacre, Caen, France

<sup>9</sup> INSERM, Normandie Univ, UNICAEN, U1086 ANTICIPE, Caen, France

<sup>10</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14076, Caen, France

<sup>11</sup> Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyce-ron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

#### Objectif:

La chimiothérapie (CT) induit une fatigue accrue ainsi que des modifications du sommeil et du rythme activité-repos. De plus, la CT peut interagir avec les autres traitements, que sont la radiothérapie (RT) et l'hormonothérapie (HT), et ces effets cumulés nécessitent une attention particulière. Cette étude a pour objectif de quantifier l'effet additionnel de la CT chez les femmes présentant un cancer du sein en plus des autres traitements adjuvants (RT et HT) sur les caractéristiques du sommeil mesurées par actimétrie et par questionnaire ainsi que sur la fatigue liée au cancer.

#### Méthodes:

Soixante-trois participantes (23 patientes CT+RT+HT (CT), 23 patientes RT+HT (non-CT) et 16 femmes contrôles (VS)) ont répondu à des questionnaires évaluant la perception de la fatigue (MFI20 et FA12) et du sommeil (PSQI) et elles ont porté un actimètre au poignet pendant 72h. Les paramètres liés au sommeil (i.e., temps passé au lit, temps de sommeil, temps et nombre d'éveils intra-sommeil, efficacité de sommeil, latence d'endormissement) ont été extraits de l'actimétrie. L'ensemble des paramètres des trois groupes ont été comparés avec des ANCOVA avec l'âge en covariable.

#### Résultats :

L'ensemble des patientes présentaient une plainte de sommeil (PSQI CT =  $8.73 \pm 4.36$ ; non-CT =  $7.91 \pm 4.64$ ) plus importante que le groupe VS ( $5.00 \pm 2.68$ ;  $p < 0.01$ ). Cependant, nous avons noté que les patientes CT avaient moins d'épisodes d'éveils intra-sommeil ( $18.75 \pm 7.04$ ;  $p < 0.01$ ) que les deux autres groupes, mais un temps d'éveil intra-sommeil plus élevé ( $87.06 \pm 41.41$ ;  $p = 0.04$ ) que le Groupe VS. Leur temps d'éveil tendait aussi à être plus élevé que le groupe non-CT ( $p = 0.07$ ).

#### Conclusion:

Les patientes atteintes de cancer déclarent une plainte de sommeil plus importante que les volontaires sains. Cette plainte s'accompagne de périodes d'éveil plus longue chez les patientes suivies par chimiothérapie. Cette étude met en lumière la nécessité d'une attention particulière aux effets cumulés des traitements adjuvants sur le sommeil patientes atteintes d'un cancer du sein et nécessite des analyses complémentaires.

Martin T et Perrier J ont contribué à parts égales

**Mots clés : Sommeil, rythme activité-repos, cancer du sein, chimiothérapie, hormonothérapie**



#### 46) Spatial-Temporal Heterogeneity in Radiation-Induced Visual Damage: An Archetypal Analysis.

Thao-Nguyen PHAM<sup>1</sup>, Mathieu SERAPHIM<sup>1</sup>, Nathan AZEMAR<sup>2</sup>, Jean-Claude QUINTYN<sup>3</sup>, Juliette THARIAT<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiation Oncology, Centre François Baclesse, Caen, Normandy, France

<sup>2</sup> Laboratoire de physique corpusculaire UMR6534 IN2P3/ENSICAEN, Université de Caen- Normandie, France

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Caen, Normandy, France

**Introduction:** Visual field (VF) deficits provide important insights into the type and location of optic nerve fiber damage. These deficits can also be correlated with radiotherapy imaging and dose maps (dosimetrics), helping to understand radiation toxicity at the voxel level. Conventional use of mean deviation (MD) to assess visual field loss often misses crucial spatial information, overlooking patterns and distributions of damage. Archetypal analysis offers a more comprehensive approach by identifying distinct patterns of visual damage from VF data that can be linked to anatomical damage, providing a more detailed understanding of the injury that may not be captured by MD alone. This study aims to explore these dynamics in patients with para-optic central nervous system (CNS) and head and neck cancers (HNC) treated with proton therapy, using archetypal analysis to examine radiation-induced visual damage patterns.

**Methods:** A prospective cohort of CNS/HNC patients undergoing proton therapy at Baclesse Center, France, was analyzed. Visual field perimetry was used to assess light sensitivity deficits pre- and post-radiotherapy at 6, 12, 18 months, and annually thereafter. Patients with baseline toxicity observed by a mean visual field (VF) deficit worse than -6 dB were excluded from analysis. Dosimetric data were collected with organs-at-risk delineation including the retina, optic nerves, and optic chiasma. Archetypal analysis was applied to identify distinct patterns of optic damage, and correlation analysis examined the relationship between these patterns and radiation dose metrics. Linear regression models were used to assess temporal changes in archetypal weights, with stepwise covariate selection applied to evaluate the influence of radiation dose variations.

**Results:** The study included a total of 269 eyes of 157 patients. The median age of the cohort was 57.8 (17.55-89.45) years, with 65 males and 65 females. Tumor distribution included 101 CNS cases, 53 HNC cases. At baseline, the median deviation in visual fields (MD-VF) was -0.8 (-5.5 to 1.5) dB. The median minimum, mean, and maximum doses to the optic nerve were 2.5, 26.7, and 51.4 Gy, respectively. For the optic chiasma, the median minimum, mean, and maximum doses were 36.1, 45.2, and 50.7 Gy. The retina received median minimum, mean, and maximum doses of 0.1, 1.3, and 7.8 Gy. The median follow-up was 23.2 (3.5-59.8) months post-radiotherapy.

Archetypal analysis identified 9 distinct patterns of visual damage, including superior damage, full-eye damage, temporal damage, temporal-superior damage, nasal-superior damage, nasal-inferior damage, tunnel damage, and safe archetype. At baseline, the archetypal weight was 70% of patients for no archetypal damage. Over time, the prevalence of the safe archetype weight declined by 5% per year. The frequency of the damage patterns increased at varying rates: full-eye damage by 0.6% per year, tunnel damage by 0.7%, temporal damage by 0.7%, superior temporal damage by 0.8%, and nasal-inferior damage by 0.8%.

Dose-response correlations classified damage patterns into three clusters. The first cluster, which included the retinal and optic nerve minimum dose, was negatively correlated with the safe archetype and positively correlated with nasal-inferior damage. The second cluster, consisting of the optic chiasma and optic nerve maximum dose, was negatively correlated with the safe archetype but positively correlated with peripheral, temporal, temporal-superior, and full-eye damage. The third cluster, which included the optic nerve mean dose, was negatively correlated with the safe archetype. Stepwise covariate selection in linear regression indicated that a 1 Gy increase in the minimum chiasma dose resulted in a 0.2% decrease in the safe archetypal weight. A 1 Gy increase in the dose to the optic nerve led to a 0.03% increase in full-eye damage archetypal weight and a 0.02% increase in tunnel damage archetypal weight.

**Conclusion:** Archetypal analysis revealed distinct spatial-temporal patterns of radiation-induced visual loss and demonstrated how these patterns correlate with radiation dose metrics for optic structures.

**Mots clés :** Radiotherapy, Radiation-induced Visual Loss, Visual Field Perimetry, Archetypal Analysis, Spatial-Temporal Analysis



### Poster

#### 47) Variabilité géographique de l'incidence du cancer expliquée par l'environnement socio-économique : l'exemple du cancer du poumon dans le nord-ouest de la France.

Pauline POUCHIN<sup>1</sup>, Michaël GENIN<sup>2</sup>, Simona BARA<sup>3</sup>, Nicolas VIGNERON<sup>1,4</sup>, Guy LAUNOY<sup>1</sup>, Joséphine BRYERE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ANTICIPE U1086 INSERM-UCN, Université de Caen

<sup>2</sup> Université de Lille, CHU Lille, ULR 2694 - METRICS : Évaluation des technologies de santé et des pratiques médicales

<sup>3</sup> Registre des cancers de la Manche, Centre Hospitalier du Cotentin

<sup>4</sup> Registre des tumeurs de la Manche

**Contexte :** L'incidence du cancer du poumon est inégalement répartie en France. Bien que plusieurs études aient montré un lien entre l'environnement socio-économique des populations et l'incidence des cancers, cette contribution n'a pas été quantifiée. Nous avons cherché à analyser la variabilité géographique de l'incidence du cancer du poumon en Normandie et à calculer la part expliquée par l'environnement socio-économique.

