

Au sommaire

 Retour sur...	p 2-3-4-5
 A la rencontre de...	p 6-9
 Les appels d'offres du CGO...	p 10
 Publications du réseau – Retour sur...	p 11
 Une info à partager ... Faites-le nous savoir!	p 12

Save the Date



16^{èmes} journées scientifiques du CGO - **23 et 24 juin 2022**
Limite d'inscription: **03 juin 2022** → [ici](#)



Appel d'offre structurant « Ouvert » 2022
En cours



A vos agenda – Save the date
La Journée scientifique du réseau NET aura lieu en
octobre 2022 – Plus d'informations à venir, surveillez vous mails



Retour sur... le projet AOS ExomiR avec Delphine Fradin

« MicroRNAs in Tumor Exosomes : Basic Science and Clinical Applications » porté par Delphine Fradin (AOS CGO & Régions 2018)



delphine.fradin@inserm.fr

Dans le cadre de l'appel à projet structurant du Cancéropôle Grand ouest, nous avons obtenu en 2018 et pour 3 ans, un financement afin d'étudier les micro-ARNs des exosomes tumoraux. Les exosomes sont des vésicules extracellulaires de taille nanométrique (50-100nm) produits et sécrétés par tout type de cellules. Ils sont générés durant la maturation des endosomes en endosomes multivésiculés. Au cours de ce processus, une petite fraction du cytosol se retrouve ainsi piégée à l'intérieur de ces vésicules, mais son contenu ne semble pas aléatoire. En effet, certains petits ARNs non-codants, tels que les miARNs (micro-ARNs), se retrouvent de façon enrichie dans les exosomes, montrant ainsi l'existence d'une machinerie de sélection. Ces exosomes et leur contenu participent à la communication entre les cellules.

**11 équipes
3 régions
2 ans**

Les objectifs de ce projet étaient :

- 1- d'étudier l'impact des flux calciques, des lipides et du stress oxydant sur la formation des exosomes et le chargement des miARNs.
- 2- de mettre en évidence une signature miARN exosomale propre à chaque type de cancer.
- 3- de mieux comprendre l'impact des exosomes tumoraux et de leurs miARNs sur les cellules saines avoisinantes et notamment sur les cellules immunitaires et les fibroblastes, mais aussi d'étudier la fonctionnalité de miARNs en portant un intérêt tout particulier à la méthylation des miARNs connue pour invalider leurs fonctions.
- 4- d'identifier les miARNs des exosomes circulants capables de prédire la réponse aux traitements dans différents cancers.



Retour sur le projet... AOS ExomiR avec Delphine Fradin

Une large part des miARNs inclus dans les exosomes tumoraux sont également communs à toutes les tumeurs testées. Puisque ces vésicules participent à la communication cellulaire, nous avons émis l'hypothèse que ces miARNs communément chargés dans les exosomes pourraient participer à la mise en place d'un microenvironnement propice au développement tumoral. Nous nous sommes donc intéressés au rôle des exosomes et de leur contenu sur les cellules immunitaires et notamment sur les lymphocytes T CD8+, des acteurs majeurs de la réponse cytotoxique anti-tumorale. Nous avons ainsi montré que les miARNs des exosomes de mélanome induisaient un échappement immunitaire de la tumeur en réduisant les capacités des lymphocytes T CD8+ à tuer les cellules tumorales. Ces travaux ont fait l'objet en 2020 d'une publication dans *Cancer Immunology Research*. Nous répétons actuellement nos analyses dans d'autres modèles de cancer (poumon, mésothéliome pleural malin et cancer de la prostate).

Les résultats obtenus grâce à ce financement nous ont permis de déposer cette année 2 projets à des appels d'offres nationaux (SIGN'IT2022 de la Fondation ARC dans la continuité de l'objectif 4 et PLBIO2022 de l'InCa dans la continuité de l'objectif 3), dont les résultats seront connus au début de l'été.

Par ailleurs ce projet a été l'occasion de riches échanges et de transfert de compétences entre les équipes participants au projet ExomiR.

