



Le réseau « **Cancers des Tissus Hormono-dépendants** » du Cancéropôle Grand Ouest a organisé sa **3^{ème} journée scientifique le 5 décembre 2022**, à l'IRS-UN à Nantes et réuni 29 personnes.

Cette journée scientifique s'est voulue interne au Cancéropôle Grand Ouest avec pour but non seulement de **continuer la dynamique interne du réseau** mais aussi **d'augmenter les interactions avec les autres réseaux du Cancéropôle Grand Ouest**.

En introduction les grandes lignes du projet stratégique du Cancéropôle Grand Ouest, définies dans le cadre de la labellisation 2023-2027 du Cancéropôle Grand Ouest ont été présentées, ainsi que les objectifs du réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants » pour les cinq ans à venir. Le CGO prévoit notamment la création de deux nouveaux réseaux, « Exosome environnemental et sociétal » et « Oncopédiatrie ».

Un aspect important du projet est le développement de la démocratie sanitaire au sein du CGO, c'est pourquoi **Bertrand Porro**, coordinateur du réseau SHS du CGO a été invité à présenter la **démarche de démocratie sanitaire qui sera conduite par le réseau SHS**, afin d'entrevoir comment le réseau CasTHor pourra s'impliquer dans cette démarche. La démarche de démocratie sanitaire a pour but d'inclure tous les acteurs du système de santé, y compris la population générale, dans un esprit de dialogue et de concertation, et dans l'unique objectif de promouvoir la communication avec les usagers (patients, professionnels de santé, administratifs, grand public), l'accès à l'information, la mise en place de mesures régionales et interrégionales favorisant la santé des populations et l'amélioration de la littératie en santé des populations. *Pour plus d'information*

La première session « **ciblage et innovation thérapeutique dans les cas de résistance aux traitements existants** » a permis de mettre en avant des interactions avec les réseaux « **Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies** » et « **Molécules Marines, Métabolisme et Cancer** ».

Nicolas Joubert et **Caroline Denevault-Sabourin** (Equipe Proteolytic Mechanisms in Inflammation, CEPR UMR1100 INSERM - Université de Tours) au travers de leur exposé intitulé « Vers des anticorps armés de troisième génération contre les cancers du sein » ont montré les développements réalisés par leur équipe concernant les **ADC** (antibody-drug conjugate ou immunoconjugué), qui optimise la construction d'un ADC en utilisant des linkers judicieusement conçus. L'équipe s'intéresse à différentes cibles, notamment dans les cancers du sein, dont HER2. *Pour plus d'information*

Karen Plé (Institut de Chimie Organique et Analytique - ICOA UMR7311- Orléans) et **Béatrice Vallée** (Centre de Biophysique Moléculaire CBM UPR4301 CNRS- Orléans) ont présenté « **Les LIM kinases**, des cibles thérapeutiques d'intérêt : de la conception de petites molécules inhibitrices aux premiers tests précliniques ». Ce vaste programme de chimie médicinale est une collaboration étroite entre l'équipe de H. Bénédicti et B. Vallée (Biologie) au CBM et les équipes de P. Bonnet (Modélisation moléculaire) et S. Routier (Synthèse chimique/Chimie médicinale) à l'ICOA (Orléans) afin de développer des petites molécules inhibitrices ciblant spécifiquement ces kinases. Une librairie de 228 molécules originales a été développée. Ces molécules ont été caractérisées par des tests *vitro* et *celullo* sur différentes lignées cellulaires. Plusieurs études précliniques sont en cours, notamment une concernant l'ostéosarcome avec l'équipe nantaise de Franck Verrecchia. D'autres études précliniques peuvent être envisagées sur les cancers du sein et de la prostate. *Pour plus d'information*

Une seconde session a ensuite été consacrée à l'**exposome** et permet d'entrevoir des interactions avec le **futur réseau Exposome environnement et sociétal** du Cancéropôle Grand Ouest qui va être créé en 2023.