**Méthodes :** Nous avons inclus 7 665 cas de cancer du poumon enregistrés dans le Registre général des tumeurs du Calvados et le Registre des cancers de la Manche. Un modèle bayésien a été utilisé pour cartographier la variation spatiale de l'incidence du cancer du poumon sur le territoire, et une approche innovante a été utilisée pour évaluer l'influence de la variabilité géographique de l'environnement socio-économique sur l'hétérogénéité spatiale de l'incidence du cancer du poumon.

**Résultats :** Les cartes des composantes spatiales ont montré de forts contrastes pour les deux sexes, et l'intégration de l'environnement socio-économique dans le modèle a rendu les cartes moins contrastées. L'environnement socio-économique de la population explique un tiers de la variation spatiale de l'incidence du cancer du poumon chez les femmes et un cinquième chez les hommes.

**Conclusion :** Les résultats montrent qu'une partie non négligeable de la variation spatiale de l'incidence du cancer du poumon peut être expliquée par la distribution géographique de l'environnement socio-économique.

**Mots clés :** Cancer du poumon, Incidence, Normandie, Variation spatiale, Environnement socio-économique



## Poster

## 48) miRNAs regulate exocytosis in pheochromocytoma, a neuroendocrine tumor.

Inès DRISSA<sup>1</sup>, Laura STREIT<sup>2</sup>, Dorthe CARTIER<sup>1</sup>, Alexander WOLF<sup>2</sup>, Jeremy PROAÑO-HERRERA<sup>1</sup>, Aurélien QUILLLET<sup>1</sup>, Laurent YON<sup>1</sup>, Stéphane GASMAN<sup>2</sup>, Youssef ANOUAR<sup>1</sup>, Christophe DUBESSY<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univ. Rouen, INSERM, Normandie Univ., NorDiC (Différenciation et communication neuroendocrine, endocrine et germinale), 76000 Rouen, France

<sup>2</sup> Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, 67000 Strasbourg, France

<sup>3</sup> Univ. Rouen, INSERM, CNRS Heracles, 76000 Rouen, France

Pheochromocytomas (PCCs) are rare neuroendocrine tumors of the adrenal medulla that secrete excessive catecholamines into the bloodstream, leading to clinical manifestations such as refractory hypertension, which can sometimes be fatal. This hypersecretion of catecholamines is due to both tumor burden and dysfunction of exocytosis, the final step of the regulated secretory pathway (RSP). However, the etiology of hypersecretory PCC activity remains to be fully elucidated. Several studies have suggested that microRNAs (miRNAs), as post-transcriptional inhibitors, play a role in the control of the RSP. To investigate this possibility, we first built ExoDB, a general network of interactions between miRNAs and their target mRNAs involved in exocytosis. To do so, we developed a bioinformatics approach that combines the use of prediction and co-expression software. This approach was applied to miRNAs and genes that were found to be differentially expressed in human PCC. This analysis led to the identification of an ExoDB subnetwork comprising 31 miRNAs and 41 genes that are involved in the exocytosis process and are deregulated in PCC compared to the normal adrenal medulla. To ascertain the regulatory capacity of these miRNAs, a secretion assay was developed. This assay was based on a luminescent reporter (hGH1-Nluc) that was specifically expressed in the dense-core secretory vesicles of the rat PCC-derived PC12 cell line (PC12-2luc). Therefore, under both resting and stimulated (Ba<sup>2+</sup>) conditions, it was observed that 20 of the 31 rat miRNAs inhibited secretion by -30% to -71% following their transfection. Furthermore, these miRNAs can be categorized into 3 distinct functional groups based on their response to both resting and/or stimulated conditions, suggesting a potential regulatory role in diverse stages of exocytosis. Several interactions between miRNAs and mRNAs, particularly those involving SNARE and RAB proteins, were validated through experimental methods at the transcriptomic and proteomic levels. This validation serves to corroborate the inhibitory effects of miRNAs on exocytosis. To further elucidate the role of these miRNAs in exocytosis, we focused on miR-34a-5p, one of the most connected miRNAs in the ExoDB network, utilizing carbon fiber amperometry on bovine chromaffin cells in primary culture. Overexpression of bta-miR-34a-5p inhibited the number of exocytic events and slow down their kinetics (-34%). To complement this approach, Total Internal Reflection Fluorescence (TIRF) microscopy using VAMP2-pHluorin, a fluorescent reporter of exocytosis, enabled the visualization of exocytotic events. This study represents the first large-scale investigation into the role of miRNAs in the regulation of exocytosis, with a particular focus on PCC. The findings of this study provide a solid foundation for a better understanding of secretion mechanism dysregulation, which could help identify new molecular targets in neuroendocrine tumors such as PCC.

**Mots clés : Pheochromocytoma, miRNA, Exocytosis**



### Poster

#### 49) Un nouveau modèle préclinique intégrant des éléments clés du microenvironnement tumoral révèle l'hétérogénéité de réponse aux thérapies des cellules DMG.

Lisa TERRASSOUX<sup>1,2</sup>, Calypso HAZARD<sup>1,2</sup>, Agathe LARATTE<sup>1,2</sup>, Joanne BALSAMELLI<sup>1,2</sup>, Mélanie ARCICASA<sup>1,2</sup>, Elisa FONG<sup>1,2</sup>, Léo BALAND<sup>1,2</sup>, Fabrice SONCIN<sup>3</sup>, Giovanni CAPELLO<sup>4</sup>, Claude-Alain MAURAGE<sup>5</sup>, Anthony BAZIR<sup>6</sup>, Fabrizio CLERI<sup>6</sup>, Anthony TREIZEBRE<sup>6</sup>, Eric LARTIGAU<sup>7</sup>, Yousr REKIK<sup>1,2</sup>, Samuel MEIGNAN<sup>1,2</sup>, Alessandro FURLAN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277-CANTHER-Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Tumorigenesis and Resistance to Treatment Unit, Centre Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

<sup>3</sup> CNRS/ILS/Centre Oscar Lambret/Lille University SMMIL-E Project, CNRS Délégation Hauts-de-France, 43 Avenue le Corbusier, 59800 Lille, France

<sup>4</sup> Laboratory of Interdisciplinary Physics (LIPhy), University Grenoble Alpes, CNRS, F-38000, Grenoble, France

<sup>5</sup> Institut de Pathologie, CHU Lille, 59000, Lille, France

<sup>6</sup> Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Polytechnique Hauts-de-France, UMR 8520-IEMN-Institut d'Electronique de Microélectronique et de Nanotechnologie, 59000 Lille, France

<sup>7</sup> Oscar Lambret Center, Academic Radiation Oncology Department, Lille, France

Les gliomes infiltrants de la ligne médiane (ou DMG pour *Diffuse Midline Glioma*) sont des tumeurs cérébrales pédiatriques au pronostic particulièrement sombre. Localisées principalement au niveau du thalamus et du tronc cérébral, leur exérèse chirurgicale complète est impossible. De plus, les traitements pharmacologiques se révèlent jusqu'ici inefficaces à améliorer la survie des jeunes patients malgré des résultats prometteurs obtenus dans le cadre d'études précliniques, soulignant le manque de modèles d'étude adéquats.

Dans ce cadre, en intégrant des éléments clés du microenvironnement biophysique de la tumeur connus pour réguler la réponse aux thérapies, nous avons développé un modèle préclinique de DMG original visant à mieux prédire l'efficacité des stratégies antitumorales.

Notre modèle de DMG-sur-puce repose sur un disque 3D composé d'une matrice extracellulaire densément cellularisée. Afin d'établir un gradient d'hypoxie à l'intérieur de la puce, mimant celui présent biologiquement au sein des DMG, nous avons conçu un dispositif dont le design n'autorise un apport en oxygène et en nutriments que depuis une gouttière latérale.

Notre dispositif, présentant l'avantage d'être observable en temps réel, nous a, d'une part, permis d'étudier les propriétés migratoires des cellules par *Cell Tracking*. D'autre part, par la mise en place de différentes approches de microscopie (microscopie à champ large et microscopie confocale) et d'analyses d'images par segmentation, nous avons pu caractériser des changements phénotypiques et de capacités de prolifération des cellules DMG corrélés à un gradient radial d'oxygène et de pH. Une analyse transcriptomique a permis de valider un remaniement du métabolisme lié à ce gradient. Fort de cet outil, et l'hypoxie pouvant moduler la réponse aux thérapies, nous avons pu interroger avec succès l'hétérogénéité spatiale de la réponse aux traitements dans notre puce et ce avec des lignées cellulaires DMG mais aussi à partir d'organoides dérivés de patients.