Notre équipe, l'équipe 1 du CRCI2NA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée, Nantes-Angers), était porteur du projet et en charge des objectifs 2 et 3 (en partie). Grâce à un accès privilégié à différents types de tumeurs (cancer du poumon, mésothéliome pleural malin, mélanome, leucémie lymphoïde chronique, cancer de la prostate, ostéosarcome et lymphome folliculaire), nous avons pu définir pour chacune d'elle, une signature microARNs par séquençage à haut débit des petits ARNs (small NGS). Nous avons ainsi identifié 355 microARNs spécifiques des exosomes du cancer de la prostate, 334 spécifiques du mélanome, 8 du cancer du poumon, 12 du mésothéliome pleural malin, 5 de l'ostéosarcome et 147 de la leucémie lymphoïde chronique (Figure 1).

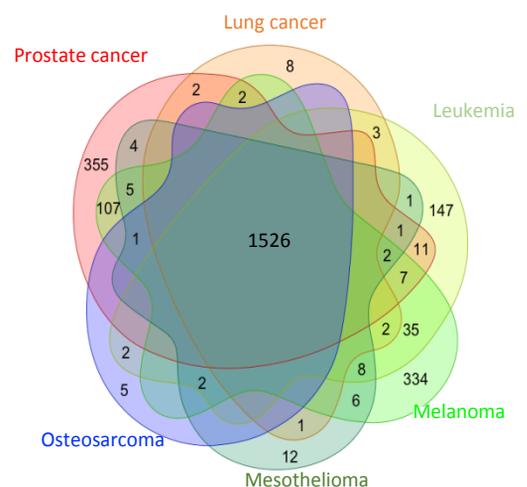


Fig 1. Diagramme de Venn des miARNs présents dans les exosomes tumoraux.



Retour sur... le projet AOS ExomiR avec Delphine Fradin



Publications issues de ExomiR :

Critical Roles of Tumor Extracellular Vesicles in the Microenvironment of Thoracic Cancers.

Kara-Terki L, Treps L, Blanquart C, Fradin D. *Int J Mol Sci.* **2020** Aug 21;21(17):6024. doi: 10.3390/ijms21176024.

microRNAs identified in prostate cancer: Correlative studies on response to ionizing radiation.

Labbé M, Hoey C, Ray J, Potiron V, Supiot S, Liu SK, Fradin D. *Mol Cancer.* **2020** Mar 23;19(1):63. doi: 10.1186/s12943-020-01186-6

MicroRNAs in Tumor Exosomes Drive Immune Escape in Melanoma.

Vignard V, Labbé M, Marec N, André-Grégoire G, Jouand N, Fonteneau JF, Labarrière N, Fradin D. *Cancer Immunol Res.* **2020** Feb;8(2):255-267. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0522.

Communications issues de ExomiR

Radiotherapy-induced overexpression of exosomal miRNA-378a-3p in cancer cells limits natural killer cells cytotoxicity. Joséphine Briand, Delphine Garnier, Arulraj Nadaradjane, Karen Clément-Colmou, Vincent Potiron, Stéphane Supiot, Gwenola BougrasCartron, Jean-Sébastien Frenel, Dominique Heymann, François M Vallette, Pierre-François Cartron

Régulation du canal SK3 par les éther-lipides endogènes dans des cellules de cancer du sein. D. Fontaine, S. Figiel, C. Goupille, I. Domingo, M. Pinault, C. Guimaraes, A.-M. Bouchet, ..., C. Vandier. 2019, 13ème Journée du CGO – Tours, France.

Les éther-lipides synthétisés par l'AGPS favorisent l'expression de SK3 en régulant l'expression de miARN : conséquences sur les entrées de calcium et la migration des DocuSign Envelope ID: B5106A0F-C9B5-43AB-AB94-F1E7AA4AA49B 8 cellules de cancer du sein. Fontaine D, ..., Vandier C. 2020, 14ème Journée du CGO – Angers, France.

Identification par spectrométrie de masse d'éther-lipides régulant le canal SK3 de cellules cancéreuses du sein. Marion Papin, ..., Christophe Vandier. 14ème Journée du CGO – Angers, France (Octobre 2020). 8. Roles of microRNAs included in tumor exosomes on tumor progression and resistance. M. Labbé, ..., D. Fradin. 2021. Journée du réseau Grand-Ouest des vésicules extracellulaires.