Jean-Philippe Antignac (Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments, INRAE-ONIRIS, Nantes), par sa présentation intitulée « Caractériser l'exposition interne humaine aux contaminants chimiques : des approches ciblées aux approches non-ciblées », a montré différentes activités et études menées par son laboratoire, qui s'attache à générer des connaissances et des données relatives à l'**exposition externe** (alimentaire) du consommateur aux contaminants chimiques (mesures d'occurrence dans les denrées alimentaires) mais aussi son **exposition interne** (indicateur d'imprégnation, biosurveillance) au regard des mêmes paramètres, de leurs métabolites ou de leurs produits de dégradation dans les fluides et tissus biologiques. *Pour plus d'information.*

Amélie Rebillard (Laboratoire M2S-EA7470, Rennes) a présenté les premiers résultats concernant l'**activité physique et la réponse à l'immunothérapie** dans un modèle murin de cancer de la prostate, issus des projets financés par le Cancéropôle Grand Ouest (Appel d'Offres Emergence CGO 2020 & Appel d'Offres Structurant CGO & Régions 2020, projet NuPAC). *Pour plus d'information.*

Une troisième session s'est focalisée sur l'**évaluation de la contribution immunitaire dans l'évolution tumorale** avec comme objectif de dessiner des liens avec le réseau "**Immunothérapies**".

Matthieu Le Gallo (COSS, INSERM UMR 1245, Rennes) s'intéresse à la « Caractérisation du **microenvironnement immunitaire des tumeurs mammaires agressives (triple négatives (TNBC) & Her2+)** ». Il a caractérisé l'infiltrat immunitaire dans une série de TNBC par une approche de cytométrie en flux et il montre une corrélation entre la nature de cet infiltrat et le risque de rechute et/ou de survie globale des patientes. Par ailleurs, il utilise des approches transcriptomiques afin d'identifier les mécanismes impliqués dans la métastase cérébrale des tumeurs Her2+. Il développe en parallèle des modèles d'étude syngéniques *in vivo* (4T1-Luc) de tumeurs triples négatives et métastases cérébrales de tumeurs Her2+ afin d'établir une signature de risque métastatique pour les patientes présentant ces tumeurs.

Florian Chocteau (Equipe « Stress Adaptation and Tumor Escape », CRCI²NA, Nantes) étudie la « Caractérisation de l'**impact de la voie cGAS/STING** sur le microenvironnement tumoral sous pression chimiothérapeutique dans la lignée murine 4T1 : **modèle *in vivo* de cancer du sein triple-négatif** ». Il montre que le niveau d'expression de STING dans le compartiment tumoral module la nature de l'infiltrat immunitaire au cours du traitement par la chimiothérapie. *Pour plus d'information*

Enfin **François Guillon** a présenté la progression quasi exponentielle des performances des outils de l'analyse protéomique en près de 20 ans. Ainsi les **nouveaux outils d'approches protéomiques de la plateforme d'oncoprotéomique ICO Angers** et leurs potentiels ont été exposés. Cette plateforme, « Prot'ICO », est en lien étroit avec l'équipe de recherche « Proteomics and tumour progression » portée par Catherine Guette et bénéficie notamment de l'expérience de protéomique de l'équipe basée sur la spectrométrie de masse. *Pour plus d'information*

Pour conclure cette journée, différents appels à projets à venir ont été mentionnés, financés par le Cancéropôle Grand Ouest mais aussi les appels à projets européens 2023 axés sur le cancer, afin d'inciter à de futurs projets collaboratifs.

« Comment le réseau CasTHor peut s’impliquer dans la démarche de démocratie sanitaire qui sera conduit par le réseau SHS ? »

Bertrand Porro, coordinateur du réseau SHS du CGO.

Le réseau SHS va créer un axe dédié « démocratie sanitaire ». La coordination sera assurée par une patiente experte (directrice de communication et lauréate du prix Ruban Rose Qualité de Vie 2022) et d’un citoyen volontaire n’ayant pas d’historique sur le cancer.

Les actions en faveur de la démocratie sanitaire vont s’articuler autour de trois axes faisant écho à la définition du concept : inclure, dialoguer, informer.

« Inclure »

Les actions de démocratie sanitaire s’articuleront autour du Modèle de Montréal, qui place l’avis du patient au cœur des réflexions relatives au soin, à la recherche et à la politique de la recherche, en raison de savoirs expérientiels acquis tout au long de la maladie. Le réseau SHS encouragera les équipes à inclure des patients-partenaires, pouvant ainsi avoir un impact à trois niveaux : (i) être patient-partenaire de ses propres soins ; (ii) être patient-partenaire pour d’autres malades ; ou (iii) endosser le rôle de patient-chercheur ou de patient-formateur. Par ailleurs, dans le cadre de la promotion de la santé, l’inclusion stratégique de divers acteurs ne se limitant pas qu’à celle des spécialistes du soin/de la recherche et des patients. Le réseau SHS mènera des actions vers les proches aidants (qui développent eux-mêmes un savoir expérientiel), et des personnels hospitaliers, dont le savoir expérientiel est peu voire pas questionné (p.ex., secrétaires médicales, brancardiers) et les acteurs du monde social et économique participant aux décisions de santé, tant dans la stratégie de santé interrégionale que dans l’application des résultats de la recherche. Enfin, le grand public est également vecteur de questionnements divers sur la recherche, l’oncologie, et a parfois des perceptions erronées de la maladie. L’inclusion de l’ensemble de ces parties prenantes semble donc essentielle à la bonne tenue d’actions de démocratie sanitaire.