L'ensemble de ces données valident ce nouveau modèle comme un outil pertinent d'évaluation de l'efficacité de nouvelles stratégies de lutte contre les DMG.

**Mots clés : DMG, microenvironnement, hypoxie, résistance, thérapies**



#### 50) Intérêt du modèle d'organoïdes tumoraux dérivés de patientes pour identifier des miARNs comme biomarqueurs de résistance aux inhibiteurs de PARP dans les cancers de l'ovaire.

Jade RICHARD<sup>1</sup>, Enora DOLIVET<sup>1,2,3</sup>, Mégane VERNON-CONTENTIN<sup>1,2</sup>, Sarah BURTON<sup>2</sup>, Lucie THOREL<sup>1,2</sup>, Romane FLORENT<sup>4</sup>, Guillaume DESMARTIN<sup>2,4</sup>, Lucie LECOUFFLET<sup>2,4</sup>, Louis-Bastien WEISWALD<sup>1,3,4</sup>, Laurent POULAIN<sup>1,3,4</sup>, Nicolas VIGNERON<sup>1,3,5</sup>, Christophe DÉNOYELLE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, Inserm, UMR 1086 Anticipo, Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Structure Fédérative 4207 Normandie Oncologie, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> UNICANCER, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, Département de chirurgie, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> Université de Caen Normandie, Unité de Services PLATON «PLATEforme de soutien aux activités de recherche préclinique et translationnelle en ONcologie», Plateforme ORGAPRED, Structure Fédérative 4207 Normandie Oncologie, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> Registre Général des Tumeurs du Calvados, Centre de Lutte Contre le Cancer F. Baclesse, 14000 Caen, France

Les cancers de l'ovaire représentent la deuxième cause de mortalité par cancers gynécologiques dans le monde, principalement en raison d'un diagnostic tardif associé au développement d'une résistance à la chimiothérapie à base de platine. En complément de nouvelles thérapies, le développement de biomarqueurs fiables capables de prédire et/ou de suivre la réponse aux traitements conventionnels et innovants tels que les inhibiteurs de PARP (PARPi), facilement transposables en clinique, représente également un enjeu majeur pour améliorer sa prise en charge. Cependant, l'accès aux échantillons biologiques, comme les prélèvements sanguins, et encore plus pour les échantillons tumoraux à différents temps de la prise en charge reste complexe.

Ainsi, notre équipe s'intéresse au développement d'approches complémentaires comme le modèle d'organoïdes tumoraux ovariens dérivés de patientes (PDTO) dont la réponse ex vivo au platine et aux PARPi est connue et semble globalement bien corrélée à la réponse clinique des patientes, pour identifier des biomarqueurs pertinents comme les microARNs (miARNs).

Après avoir développé une méthodologie robuste pour étudier l'expression des miARNs dans la fraction cellulaire et extracellulaire (surnageant de culture) des PDTO, une étude a été initiée pour établir des lignées de PDTO ovariens résistants aux PARPi à partir de lignées de PDTO initialement sensibles au niraparib ou à l'olaparib. Ces dernières ont été exposées pendant une semaine à une dose correspondant à leur IC50, pendant six cycles, chaque lignée étant récoltée à la fin de chaque cycle de traitement. Ce travail a maintenant pour objectif d'étudier les variations cinétiques de l'expression des miARNs au niveau cellulaire et extracellulaire entre ces lignées appariées de PDTO à la fois par des approches orientées (miARNs d'intérêt identifiés dans la littérature) et globales (microarrays) afin d'identifier ceux en lien avec l'acquisition d'une résistance à ces traitements. Les miARNs d'intérêt seront ensuite étudiés dans des échantillons biologiques (tumeur/sérum) issus de cohortes de patientes traitées par PARPi afin de valider la pertinence de ces signatures de miARNs cellulaires et/ou circulants.

Ils pourraient ainsi permettre de suivre l'efficacité du traitement et l'apparition précoce de résistance à ce traitement de maintenance, et donc présenter un intérêt majeur dans le contexte d'une médecine personnalisée, pour améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

**Mots clés : Cancers de l'ovaire, tumoroides, médecine de précision, microARNs, résistance aux traitements**





#### 51) Implication du complexe WASH dans la tumorigenèse induite par le récepteur METex14Del dans le cancer du poumon.

Maram ROUIS<sup>1</sup>, Audrey VINCHENT<sup>1</sup>, Diala KANTAR<sup>2</sup>, Etienne COYAUD<sup>2</sup>, Ghaffar MUHARRAM<sup>1</sup>, David TULASNE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Hétérogénéité, plasticité et résistance aux thérapies des cancers 59000 Lille, France

<sup>2</sup> Laboratoire PRISM - Unité Inserm 1192 Université de Lille - Campus Cité Scientifique Faculté des Sciences et Technologies - Département de Biologie 59655 Villeneuve d'Ascq, France

Les mutations METex14Del sont présentes dans 3 % des cas de cancer du poumon non à petites cellules. Ces mutations entraînent la perte du domaine juxtamembranaire impliqué dans la dégradation du récepteur. En conséquence, METex14Del induit une activation prolongée des voies de signalisation et des réponses biologiques plus importantes après stimulation par son ligand HGF. Les thérapies ciblant MET ne sont efficaces que sur la moitié de ces patients. Une compréhension fine des mécanismes conduisant à l'activation de METex14Del est donc requise pour améliorer ces traitements. Par des expériences de biotinylation de proximité, nous avons montré que METex14Del est associé à une augmentation de détection des protéines du complexe WASH impliqué dans le trafic des récepteurs membranaires.

Nos objectifs sont de déterminer le rôle de ce complexe dans l'adressage du récepteur MET et de son implication dans l'activité de METex14Del. Nous avons réalisé un co-marquage en immunofluorescence entre MET et les différents marqueurs du trafic vésiculaire EEA1 (endosome précoce), LAMP1 (lysosome), et deux sous-unités du complexe WASH (WASH1 et FAM21). Ainsi, nous avons déjà pu montrer que MET co-localise avec le complexe WASH lors de son internalisation induite par HGF. Pour étudier le rôle de ce complexe dans l'activation aberrante du METex14Del, nous avons réalisé l'extinction de WASH1 et FAM21 par la technique d'ARN interférence et nous étudions l'impact de l'extinction du complexe WASH sur les voies de signalisation et les réponses biologiques induites par METex14Del dans nos modèles cellulaires.

Nos résultats suggèrent que le complexe WASH est associé au trafic intracellulaire du récepteur METex14Del. Nous chercherons par la suite si WASH est impliqué dans l'activation forte des voies de signalisation et la progression tumorale induite par METex14Del dans le cancer du poumon.

**Mots clés : Cancer du poumon, signalisation, récepteur tyrosine kinase, thérapies ciblées, trafic intracellulaire**



## Session Jeunes chercheurs

### Poster

Elsa SARRAZIN

#### 52) Inhiber la voie HIF pour améliorer l'efficacité de la carbone-thérapie sur les cellules souches de glioblastome.

Elsa SARRAZIN<sup>1</sup>, Jeremy PROAÑO HERRERA<sup>1</sup>, Flavie ALEIXANDRE<sup>1</sup>, Jérôme TOUTAIN<sup>1</sup>, Laetitia MIGUEL<sup>2</sup>, Anne ROVELET-LECRUX<sup>2</sup>, Elodie A PÉRÈS<sup>1</sup>, Myriam BERNAUDIN<sup>1</sup>, Samuel VALABLE<sup>1</sup>, Juliette AURY-LANDAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Caen Normandie, CNRS, Normandie Université, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France

<sup>2</sup> Université de Rouen Normandie, Inserm, Normandie Université, CBG UMR1245, F-76000 Rouen, France

**Contexte et objectifs :** Le glioblastome (GB) est une tumeur cérébrale particulièrement agressive et caractérisée par une résistance marquée aux thérapies conventionnelles (radiothérapie et chimiothérapie) amenant à une récurrence quasiment systématique et une médiane de survie de 15 mois. La radiothérapie par rayons X (RX) rencontre des limites majeures dans le GB, notamment en raison de l'hypoxie qui joue un rôle important dans la radiorésistance en stabilisant les facteurs inductibles par l'hypoxie (HIF-1 et HIF-2). De plus, il a été décrit que les RX pourraient induire une reprogrammation des cellules tumorales vers un phénotype souche, augmentant ainsi la résistance aux traitements et favorisant la récurrence. Les ions carbone possèdent des propriétés biologiques et physiques les rendant moins sensibles à l'hypoxie et plus précis en termes de dépôt de dose. Un article récent suggère que ces hadrons empêcheraient la reprogrammation cellulaire (Kumar *et al.* 2022). Les objectifs de notre étude visent à évaluer l'impact de la combinaison de nouvelles modalités d'irradiations (hadrons par rapport aux RX) avec l'inhibition de la voie HIF pour surmonter la radiorésistance des cellules souches cancéreuses.