Exosomes-delivered microRNAs reduce CD8+ T cell response against melanoma. M. Labbé, ..., D. Fradin. 2019. Journée du réseau Niches et épigénétique tumorale du CGO.

Retour sur... EpiBesançon 2022

EpiBesançon 10 et 11 mai 2022

6^e EpiMeeting depuis 2013

10 nationalités
25 villes

25% du Cancéropôle GO
39% du Cancéropôle Est
36% hors Cancéropôles GO /Est

90 participants

Catégorie	Nombre
Chercheurs	43
Étudiants	32
Industriels/start up	13
Autres	5

12 conférenciers internationaux

1 keynote

20 selected communications (talks and posters)

Merci pour leur soutien

Besançon



À la rencontre de... Olivier Hérauld

Présentation de la French Society of Tumor Microenvironment (FSTM)



olivier.herault@univ-tours.fr

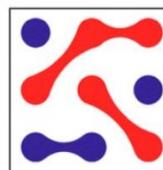
Dans la dynamique du réseau NET, une nouvelle société savante vient de voir le jour : la French Society of tumor Microenvironment (FSTM) - www.cancer-fstm.fr

Présidée par le Pr Olivier Herault (Tours), la FSTM a pour objectifs de :

- 1/ promouvoir la recherche fondamentale, translationnelle et clinique sur le microenvironnement tumoral et de défendre ses intérêts,
- 2/ assurer la représentativité des équipes travaillant dans tous les domaines de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique portant sur le microenvironnement des tumeurs solides et hématologiques,
- 3/ être un interlocuteur privilégié auprès des institutions nationales, européennes et internationales, des tutelles, des professionnels de santé, d'autres associations et du public pour tous les sujets portant sur ces domaines,
- 4/ favoriser et accompagner les développements scientifiques, précliniques et cliniques liés à ce domaine en relation avec les secteurs académiques et industriels,
- 5/ favoriser les échanges d'informations, d'expertises et d'outils entre ses membres notamment via un site internet, et
- 6/ organiser des actions de formation et d'enseignement dans tous les domaines du microenvironnement tumoral.

Pour adhérer à la FSTM, envoyer un message à :
contact.cancer.fstm@gmail.com

www.cancer-fstm.fr



French
Society of
Tumor
Microenvironment



A la rencontre de... Pierre Alexandre Vidi

Présentation du laboratoire InGenO – Nouvelle équipe du réseau NET



<https://www.ingenolab.org>
pierre.vidi@ico.unicancer.fr

Le laboratoire Intégrité Génomique et Oncologie (**InGenO**) est rattaché à la Recherche Translationnelle de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), sur le site d'Angers. La recherche InGenO est centrée sur le dommage à l'ADN et les processus de réparation de ce dommage, dans le contexte de la prévention des cancers.

Je suis un biologiste cellulaire et le directeur du laboratoire. Après l'obtention de mon doctorat à l'Université de Neuchâtel en Suisse, j'ai poursuivi des études postdoctorales aux États Unis dans le laboratoire du Prof. Sophie Lelièvre et établi en 2015 mon groupe de recherche au Centre de Cancérologie de l'université de Wake Forest en Caroline du Nord – l'un des 'Comprehensive Cancer Centers (CCC)' accrédités par le National Cancer Institute. En 2020, j'ai été promu Prof. Associé en Cancérologie (titularisé) et Directeur Associé du CCC. En 2021, l'Institut de Cancérologie de l'Ouest m'a recruté comme directeur de laboratoire. Je co-dirige les activités de recherche de deux thésards, **Sarvath Sanallah** et **Mohamed Gaber**. Tous deux poursuivent leur projet de thèse à Wake Forest. Notre groupe rassemble aussi le **Dr. Maëlle Locatelli** (postdoc à WF) et **Cassandra Lepetit** (technicienne qualifiée, ICO). Le **Dr. Marie Robert** (MD) va se joindre à l'équipe dans le courant 2022 pour entamer une thèse en alignement avec ses intérêts cliniques. Le laboratoire va également accueillir une étudiante du Polytech Angers, **Cloé Dehours**, pour son projet d'alternance en 2022-2023.