« Dialoguer »

L’interrogation du plus grand nombre favorisera une réflexion commune autour des divers enjeux de santé publique en oncologie et facilitera la diffusion des résultats de la recherche. Le réseau SHS va mettre en place une consultation citoyenne afin d’identifier les actions, perceptions et attentes des diverses parties prenantes et de comprendre les limites à la participation de chaque partie prenante. Un autre objectif est de favoriser, par la mise en place de ces actions de démocratie sanitaire, les échanges entre la médecine de ville et l’hôpital. Des soirées thématiques seront proposées afin de permettre la rencontre des différents acteurs du soin en oncologie, qu’il s’agisse de la médecine de ville ou hospitalière. Enfin, les actions de démocratie sanitaire ne seront pas réservées aux SHS. Tous les acteurs du CGO, quelle que soit leur discipline, seront invités à participer, à minima une fois par an, aux différentes actions proposées.

« Informer »

Améliorer la littératie en santé des usagers et de la population générale est un objectif du réseau SHS en y consacrant un programme de recherche dédié. Le réseau SHS encouragera les équipes à diffuser systématiquement les résultats aux diverses parties prenantes intéressées (par exemple, médecins traitants, chef d’entreprise, managers, patients, grand public, etc.) sous forme d’outils simples (par exemple, plaquette, affiche, brochure). Le réseau prévoit l’organisation d’une conférence grand public annuelle et de renforcer le processus d’information au sein du CGO (par exemple lettre d’information).



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Vers des anticorps armés de troisième génération contre les cancers du sein. »

Nicolas Joubert et **Caroline Denevault-Sabourin**, Equipe Proteolytic Mechanisms in Inflammation
CEPR UMR1100 INSERM - Université de Tours, Tours.

Le groupe de recherche dirigé par **Caroline Denevault-Sabourin** et **Nicolas Joubert** s'intéresse à la modification chimique des biomédicaments en général, et des anticorps en particulier, à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. Un ADC (antibody-drug conjugate ou immunoconjugué) résulte du greffage d'un agent cytotoxique puissant (cytotoxique) sur un anticorps thérapeutique (MAb) à travers un bras espaceur (linker). L'équipe optimise la construction d'un ADC, en utilisant des linkers judicieusement conçus, qui permettent la fixation d'un nombre contrôlé de molécules à un MAb natif (non modifié au préalable). Ces méthodes propriétaires (brevetées) sont rapides et devraient être applicables à tous les MAbs : on obtient ainsi majoritairement une seule molécule biologique.

Après 10 ans d'expérience en développement d'ADCs, sur différents formats d'anticorps conjugués (IgG, Db, scFv, Mb, scFv-Fc), de nouvelles familles de molécules conjuguées et de nouvelles technologies de conjugaison, l'équipe s'intéresse à différentes cibles, notamment dans les cancers du sein dont HER2. L'équipe développe de nouveaux linkers propriétaires pour contrôler l'hydrophobicité et augmenter le chargement de leur ADC, de nouveaux systèmes de libération (élastase du neutrophile) et s'intéresse également aux bithérapies d'ADCs en association avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Les LIM kinases, des cibles thérapeutiques d'intérêt : de la conception de petites molécules inhibitrices aux premiers tests précliniques »

Karen Plé, Institut de Chimie Organique et Analytique - ICOA UMR7311- Orléans et **Béatrice Vallée**, Centre de biophysique moléculaire UPR4301 CNRS- Orléans.

Les LIM kinases sont une famille de sérine/thréonine et tyrosine kinases constituées de deux membres très homologues : LIMK1 et LIMK2. Elles régulent indépendamment la polymérisation du cytosquelette d'actine et la dynamique des microtubules. Les mécanismes moléculaires mis en jeu pour l'actine sont connus : les LIMKs phosphorylent et inactivent la cofiline, un facteur de dépolymérisation de l'actine. Par contre, ils sont inconnus en ce qui concerne les microtubules.