**Matériels et méthodes :** Des cellules de GB (lignée humaine U87-MG) ont été exposées à différentes modalités d'irradiation (ions carbone comparés aux RX), avec ou sans traitements pharmacologiques utilisant le PT2385 (inhibiteur spécifique de HIF-2) et le 2-ME2 (inhibiteur de HIF-1 et HIF-2). Puis, les cellules ont été cultivées dans un milieu favorisant leur dédifférenciation pendant 7 jours. Leur capacité de reprogrammation vers un phénotype souche a ensuite été évaluée par comptage des gliosphères (GS) formées, caractéristiques des cellules souches cancéreuses (CSC), par une analyse par RT-qPCR de l'expression des gènes cibles de la voie HIF (*Ca9*, *Glut1*) et des marqueurs souches (*Nestin*), ainsi que par étude de la viabilité des GS par marquage fluorescent (kit live/dead).

**Résultats :** Nos résultats préliminaires confirment que l'irradiation par des ions carbone diminue la capacité de formation des GS (nombre), contrairement aux RX. Nous montrons également que les inhibiteurs pharmacologiques de HIFs limitent la formation des GS. De manière intéressante, la combinaison des inhibiteurs de HIFs avec les différentes irradiations semble globalement renforcer la radiosensibilité des GB, avec une réduction plus marquée de la taille des sphères et de l'expression de *Ca9*, *Glut1* et *Nestin*, et une augmentation de la mort cellulaire.

**Conclusion et perspectives :** Globalement, nos résultats préliminaires suggèrent in vitro une action synergique de l'hadronthérapie (ions carbone) et de l'inhibition de la voie HIF pour empêcher la reprogrammation des cellules de GB en CSC. Dans la suite de ce projet, nous chercherons à comprendre le rôle spécifique de chacun des facteurs HIFs en les inactivant par la technologie CRISPR/Cas9, puis nous évaluerons cette stratégie thérapeutique dans un modèle murin. Ainsi, combiner l'inhibition de la voie HIF et l'hadronthérapie par ions carbone sur les cellules souches de GB permettrait de lutter efficacement et durablement contre cette tumeur particulièrement hypoxique et agressive.

**Financements :** Région Normandie (RIN CHOxTRaCC 2020-22, allocation doctorale NR 100% 2024-27), IPAC (P1292-H 2021, P1355-H 2023 sur la ligne IRABAT D1 du GANIL à Caen), Comité Calvados de La Ligue Contre Le Cancer (HYPHAD 2025-26)

**Mots clés :** Cellules souches cancéreuses, Glioblastome, Hypoxie, Ions carbone, Reprogrammation



#### 53) Caractérisation et ciblage des interactions entre les héparanes 3-O-sulfatés et la neuropiline-1 dans les cellules cancéreuses.

Clara SIDDI<sup>1</sup>, Agnès DENYS<sup>1</sup>, Emilie CADART<sup>1,2</sup>, Fabrice ALLAIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, UMR 8576 - Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle (UGSF), Lille, France

<sup>2</sup> Current affiliation : Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID, F-59000, Lille, France

Les héparanes sulfates (HS) sont des polysaccharides sulfatés jouant un rôle clé dans divers processus physiologiques. Parmi leurs modifications structurales, la 3-O-sulfatation est une étape rare et finement régulée, souvent perturbée dans différents contextes pathologiques. Une expression élevée de deux des enzymes responsables de cette modification, les HS 3-O-sulfotransférases-3A et 3B (HS3ST3s), a été corrélée à un mauvais pronostic dans certains cancers agressifs, comme les cancers du sein triple négatif et les gliomes.

Nos travaux préliminaires ont démontré que la surexpression de la HS3ST3B dans les cellules de cancer du sein MDA-MB-231 renforce leurs capacités de survie, de migration et d'invasion, via un mécanisme impliquant la neuropiline-1. Cette dernière est connue pour agir comme co-activateur de récepteurs de facteurs de croissance, notamment les récepteurs aux PDGFs. Par ailleurs, son expression est souvent associée à une augmentation de la croissance tumorale et à un échappement au système immunitaire. Plus récemment, nous avons montré que l'expression des HS3ST3s reproduit des effets similaires sur la survie et les propriétés invasives des cellules de gliome de la lignée U251-MG.

Nos travaux actuels visent à élucider les mécanismes par lesquels les HS 3-O-sulfatés induisent un phénotype plus agressif aux cellules de gliomes via leur interaction avec la neuropiline-1. Nous cherchons également à évaluer si cette interaction peut être ciblée à l'aide de mimétiques de HS ou d'inhibiteurs de la 3-O-sulfatation pour limiter l'invasion des cellules tumorales et contrer leur résistance aux chimiothérapies conventionnelles. Ces travaux devraient permettre d'identifier les HS3ST3s comme des cibles potentielles dans le traitement des cancers agressifs.

**Mots clés :** Sulfotransférase, Héparane sulfate, Chimiorésistance, Neuropiline-1, Agressivité tumorale



### 54) Radiothérapie FLASH avec des ions carbone: premières études mécanistiques in vitro au GANIL.

Mateusz SITARZ<sup>1</sup>, Kilian LECROSNIER<sup>1</sup>, Jeevan Babu AMAKKATTU<sup>1,2</sup>, Yann DOUBLET<sup>1</sup>, Jean-Marc FONTBONNE<sup>3</sup>, Alain MÉRY<sup>1</sup>, Marc ROUSSEAU<sup>3</sup>, Violaine VIZCAINO<sup>1</sup>, François CHEVALIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CIMAP, GANIL, Bd Henri Becquerel, BP 55027, 14076 Caen, France

<sup>2</sup> Normandie Université, ENSICAEN, UNICAEN, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> LPC, 6 Bd Maréchal Juin, 14050 Caen, France

#### Introduction

La radiothérapie conventionnelle (CONV) délivre une dose de rayonnement en quelques minutes, ce qui correspond à un débit de dose d'environ 2 Gy/min. Des études récentes ont montré un effet protecteur sur les tissus sains en utilisant un débit de dose ultra-élevé, FLASH (> 40 Gy/s) pendant une durée très brève (<100 ms). En parallèle, l'effet radiobiologique sur la tumeur reste inchangé. Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore entièrement compris, il est observé que la concentration en oxygène joue un rôle dans l'effet FLASH, en fonction du transfert d'énergie linéaire (TEL). Il est donc important d'étudier l'effet FLASH avec des ions lourds avec différents TEL pour mieux comprendre cette nouvelle technique de radiothérapie.

#### Méthodologie

Dans cette étude, nous avons réalisé les premiers tests sur une ligne de faisceau au GANIL avec des ions carbone afin de comparer les débits de dose entre 2 Gy/min et 40 Gy/s. Ces irradiations sont contrôlées par plusieurs méthodes dosimétriques et par simulation Monte Carlo. La ligne est équipée avec la chambre d'ionisation DOSION, d'un détecteur X (pour CONV) ou d'un détecteur d'électrons secondaires (pour FLASH), des films radiochromiques EBT-4 ont aussi été étalonnés dans ces conditions. Une vérification de la ligne <sup>12</sup>C-FLASH a été également effectuée avec des méthodes numériques Monte Carlo en utilisant GATE v9.2 (GEANT4 Application for Tomographic Emission).

Deux lignées cellulaires, de cancer du poumon (A549) et de fibroblastes (AG01522), ont été ainsi irradiées avec des ions carbone à différents TEL (29 ou 73 keV/μm) et de différent débit de dose (FLASH ou CONV). Les échantillons ont été cultivés en normoxie (21% pO<sub>2</sub>) ou hypoxie (2% pO<sub>2</sub>). La survie cellulaire a été mesurée par survie clonogénique.