Dans la thématique de l'intégrité génomique, le laboratoire InGenO a trois **axes principaux de recherche** :

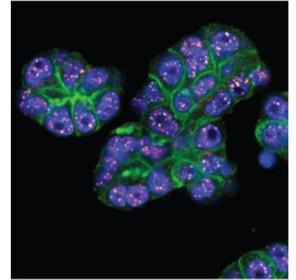
1) Axe n°1: Microenvironnement et réponse cellulaire au dommage de l'ADN.

Ce projet collaboratif a une relevance particulière pour la prévention du cancer du sein. Notre but est de mieux comprendre au niveau moléculaire deux facteurs de risque : l'obésité et la densité mammographique élevée. Ces deux facteurs modifient fortement le microenvironnement des cellules épithéliales mammaires. Une meilleure connaissance de ces facteurs de risque est essentielle pour l'avancement de la prévention primaire.



A la rencontre de... Pierre Alexandre Vidi

Nous avons montré en 2012 que l'architecture de la glande mammaire, en particulier la polarité apico-basale des cellules épithéliales, est importante pour le maintien de l'intégrité génomique (Vidi et al., J. Cell Sci., 2012). Nous avons ensuite trouvé que l'obésité a un effet négatif sur la polarité épithéliale, en combinant l'étude de modèles d'obésité *in vitro* (cultures 3D), de souris obèses ou maigres, et de tissus humains. Les médiateurs principaux de cet effet sont un dérèglement des taux d'adipokines (élévation de la leptine ; Tenvooren et al., Oncogene, 2019), ainsi que les changements du microbiome (Soto-Pantoja et al., Cancer Research, 2021 ; collaboration avec Dr. K. Cook). Le projet se porte maintenant sur l'effet de l'obésité sur les taux de cassures et modes de réparation de l'ADN ; ceci dans des modèles pré-tumoraux.

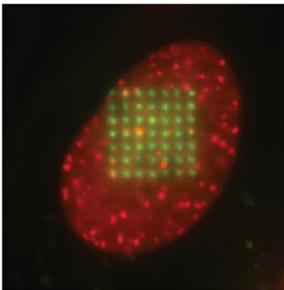


D'un point de vue physique, une forte densité mammographique signifie un environnement rigide pour la glande mammaire. Ce deuxième volet du projet 'Microenvironnement' se focalise sur la connexion entre la mécanique de la matrice extracellulaire et les processus de réparation de l'ADN.

2) Mobilité de la chromatine et réparation de l'ADN.

Ce projet pose les questions suivantes : comment la dynamique de la chromatine change-t-elle en réponse aux dommages de l'ADN ? Quelles sont les conséquences de la mobilité de la chromatine pour l'intégrité du génome, en particulier les translocations génomiques ? La relevance principale pour ce projet est la prévention des leucémies secondaires au traitement de tumeurs solides. Ces leucémies ont des caractéristiques cliniques fortement défavorables.

Nous utilisons de l'imagerie avec cellules vivantes pour tester l'hypothèse que les mouvements de la chromatine sont nécessaires à la biogenèse de translocations génomiques. Nous avons développé un système basé sur des marqueurs histones photo-activables (Liu, J. Cell Sci., 2015) et un nouveau module optique (Bonin et al., J. Biomed. Opt., 2018) pour cartographier les mouvements de la chromatine dans les noyaux cellulaires ; mouvements que nous associons ensuite aux phénotypes de dommage et réparation de l'ADN. Ce projet multidisciplinaire est intégré à un programme du NCI faisant le pont entre physique et oncologie (<https://physics.cancer.gov/>).