L'activité des LIMKs est régulée par les Rho-GTPases par l'intermédiaire des kinases qu'elles contrôlent : ROCK, PAK1, PAK4, et MRCK. L'activation de ces voies de signalisation joue un rôle important dans le développement et la progression des tumeurs. L'expression des LIMKs et la phosphorylation de la cofiline sont d'ailleurs élevées dans de nombreuses cellules tumorales dont les gliomes, les mélanomes malins et le cancer de la prostate et du sein. De façon générale, les LIMKs sont des enzymes dont l'activité est élevée dans les cancers comparativement aux tissus normaux. Elles constituent donc de nouvelles cibles thérapeutiques émergentes dans cette pathologie. Lorsque les LIMKs sont inhibées, les microtubules sont stabilisés et les filaments d'actine dépolymérisés. Les inhibiteurs de LIMKs fournissent ainsi une alternative thérapeutique intéressante pour traiter les cancers résistants aux taxanes et ils s'avèrent d'autre part moins toxiques que ces derniers.

Un vaste programme de chimie médicinale a été entrepris pour développer des inhibiteurs petites molécules ciblant spécifiquement ces LIM kinases grâce à une collaboration active entre l'équipe d'H. Bénédicti et B. Vallée (Biologie) au CBM et les équipes de P. Bonnet (Modélisation moléculaire) et S. Routier (Synthèse chimique/Chimie médicinale) à l'ICOA (Orléans). Une librairie de 228 molécules originales a été développée. Ces molécules ont été caractérisées par des tests *vitro* et *cellulo* sur plusieurs lignés cellulaires. Plusieurs études précliniques sont en cours, notamment une concernant l'ostéosarcome avec l'équipe nantaise de Franck Verrecchia. D'autres essais précliniques peuvent être envisagées sur les cancers du sein et de la prostate.



Retour vers le
résumé de la journée

« Caractériser l'exposition interne humaine aux contaminants chimiques : des approches ciblées aux approches non-ciblées »

Jean-Philippe Antignac, Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments, ONIRIS, Nantes.

Le LABERCA est une Unité de Recherche de l'École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique (Oniris), labellisée par la Direction Générale de l'Enseignement et de la Recherche (DGER, MAAP) et l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA, département AlimH). Elle est par ailleurs Laboratoire National pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE, département AlimH). Elle est aussi Laboratoire National de Référence (LNR) conventionnée par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI, MAAP) et la Direction Générale Health and Consumer (Commission Européenne) pour ce qui est de l'accompagnement de l'autorité compétente en matière de gestion de risque dans ses activités liées aux substances chimiques dans les denrées alimentaires. Le domaine d'activité de l'Unité est celui de la sécurité chimique de l'aliment et de la santé environnementale, et s'inscrit dans une démarche globale et intégrée de caractérisation des expositions, depuis l'agrofourmiture jusqu'à l'Homme et sa descendance. Le LABERCA s'attache en effet à générer des connaissances et des données relatives à l'exposition externe (alimentaire) du consommateur aux contaminants chimiques (mesures d'occurrence dans les denrées alimentaires) mais aussi son exposition interne (indicateur d'imprégnation, biosurveillance) au regard des mêmes paramètres, de leurs métabolites ou de leurs produits de dégradation dans les fluides et tissus biologiques. L'Unité génère également des données contribuant à l'identification des dangers – en particulier pour les substances perturbatrices du système endocrinien - par l'identification de biomarqueurs d'effet via des approches de profilage métabolomique et lipidomique, mais aussi par l'étude d'éventuelles associations entre prévalence du paramètre (exposition externe ou interne) et observation clinique. Dans l'ensemble, les objectifs de l'unité en matière de recherche sont les suivants : (1) caractériser la présence et le devenir de substances chimiques de l'environnement à l'homme, tout au long de la chaîne alimentaire (2), caractériser les signatures biologiques associées à ces expositions et (3) amener ces marqueurs d'exposition et / ou d'effets, et plus largement des connaissances acquises, jusqu'à une interprétation utile et finalisée à l'interface environnement-aliment-santé. Par exemple, le LABERCA a évalué la pertinence du modèle chien pour étudier les relations exposition chimique – cancer du sein chez l'Homme, en comparant les niveaux et les profils d'exposition interne en polluants organiques persistants (POPs) chez le chien/l'Homme et en étudiant les perturbations biologiques associées à l'exposition chimique interne chez le chien.