#### Résultats

Des films radiochromiques et des simulations Monte Carlo ont montré un champ d'irradiation (16×16 mm<sup>2</sup>) homogène satisfaisant à plus de 90%. Les doses mesurées par les films, le détecteur X, le détecteur des électrons secondaires, et par simulation Monte Carlo sont conformes (10%). La chambre d'ionisation DOSION a permis de mesurer le profil de dose en 2 dimensions ainsi que le débit de dose instantané (temps d'intégration 20 μs). Les valeurs de TEL obtenues avec Monte Carlo sont en accord avec le calcul indépendant dans le logiciel SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter*).

Au niveau des tests biologiques, nous avons observé un effet protecteur distinctif des irradiations FLASH avec 73 keV/μm sur les fibroblastes, le rapport entre dose en FLASH et en CONV,  $D_{FLASH}/D_{CONV} = 1.43$  en hypoxie et 1.07 en normoxie. Selon le modèle d'épuisement radiolytique de l'oxygène (une des hypothèses de l'effet FLASH), ce rapport devrait plutôt être de 1.01. Dans la lignée cancéreuse, nous avons observé une augmentation de la survie d'environ 30% causé par l'hypoxie et d'environ 2.5 entre 29 et 73 keV/μm. Par contre, comme attendu, aucune différence de survie n'a été observée dans toutes ces conditions en modifiant le débit de dose.

#### Conclusions

Ce projet a permis d'installer les équipements nécessaires à des études comparatives <sup>12</sup>C-CONV/<sup>12</sup>C-FLASH in vitro sur une ligne de faisceau du GANIL. Elle a validé l'effet protecteur FLASH avec le test de survie clonogénique sur des fibroblastes ainsi que le maintien de la mortalité sur une lignée cellulaire de cancer du poumon. Nous avons constaté que le modèle d'épuisement de l'oxygène radiolytique n'est pas suffisant pour expliquer ces différences. Nos résultats visent maintenant à étudier les mécanismes biologiques carbone-FLASH dans ces lignées cellulaires.

**Mots clés : Radiothérapie carbone, FLASH, in vitro, dosimétrie, Monte Carlo**



### Poster

#### 55) Rôle immunomodulateur de la Galectine-9 libre ou exosomale sur les Cellules Dendritiques Tolérogènes dans un modèle d'adénocarcinome pancréatique.

Thomas SOULIER<sup>1</sup>, Camille TRIOEN<sup>1</sup>, Anthony LEFEBVRE<sup>1</sup>, Grolez GUILLAUME<sup>1</sup>, Nadira DELHEM<sup>1</sup>, Olivier MORALES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univ.Lille, Inserm, CHU Lille, U1189-ONCO-THAI - Assisted Laser Therapy and Immunotherapy for Oncology, F-59000 Lille, France

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France

**Contexte scientifique :** L'adénocarcinome pancréatique (PDAC) est un cancer extrêmement meurtrier dont l'incidence est croissante. Le PDAC se caractérise par la présence d'un infiltrat immunitaire important dominé par des acteurs majeurs de l'immunosuppression dont les lymphocytes T régulateurs (Tregs) et les exosomes tumoraux (TEX) présentant tous deux des propriétés immunorégulatrices, qui s'installent de manière précoce (Quilbe et al. 2023). En effet, les TEX, transportent la Galectine-9 (Gal-9), une lectine immunosuppressive qui joue un rôle primordial dans l'échappement de la tumeur au système immunitaire en induisant, sous sa forme libre et exosomale, (i) l'apoptose des cellules T effectrices, (ii) l'émergence de cellules dendritiques mature régulatrices (mregDC) pro-tumoral au cours de la différenciation, et (iii) augmentant l'activité suppressive et le recrutement des Tregs. Cependant, nous ne savons pas si la Gal-9 est susceptible de potentialiser le microenvironnement immunosuppresseur en jouant un rôle direct sur les cellules dendritiques régulatrices tolérogènes (tDC). Dans ce contexte, l'objectif de ce projet consiste à évaluer l'effet modulateur de la Gal-9 sur le phénotype et la fonction des cellules dendritiques tolérogènes humaines.

**Méthodes :** Dans un premier temps, des cellules dendritiques tolérogènes ont été générées à partir de monocytes humains (isolement de monocytes, différenciation en DC matures et tolérogènes, caractérisation phénotypique par cytométrie). Une analyse de l'expression génique (RT-QPCR) et protéique (Cytométrie en flux) de différents partenaires de liaison de la Gal-9 par ces cellules a été réalisée. Les tDC générés sont ensuite été traités avec de la Gal-9Sr. L'impact de la Gal-9Sr a ensuite été évaluée d'un point de vue phénotypique (cytométrie en flux), fonctionnel (ELISA, MLR assay) et génique (RT-QPCR).

**Résultats :** Nous avons montré par RT-QPCR et cytométrie en flux une expression différentielle de plusieurs récepteurs de la Gal-9 par les cellules dendritiques tolérogènes. La mise en contact des tDC avec la Gal-9Sr semble induire une diminution de l'expression de plusieurs molécules de costimulation et de présentation d'antigène allant dans le sens du renforcement du phénotype tolérogène des tDC. De plus, nous notons une modulation de l'expression de plusieurs gènes associés à l'activation et la régulation de la fonction des DC. Enfin, de manière surprenante, la Gal-9Sr ne semble pas moduler outre mesure le sécrétome des tDC, néanmoins nous n'observons pas d'augmentation de sécrétion de cytokines pro-tumorales (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-6).

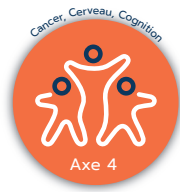
**Conclusion-Perspectives :** Les premiers résultats obtenus ont mis en évidence une expression différentielle de plusieurs récepteurs de la Gal-9 par les cellules dendritiques tolérogènes en comparaison avec les cellules dendritiques matures. La Gal-9 semble impacter les tDC se traduisant par un renforcement de leur phénotype et de leur fonction tolérogène. En perspective, nous allons isoler des exosomes tumoraux Gal-9+ à partir de lignées tumorales de PDAC et nous espérons que ces nanovésicules induisent également un renforcement du pouvoir tolérogène des tDC, nous permettant ainsi de mettre en avant l'effet immunosuppresseur de la Gal-9 (libre ou exosomale) sur les cellules dendritiques tolérogènes. Ces résultats pourraient renforcer la perspective de mise en place d'une immunothérapie anti-Gal-9 pour les patients atteints de PDAC.

**Mots clés :** Galectine 9, cellules dendritiques tolérogènes, PDAC, immunomodulation



### Poster

#### 56) Implication of Hippo pathway modulation in radioresistance of brain metastases from Lung cancer.



Jasmine TAYLOR<sup>1</sup>, Jérôme LEVALLET<sup>1</sup>, Nicolas ELIE<sup>2</sup>, Emmanuel BERGOT<sup>3</sup>, Guénaëlle LEVALLET<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Normandie University, CNRS, ISTCT UMR6030, GIP CYCERON, F-14000 Caen, France.

<sup>2</sup> Normandie University, Service PLATON, VIRTUAL'HIS Platform, Service EMERODE, CMABio, 14000 Caen, France.

<sup>3</sup> University Hospital of Caen, Department of Pulmonology and Thoracic Oncology, F-14000 Caen, France.

<sup>4</sup> University Hospital of Caen, Department of Pathology, F-14000 Caen, France.

<sup>5</sup> University Hospital of Caen, Federative Structure of Cyto-Molecular Oncogenetics (SF-MOCAE), F-14000 Caen, France.

The life expectancy of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients is poor due to high brain metastases (BM) rates (50%) and of their radioresistance (RR) (Fensk et al., 2017). The Hippo pathway is altered in NSCLC resulting in overexpression of YAP, a transcription cofactor involved in cells proliferation, survival and stem characters. This alteration is known to support RR in NSCLC, but its involvement in the RR of BMs from NSCLC is not established (Taylor et al., 2024). Physiologically, YAP activity is regulated by the NDR kinase. NDR2 is known for increase tumour growth in BM from NSCLC (Levallet et al., 2023). We aim to determinate whether NDR2 is implied in RR of BM from NSCLC.

A metastatic NSCLC cell line (H2030-BrM3) was depleted of NDR2 (ShNDR2) and compared to a control (ShControl). These cells are exposed to consistent repeated doses (0, 2 and 8 Gy) of X radiation for 3 consecutive weeks to study RR. Efficiency of X radiation is verified by  $\gamma$ H2AX staining.