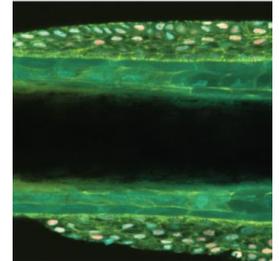




A la rencontre de... Pierre Alexandre Vidi

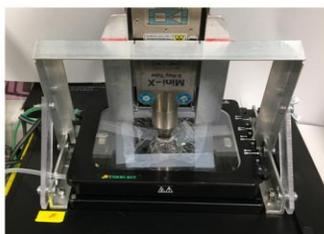
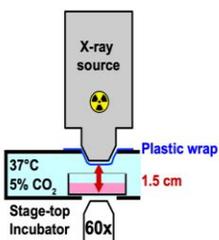
3) Cassures ADN par les polluants environnementaux.

Ce projet appliqué a pour but de caractériser les effets des pesticides et autres pollutions environnementales sur la santé des enfants. Nous combinons des données d'exposition environnementales à la quantification de cassures ADN dans des follicules de cheveux obtenus de nos participants (Vidi et al., Mut. Res., 2017). Ces cassures ADN servent de proxy pour les risques de maladies chroniques (dont les cancers). Les follicules de cheveux sont intéressants en ce qu'ils sont facilement accessibles et contiennent des cellules épithéliales différenciées (quiescentes et en division active) ainsi que des cellules souches.



Une prévention efficace nécessite un ciblage approprié, basé sur une connaissance approfondie des mécanismes de risque. La description de l'exposome et les études épidémiologiques sont importantes mais ne suffisent pas à l'estimation précise des risques pour un composé chimique spécifique. L'ajout de mesures biologiques aux études classiques de l'exposome devrait permettre de définir des associations entre expositions chimiques et effets biologiques, directement chez des participants. Une fois validée, cette approche devrait permettre la mise en place d'un système de surveillance des expositions environnementales et leurs risques associés, en particulier chez les enfants, pour guider le déploiement de mesures de prévention efficaces.

Le laboratoire InGenO participe également au **développement de technologies** pour l'étude de la maintenance du génome, dans un espace multidisciplinaire regroupant informaticiens, chimistes, et physiciens.



En plus de systèmes optiques pour mesurer la dynamique de la chromatine (ci-contre), le laboratoire a développé une approche de culture 3D et d'analyse d'image pour la quantification à haut débit de la polarité épithéliale (Manning et al., Front. Med., 2020). Nous avons également implémenté un **système miniature d'irradiation** (rayons-X) pour générer des cassures ADN sur le microscope, lors de l'observation de cellules vivantes (Prajapati et al., Mut. Res., 2021). Ce système permet d'analyser la réponse des cellules aux cassures ADN avec une précision temporelle idéale.

Les **financeurs** pour notre recherche sont le NCI, le CDMRP, l'INCa, et l'ICO...



Les appels d'offres du CGO... AOS 2022



L'APPEL D'OFFRES STRUCTURANT CGO/RÉGIONS 2022 "OUVERT" EST EN COURS

Depuis de nombreuses années les Régions Bretagne, Centre-Val de Loire et Pays de la Loire apportent sous diverses formes des financements permettant au CGO de structurer la recherche en cancérologie.

L'AOS 2022 "Ouvert" s'inscrit autour des 2 champs de recherche suivants :

- **Une ou plusieurs pathologie(s) cancéreuse d'organe définie.**
- **Une approche transversale innovante** reposant sur une ou des cibles moléculaires, de nouveaux outils diagnostiques et pronostiques, ou permettant d'élaborer de nouvelles approches thérapeutiques.

Attention : Les projets devront être réellement orientés en « recherche translationnelle » avec des perspectives dans des délais chiffrables et une stratégie définie.

Ni les essais cliniques, ni les projets de recherche exclusivement fondamentale ne seront considérés dans le champ de cet appel à projets.