"Activité physique et réponse à l'immunothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate : premiers résultats" (*Appel d'Offres Emergence CGO 2020 & Appel d'Offres Structurant CGO & Régions 2020, projet NuPAC*)

Amélie Rebillard, Laboratoire M2S-EA7470, Rennes

Les bénéfices de l'activité physique pendant et après cancers sont reconnus depuis plusieurs années. Des résultats antérieurs du laboratoire M2S ont démontré que l'entraînement physique pouvait augmenter l'efficacité de la radiothérapie par l'infiltration intra-tumorale de cellules Natural Killer et l'induction d'apoptose dans un modèle de souris porteuses de tumeurs de la prostate. De plus, en collaboration avec J.M. Escoffre (Unité « Imagerie & cerveau », Tours), des résultats préliminaires ont montré que la course volontaire sur roue pouvait améliorer la perfusion tumorale. Au vu de ces données, le laboratoire suppose que l'entraînement physique pourrait sensibiliser le cancer de la prostate à l'immunothérapie, en atténuant l'immunosuppression. Pour cela, le laboratoire étudie la réponse de l'immunothérapie dans un modèle préclinique de souris immunocompétente du cancer de la prostate soumis à l'exercice et cherche à identifier les mécanismes sous-jacents, en se concentrant sur l'hypoxie et la réponse immunitaire. Les premiers résultats, effectués avec le modèle TRAMP-C2 sont encourageants.



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Caractérisation de l'impact de la voie cGAS/STING sur le microenvironnement tumoral sous pression chimiothérapeutique dans la lignée murine 4T1 : modèle *in vivo* de cancer du sein triple-négatif »

Florian Chocteau, Equipe « Stress Adaptation and Tumor Escape », CRCI²NA, Nantes.

Le cancer du sein triple-négatif est un cancer de très mauvais pronostic du fait d'un taux métastatique élevé, avec la chimiothérapie souvent comme seul traitement systémique envisagé, avec une efficacité, dans de nombreux cas, transitoire voire inexistante. Dans ce contexte, l'équipe s'intéresse à l'intérêt de la voie cGAS/STING dans la résistance à la chimiothérapie en lien avec le microenvironnement tumoral. Dans un modèle murin immunocompétent (lignée 4T1-Luc dans un organisme Balb/c), l'administration de paclitaxel semble stimuler l'infiltration macrophagique avec une polarisation phénotypique M1-like et production de chemokines à activité pro-tumorale (CXCL9, IRF8), attirant dans un deuxième temps des lymphocytes T cytotoxiques activés au cœur de la tumeur. Cette activation du micro-environnement par les cellules tumorales semble dépendante de STING puisque, en absence du gène STING dans la lignée tumorale, on note une polarisation phénotypique M2-like, y compris après traitement par chimiothérapie, avec une exclusion péri-tumorale des lymphocytes qui pénètrent moins au cœur de la tumeur et qui montrent une activité cytotoxique diminuée. Ces résultats préliminaires montrent l'intérêt de la voie cGAS/STING dans la réponse anti-tumorale après chimiothérapie, en particulier grâce à une activation du microenvironnement immunitaire tumoral."



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Présentation des nouveaux outils d'approches protéomiques de la plateforme d'oncoprotéomique ICO Angers »

François Guillonnet, ICO, Angers.

Au cours des 30 dernières années les progrès constants de l'analyse protéomique se sont essentiellement matérialisés par l'accroissement soit de la rapidité d'échantillonnage soit de la résolution des dimensions séparatives. A chacune de ces « ruptures » technologiques, naturellement accompagnées d'indispensables outils bio-informatiques, les résultats ont alimenté l'intérêt scientifique à pousser toujours plus loin ce type d'analyse. Dans un cercle vertueux donc, la richesse des informations générées dévoilant toujours plus de connaissances pertinentes, lesquelles justifient encore le besoin accru en sensibilité de l'analyse protéomique.

Au sein de l'équipe Oncoprotéomique ICO et de l'équipe 3 CRCI²NA, l'installation en 2022 d'une toute nouvelle chaîne d'analyse LC-MS haut débit permet de mettre à disposition de la communauté scientifique une expertise et des moyens performants sous la forme d'une mutualisation en plateforme « Prot'ICO ». Celle-ci permet un accompagnement à la mise en œuvre de ces outils de pointe pour les projets d'équipes extérieures comprenant le réseau du Cancéropôle GO.

Au portfolio des expertises de Prot'ICO se trouvent les analyses de produits de purification ciblée (co-IP, APEX, phosphopeptides) et/ou les analyses quantitatives de variations de proteome global. Les améliorations en cours portent sur l'emploi de quantités toujours plus infimes de matériel biologique (portions de coupes FFPE, populations rares de cellules d'intérêt, fractions subcellulaires, sécrétomes (fractions solubles et exosomales).

Pour solliciter l'équipe : labo.proteomique@ico.unicancer.fr

Site internet :

<https://www.institut-cancerologie-ouest.com/lunite-oncoproteomics-unit>



Retour vers le
résumé de la journée