Inhibition of NDR2 had no effect on the amount of DNA double strand breaks ( $\gamma$ H2AX staining) post-radiation however it decreased DNA repair (RAD51 staining,  $p < 0.001$ ) after one dose of radiation increasing radiosensitivity. Through microscopy, NDR2 depletion increases cell size after repeated radiations ( $p = 0.044$ ). This effect was studied via beta galactosidase staining revealing that the loss of NDR2 increases radiation-induced senescence after multiple radiations ( $p < 0.001$ ). Furthermore, cell doubling time (SPARK cell counting) and proliferation (Ki67 staining) are decreased in both radiated ( $p < 0.001$ ) and non-irradiated cells presenting NDR2 ( $p < 0.001$ ) loss.

This study identifies implications of Hippo kinase NDR2 in RR of NSCLC cells lines following repeated radiations via decreased homologous recombination of damaged DNA, a vital part of RR (Zhong et al., 2016). Moreover, the decreased proliferation and increased radio-induced senescence demonstrates the role of NDR2 in tumour progression despite radiation treatment (Schmitt et al., 2022) and the implications in NDR2 targeting BM from NSCLC. The study of NDR2 depletion in different types of radio-induced cell death and its implication in radio-induced inflammation is ongoing.

**Mots clés : Radiation, Brain Metastases, Non Small Cell Lung Cancer, Hippo Pathway, X Rays**





#### 57) MET EXON 14 SKIPPING RECORDED IN LUNG CANCER HIGHLIGHTS INVOLVEMENT OF THE DEPENDANCE RECEPTORS PARADIGM IN TUMORIGENESIS.

Rémi TELLIER<sup>1</sup>, Marie FERNANDES<sup>1</sup>, Agathe LARRATE<sup>1</sup>, Audrey DENGREMONT<sup>1</sup>, Céline VUILLIER<sup>2</sup>, Zoulika KHER-ROUCHE<sup>1</sup>, Marie-José TRUONG<sup>1</sup>, Clotilde DESCARPENTRIES<sup>3</sup>, Laurent POULAIN<sup>2</sup>, Andréa PARADISI<sup>4</sup>, Stéphanie KERMORGANT<sup>5</sup>, David TULASNE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, UMR9020-U1277, CANTHER - Cancer Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille; France

<sup>2</sup> UNICAEN, Inserm, U1086 ANTICIPE «Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement du Cancer», Univ Normandie, Caen, France

<sup>3</sup> Univ. Lille, Department of Molecular Oncology, CHU Lille, F-59000, Lille, France

<sup>4</sup> Apoptosis, Cancer and Development Laboratory -Equipe labellisée 'La Ligue', LabEx DEVweCAN, Institut PLAsCAN, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon INSERM U1052 U1052-CNRS UMR5286, Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>5</sup> Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, John Vane Science Centre, Charterhouse Square, London, EC1M 6BQ, UK

Because dependence receptors induce survival in the presence of their ligand or apoptosis in their absence, they can behave as both oncogenes and tumor suppressors. In cancers, downregulation of the dependent receptors or over-expression of their ligands represent the main mechanisms for their involvement in tumor progression. We demonstrated that MET receptor acts as dependent receptor through its caspase cleavage within its juxtamembrane regulatory domain. This leads to generation of a pro-apoptotic fragment, acting as BH3-only protein able to disrupt balance between Bcl-2 proteins family. Although MET deregulation is associated to many cancers, the involvement of its dependence property in tumor progression is unknown.

Interestingly, 3% of lung adenocarcinomas display mutations at the splicing sites of the exon 14 leading to its skipping and deletion of the juxtamembrane regulatory domain (METex14Del). Therefore, METex14Del display loss of the caspase site together with the neighboring binding site for the ubiquitin ligase CBL involved in receptor degradation. Consistently with the dependence receptor paradigm, reconstituted METex14Del variant induced both sustained signaling pathways activation, associated with increased cell invasion, and resistance to apoptosis. Furthermore, in a mouse model humanized for HGF, METex14Del expressing cells induced tumor growth. To decipher the relative contribution of each juxtamembrane regulatory sites, their mutation alone or in combination were performed by genome editing. Mutations of caspase or CBL sites together recapitulate tumor growth observed with METex14Del, while their individual mutation did not. Taken together, we evidenced for the first time that pro-apoptotic property of a dependence receptor can be overcome by cancer associated mutations, a mandatory mechanism for tumor growth. Since we showed that METex14Del resistance to apoptosis can be restored by BH3 mimetics, our finding opens the way to novel therapeutic strategies, especially in the context of the mitigate efficacy of targeted therapies directed against METex14Del in lung cancer.

**Mots clés :** Lung cancer, tyrosine kinase receptor, dependance receptors, apoptosis, targeted therapies



#### 58) MoCA vs. MMSE: which tool should be used to screen for cognitive impairment in geriatric oncology ?

Ilona VIEIRA JALES<sup>1</sup>, Bérengère BEAUPLET<sup>1,2</sup>, François CHRISTY<sup>1,2</sup>, Heidi LAVIEC<sup>2</sup>, Julie DENHAERYNCKE<sup>3</sup>, Charles AYMÉ<sup>3</sup>, Alice POISSONIER<sup>3</sup>, Soazig LEBAUDE<sup>3</sup>, Priscille LEBON<sup>2</sup>, Mathilde THOMAS-POREE<sup>2</sup>, Anne DUTEIL<sup>2</sup>, Bénédicte CLARISSE<sup>2</sup>, Alexandra LECONTE<sup>2</sup>, Florence JOLY<sup>1,2</sup>, Marie LANGE<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Inserm U1086 Anticipo

<sup>2</sup> Centre François Baclesse

<sup>3</sup> CHU de Caen

#### Introduction

Cognitive impairment is common in elderly patients treated for cancer. However, there is no consensus as to the most appropriate cognitive screening test in Comprehensive Geriatric Assessment. Some studies in a variety of medical contexts have shown that the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) may be more sensitive than the Mini Mental State Examination (MMSE). The main purpose of this study was to evaluate the sensitivity/specificity of these tests.

#### Methods

This study involved cancer patients aged 70 and over for whom 1st-line treatment was planned. Older patients with cancer referred to a Comprehensive Geriatric Assessment by cancer specialist to explore any potential frailty before cancer treatment initiation. Patients with brain tumor were ineligible. Patients completed MoCA, MMSE and neuropsychological assessment (4 cognitive domains: episodic memory, short-term and working memory, executive functions, processing speed). CODEX and MiniCOG scores were also calculated and compared with the MoCA. Global cognitive impairment was defined as impairment in at least one cognitive domain.

#### Results

104 patients participated in this study. The mean age was 82.9 years (SD = 5.25). 88% of patients had a solid tumor, mainly breast cancer (30%). Global cognitive impairment was present in 45 patients (57%). The most common cognitive impairment concerned episodic memory in 39 patients (44%) and executive functions in 11 patients (18%). Out of 103 participants, 77 (75%) had a MoCA score below 26 and 48/104 (46%) had an MMSE score below 26. Sensitivity and specificity were 0.84 and 0.5 for MoCA, 0.67 and 0.85 for MMSE, 0.64 and 0.79 for CODEX and 0.69 and 0.73 for MiniCOG, respectively. However, these results vary according to the cutoff used for each test.

#### Conclusion

MoCA appears to have the best sensitivity compared to the MMSE, CODEX and MiniCOG. Conversely, the MMSE has the best specificity compared to the others tests. It is therefore recommended that MoCA be used in Comprehensive Geriatric Assessment to detect cognitive impairment in cancer patients prior to treatment.

**Mots clés : Screening test, geriatric oncology, MoCA, MMSE, sensitivity**



### Poster

#### 59) Etude des masters régulateurs de la métastase cérébrale dans le cancer du sein triple négatif.

Flavie WOESTELAND<sup>1</sup>, Aude SIVERY<sup>2</sup>, Nathalie JOUY<sup>3</sup>, Olivier MOLENDI-COSTE<sup>3</sup>, Anaïs HOROCHOWSKA<sup>1</sup>, Emeline FONTAINE<sup>1</sup>, Anthony TREIZEBRE<sup>2</sup>, Xuefen LE BOURHIS<sup>1</sup>, Chann LAGADEC<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Centre Oscar Lambret, UMR9020 - UMR1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000 Lille, France.