Modalités de l'AOS 2022 "Ouvert"

Les projets devront être interrégionaux. Ils pourront impliquer des équipes nouvelles par rapport au Cancéropôle, qui le rejoindront alors. Ils peuvent être transversaux au sein du Cancéropôle, et non nécessairement liés aux réseaux thématiques actuellement définis

Date limite de soumission de l'AOS 2022 "Ouvert"

Date limite de soumission des lettres d'intention : **30 mai 2022** à envoyer à contact@canceropole-grandouest.com

Nota Bene : la lettre d'intention sera utilisée à des fins de présélection des projets

Plus d'informations:

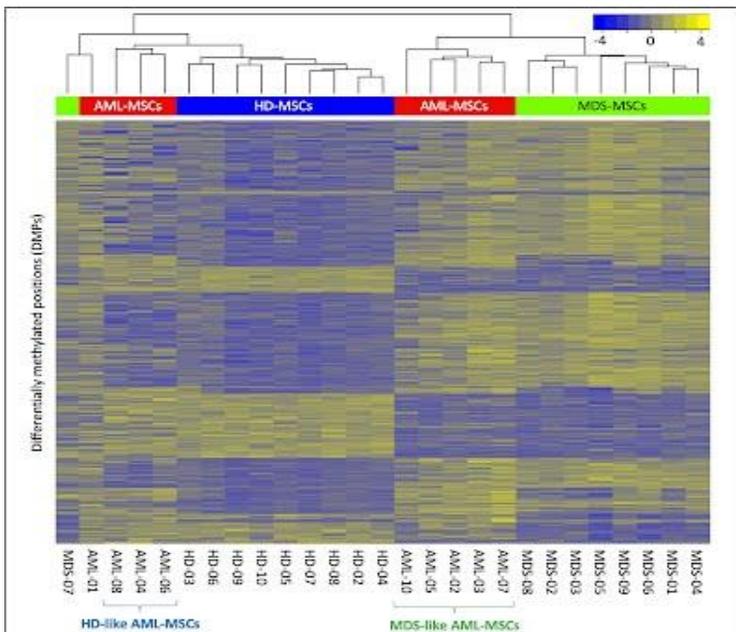
<http://www.canceropole-grandouest.com/index.php/lesactualites/appels-doffres-structurant-cgoregions-2022.html>



Publications du réseau – Retour sur...

Les cellules souches/stromales mésenchymateuses (CSM) médullaires des syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloblastiques présentent d'importantes anomalies de méthylation des gènes HOX

Pilotée par le Pr Olivier Herault à Tours (CNRS EMR 7001 LNOx), cette étude démontre que les cellules stromales mésenchymateuses médullaires des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloblastiques humaines de novo présentent d'importantes anomalies de méthylation de leur ADN, notamment concernant les gènes homéotiques (gènes *HOX*). Ces anomalies pourraient être la conséquence de la présence de cellules hématopoïétiques anormales ou participer à leur transformation. Ces résultats renforcent l'intérêt de caractériser l'impact des traitements déméthylants (azacytidine), largement utilisés dans ces pathologies, sur le microenvironnement médullaire.



Profils de méthylation (differentially methylated probes, DMP) de l'ADN dans les CSM médullaires des syndromes myélodysplasiques (vert) et des leucémies aiguës myéloblastiques (rouge), comparativement à des moelles normales (bleu).

Les CSM des moelles de myélodysplasies présentent un profil de méthylation inverse de celui des moelles normales

Pour en savoir plus :

Roux B, Picou F, Debeissat C, Koubi M, Gallay N, Hirsch P, Ravalet N, Bene MC, Maigre M, Hunault M, Mosser J, Etcheverry A, Gyan E, Delhommeau F, Domenech J, Herault O. **Aberrant DNA methylation impacts HOX genes expression in bone marrow mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndromes and de novo acute myeloid leukemia.** Cancer Gene Ther, 22fev2022, doi.org/10.1038/s41417-022-00441-w



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



Vous souhaitez valoriser l'expertise de votre équipe?
Vous avez une annonce à transmettre au réseau ?

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

Cette lettre est la vôtre
N'hésitez pas à contacter Morgan et Gwénola

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

Votre interlocuteur au Cancéropôle Grand Ouest est là pour vous répondre :
barbarella.speranza@canceropole-grandouest.com

Vos interlocuteurs /rédacteurs:

Olivier Héroult olivier.herault@univ-tours.fr

Morgan Aubry morgan.aubry@canceropole-grandouest.com

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

Gwénola Cartron gwenola.Cartron@ico.unicancer.fr