<sup>2</sup> Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Junia, Univ. Polytechnique Hauts-de-France, UMR 8520 - IEMN - Institut d'Electronique de Microélectronique et de Nanotechnologie, F-59000 Lille, France.

<sup>3</sup> Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US41 - UAR 2014 - PLBS, flow core facility, F-59000 Lille, France.

**Introduction :** Bien que la survie du cancer du sein ait augmenté ces dernières années, la majorité de sa mortalité (90%) est liée au développement de métastases aux organes vitaux. Parmi les différents sous-types du cancer du sein, le triple négatif (TNBC), caractérisé par l'absence d'expression des récepteurs aux œstrogènes, progestérone et de surexpression du récepteur HER2, est le plus agressif et possède le plus haut potentiel métastatique. En effet, 50% des patientes présentant un TNBC développeront des métastases cérébrales. Ce type de métastase représente un réel enjeu dans le traitement du cancer du sein : l'exérèse chirurgicale n'est pas toujours envisageable, et l'absence de cibles spécifiques qui caractérisent le TNBC rendent le ciblage thérapeutique compliqué voire impossible. Ainsi, lorsque des métastases cérébrales se développent la survie de la patiente chute à 6 mois. Dans ce contexte, il est nécessaire de caractériser la dissémination métastatique cérébrale, notamment la dynamique des programmes transcriptomiques établis précocement au cours de la dissémination.

**Matériel et Méthodes :** Pour cela, nous avons développé un modèle de métastase cérébrale *in vivo* permettant de générer des cellules tumorales disséminées au cerveau (*brain DTC*) à la suite d'injections intracardiales chez la souris SCID de cellules de la lignée MDA-MB-231 exprimant de manière constitutive l'eGFP et la luciférase. Puis, nous avons établi un protocole de récupération des *brain DTC* compatible avec une analyse transcriptomique en cellule unique. En parallèle, nous localisons la dissémination métastatique cérébrale au cours du temps grâce à un protocole de clarification des cerveaux *in toto* par microscopie à feuillet de lumière. Enfin, nous avons développé un modèle microfluidique de métastase-sur-puce dans le but de valider le ciblage des acteurs identifiés à l'issue de l'analyse transcriptomique.

**Résultats :** Le suivi des cellules cancéreuses après injections intracardiales *in vivo* chez la souris SCID par bioluminescence a permis d'établir la cinétique du développement métastatique cérébral. Les *brain DTC* ont été récupérées par tris cellulaires à différents temps du développement métastatique (J5, J14, J21 et J28) par dissociation des cerveaux pour des analyses transcriptomiques en cellule unique. En parallèle, une analyse de localisation des *brain DTC* aux mêmes temps est réalisée par clarification *in toto* de l'organe. Ainsi, la relation des cellules tumorales avec les vaisseaux sanguins et le microenvironnement cérébral (astrocytes, microglie et neurones) est mis en évidence. Enfin, la métastase-sur-puce que nous avons développée a permis le suivi de la dissémination et de l'extravasation de cellules cancéreuses au travers d'une structure endothéliale sous des conditions dynamiques de flux et la caractérisation par qPCR des cellules tumorales capables d'extravasation.

**Conclusion :** Ce projet apporte une compréhension nouvelle de la dissémination métastatique cérébrale précoce du cancer du sein triple négatif. Dans un premier temps, nous avons établi un modèle de métastases cérébrales compatible avec une analyse scRNA-Seq. A partir de ces résultats et à l'aide de l'outil bioinformatique développé par notre équipe, nous pourrions générer les réseaux de masters régulateurs mis en place à chacune des étapes de la métastase cérébrale précoce. Dans un second temps, il offre une cartographie spatio-temporelle précise de l'implantation des cellules métastatiques dans le cerveau, tout en mettant en évidence leurs interactions dynamiques avec le microenvironnement cérébral.

**Mots clés :** Cancer du sein triple négatif, Métastases Cérébrales, scRNA-seq, Microfluidique



## Session Jeunes chercheurs

### Poster

Yann ZERGUINE

#### 60) Cerebral organoids: an innovative model for studying genetic predisposition in pediatric brain tumors.

Yann ZERGUINE<sup>1,2</sup>, Gabin CARPENTIER<sup>1,2</sup>, Laurence DESRUES<sup>1,2</sup>, Jeanne LOUIS<sup>1,2</sup>, Lucie MARTIN<sup>1,2</sup>, Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE<sup>1,2</sup>, Claude HOUDAYER<sup>1,2</sup>, Marco BRUSCHI<sup>3</sup>, Marie-Anne DEBILY<sup>3</sup>, Jacques GRILL<sup>3</sup>, Gaël NICOLAS<sup>1,2</sup>, Hélène CASTEL<sup>1,2</sup>, Olivier WURTZ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> U1245 - Cancer and Brain Genomics

<sup>2</sup> Institut de Recherche et d'Innovation Biomédicale (IRIB), 76000 Rouen - France

<sup>3</sup> INSERM U981, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Paris - France

Brain tumors are the most frequent solid tumors and the main cause of cancer-related morbidity and mortality in children, adolescents and young adults. Constitutional genetic alterations of the tumor suppressor gene TP53 are detected in more than 6.4% of pediatric brain tumors, making TP53 the most frequently predisposing gene in these cancers. Germline mutations in the TP53 gene cause the cancer predisposition syndrome Li-Fraumeni syndrome (LFS) characterized by the early development of a broad spectrum of tumors and by high but variable penetrance depending on genetic variants and on unidentified factors. Our limited understanding of the oncogenic processes in the context of genetic predisposition due to the lack of models specially in the context of pediatric brain tumors, severely restricts the development of effective preventive and therapeutic strategies. To better understand the oncogenetic processes initiated during neurodevelopment in LFS children, we contribute to a consortium project to model LFS-associated cancer development in brain organoids. These 3D models offer the advantage of reliably reproducing the early stages of human neurodevelopment as they can be derived from human autologous induced pluripotent stem cells (hiPSCs) from reprogrammed LFS patient's fibroblasts or genetically modified to integrate various gene alterations.

First, we analyzed the consequences of three TP53 hotspot mutations namely p.R248W, p.R282W and p.R337H, on the development of unguided brain organoids derived from genetically modified hiPS cells and on potential oncogenic processes accompanying the different neural cell lineage differentiation. Immunohistochemical and QPCR analyses revealed that the biallelic mutations lead to a significant increase of the Ki67 proliferative index in early phases of organoid development that correlates with a decrease of CDKN1A (p21) expression. Interestingly, if all variants caused a significant amplification of SOX2+ precursor pool at 5-6 weeks of development, only the p.R337H mutant showed significant amplification of the PAX6+ radial glial cell population, suggesting that TP53 variants can differentially alter precursor proliferation and differentiation. Indeed, only p.R337Hm/m organoids, exhibited increased SATB2 labeling, a marker of superficial cortical layer neurons, also known to promote tumor growth of gliomas.

Second, we conducted a comparative analysis of neurodevelopmental alterations in choroid plexus organoids derived from either an autologous hiPSC generated from an LFS patient bearing a choroid plexus carcinoma and carrying a constitutional mono-allelic TP53 p.R213Q mutation, or an hiPSC lines genetically modified to integrate the corresponding mutation in a wild type genetic background. Immunohistochemical and RNA-seq analyses performed at different time points indicates an increased Ki67 proliferative index in both type of mutant organoids compared to their respective wild type controls highlighting the pathogenicity of this TP53 variant. From control and p.R213Q genetically modified hiPSC lines, we observed, at 4 weeks of choroid plexus development, an unimpaired differentiation process evidenced by a low number of GemC1+ cells and numerous TTR+FoxJ1+ cells, markers for intermediate stages of ependymal lineage differentiation and differentiated choroid plexus ependymal cells, respectively. In contrast, organoids derived from the patient's hiPSCs showed an accumulation of GemC1+ intermediates and lack of TTR+FoxJ1+ differentiated cells. This observation, validated by preliminary RNA-seq data establishing altered expression of KRT18, TTR and AQP1 within the different types of organoids, reveals that the p.R213Q variant of TP53 does not significantly affect the choroid plexus differentiation program. Instead, it points to the possible involvement of other uncharacterized genetic alterations that may act in synergy with mutant TP53 to initiate oncogenic processes responsible for the development of choroid plexus carcinoma in this patient.

This emerging work opens new perspectives in terms of therapeutic management and care of C-A and YA LFS patients and new validated and optimized therapeutic options.

Supported by Géluc, INCa HR-HG, Ligue contre le Cancer Normandie, Université de Rouen Normandie, INSERM.

**Mots clés : Brain organoids; TP53; Cancer predisposition; Li-Fraumeni Syndrome**

## Membres du Comité de Pilotage Scientifique du Cancéropôle Nord-Ouest



- ALVES Arnaud (PU-PH, Chirurgie générale et digestive – CHU de Caen)
  - BABIN Emmanuel (PU-PH, Chirurgie Carcinologique et Thyroïdienne – CHU de Caen)
  - BOYER Thomas (MCU-PH, Université Picardie Jules Verne-Laboratoire d'Hématologie – CHU Amiens)
  - CASTEL Hélène (PhD, Directrice de recherche Inserm – U1245 – Rouen)
  - CHEOK Meyling (PhD, Chargée de Recherche Inserm, UMR-9020-U1277, ONCOLille, Lille)
  - DUPREZ Christelle (PhD, Ingénieure de recherche – SCALab – Lille)
  - FURLAN Alessandro (PhD, Maître de Conférence, UMR-9020-U1277, ONCOLille, Lille)
- 
- GAUTIER Mathieu (PhD, Professeur des Universités, Directeur-Adjoint du Laboratoire de Physiologie Cellulaire et Moléculaire UR-UPJV 4667, Amiens)
  - GUILLAUME Elodie (PhD, Ingénieure d'Etudes, U1086 INSERM "ANTICIPE", cheffe de projet Mammobile, Caen)
  - JARDIN Fabrice (PU-PH, Directeur de la Recherche CLCC Henri Becquerel – Rouen)
  - JOLY Florence (MD-PhD, Oncologue médicale, Directrice scientifique CLCC François Baclesse – Caen)
  - JONCKHEERE Nicolas (Chargé de Recherche CRCN, UMR9020 CNRS – UMR-S1277, ONCOLille Lille)
  - LAMORE Kristopher (PhD, Titulaire de la Chaire d'excellence SHS-INCa en psycho-oncologie – SCALab – Lille)
  - LAUNOY Guy (PU-PH Epidémiologie et Santé Publique, Président du CNO, Directeur de la plateforme MapInMed du CNO, ANTICIPE – Caen)
  - LE FEL Johan (Psychologue, CLCC Henri Becquerel, Rouen)
  - LEJEUNE Fabrice (PhD, Chargé de Recherche, UMR9020 CNRS – UMR-S1277, ONCOLille Lille)
  - MARTINS Alexandra (PhD, Chargée de recherche Hors Classe Inserm – U1245 – Rouen)
  - PANCRE Véronique (PhD, Directrice de Recherche Inserm, Directrice scientifique du CNO – Lille)
  - PASQUIER David (MD-PhD, Oncologue radiothérapeute – CLCC Oscar Lambret – Lille)
  - POULAIN Laurent (PhD, Directeur de Recherche Baclesse, coordinateur du réseau ORGANO – Caen)
  - THUREAU Sébastien (MD-PhD, Oncologue radiothérapeute – CLCC Henri Becquerel – Rouen)
  - TOILLON Robert-Alain (PhD, Professeur des Universités, UMR9020 CNRS – UMR-S1277, Université de Lille)
  - TREIZEBRE Anthony (PhD, Maître de Conférence, IEMN UMr 8520, Université de Lille)
  - TULASNE David (PhD, Directeur de recherche Inserm – CANTHER – ONCOLille)
  - VALABLE Samuel (PhD, Directeur de Recherche, ISTCT UMR 6030 CNRS – Université de Caen)
  - VOISIN-CHIRET Anne Sophie (PhD, Professeur des Universités, Centre d'Etudes et de Recherche sur le Médicament de Normandie CERMN, Université de Caen)

## Communications orales et posters par ordre alphabétique

	NOM / Prénom	Numéros Com orales et Posters	page	Axe
	AL YASINI Elyas	1		1
B	BAJEUX Orégane	2	44	1
	BECUWE Thomas	3	45	1
B	BIOJOUT Tiphaine	4	46	1
B	BIOJOUT Tiphaine	5	47	1
B	BOILEAU Marie	6	48	1
B	BOUCHEZ Clément	7	49	1
B	BOURDON Emma	8	50	1
B	BOURGERY Quentin	9	51	1
B	BOUVIGNIES Léa	10	52	1
	CAILLEAUX Anastasia	11	53	1
B	CARMON Alexandra	Com Orale 7	39	4
	CESAIRE Mathieu	12	54	1
B	CHOKRY Yasmine	13	55	4
B	CHOMY Axel	14	56	2
B	COCHOIS Camille	15	57	4
	CORNU Marie	16	58	1
B	DELFY Loris	17	59	1
B	DEMEULENAERE Léa	18	60	5
B	ELIA Clara	19	61	4
	FACON Cédric	20	62	1
B	GALIN Melvin	21	63	5
B	GAZZO Géraldine	22	64	5
B	GIRGIN Tristan	Com Orale 1	33	1
B	GREMBER Maxime	23	65	1
B	GRENET Manon	24	66	4
B	GUILLEMOT Sterenn	Com Orale 2	34	1
B	HAGE ALI Nadia	25	67	1
B	HAPPERNEGG Eloïse	26	68	1
B	HASSELSWEILLER Alice	27	69	1 et 3
	HEZILI Ibtihal	28	70	1
B	IBAZIZENE Léonie	29	71	1
B	ITTOUCHÈNE Ambre	Com Orale 10	42	5
	JAOUEN Julie	30	72	1
B	KHAN Shafi Ullah	31	73	1
B	KLOUYOVO Kekely	Com Orale 3	35	1



## Communications orales et posters par ordre alphabétique

	NOM / Prénom	Numéros Com orales et Posters	page	Axe
B	KONE Gniré	Com Orale 9	41	5
	LANERET Nathan	32	74	1
B	LEFEBVRE Clara	33	75	5
B	LEMAITRE Thomas	34	76	1
B	LEROY Alice M.	35	77	1
B	LOUVIEAUX Joséphine	36	78	1
B	MARHFOR Smail	37	79	1
B	MARTIN Lucie	38	80	4
B	MENARD Thomas	Com Orale 6	38	3 et 4
B	MERLIER Margaux	39	81	1
B	MESSAOUDI Sahra	40	82	1
B	MOUM Leïla	41	83	1
B	PAVIOT Laura	42	84	1
B	PAWLAK Geoffrey	Com Orale 4	36	1
B	PERICHAUD Chloé	43	85	1
	PERRIER Joy	44	86	4
	PERRIER Joy	45	87	4 et 5
B	PHAM Thao-Nguyen	46	88	3
B	POUCHIN Pauline	47	89	5
B	PROAÑO-HERRERA Jeremy	48	90	1
B	REKIK Yousr	49	91	4
B	RICHARD Jade	50	92	1
B	ROUIS Maram	51	93	1
	SANDOVAL PACHECO Carmen M.	Com Orale 5	37	1
B	SARRAZIN Elsa	52	94	4
B	SEIFFERT Caroline	Com Orale 8	40	4
B	SIDDI Clara	53	95	1
B	SITARZ Mateusz	54	96	3
B	SOULIER Thomas	55	97	1
B	TAYLOR Jasmine	56	98	1 et 4
B	TELLIER Rémi	57	99	1
B	VIEIRA JALES Ilona	58	100	4
B	WOESTELAND Flavie	59	101	1
B	ZERGUINE Yann	60	102	4

2025

## 17<sup>èmes</sup> Journées scientifiques

Du mercredi 14 mai - 14h au vendredi 16 mai - 13h



DEAUVILLE

Au Centre International de Deauville

### Equipe du CNO

Guy Launoy, Président  
guy.launoy@unicaen.fr

Véronique Pancré, Directrice Scientifique  
veronique.pancré@canceropole-nordouest.org

Anne Girard, Directrice  
anne.girard@chu-lille.fr

Nadège Birski, Véronique Durnez  
Chargées des activités administratives et financières  
nadege.birsky@canceropole-nordouest.org

Marina Denyset, Chargée de mission scientifique  
marina.denyset@canceropole-nordouest.org

Sophie Broutin, Chargée de communication  
sophie.broutin@canceropole-nordouest.org

Pascaline Potier, Assistante administrative  
pascaline.potier@canceropole-nordouest.org