



Retour sur la 5^{ème} Journée scientifique du réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants »

49 personnes se sont réunies à Nantes pour la 5^{ème} journée du réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants » du Cancéropôle Grand Ouest qui a été l'occasion d'aborder les recherches menées sur les **cancers Sein et Prostate** sous différents angles, notamment sur :

❶ des aspects fondamentaux de ciblage du métabolisme cellulaire :

Les cellules tumorales reprogramment leur métabolisme pour s'adapter à leur microenvironnement et favoriser leur prolifération et dissémination. Cette reprogrammation métabolique, fortement dépendante des mitochondries, joue un rôle crucial dans les stades précoces et avancés du cancer de prostate ainsi que dans la résistance aux traitements. L'équipe de recherche de **Frédéric Bost** (*Directeur de Recherche, Responsable de l'équipe « Cancer, Métabolisme & Environnement », Inserm U1065/ Université Côte d'Azur, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Nice.*) explore le **métabolisme mitochondrial des cellules cancéreuses de la prostate pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques**. ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))

❷ des aspects technologiques, tels que la microdissection combinée à l'analyse protéomique ou l'utilisation du modèle poisson zèbre en cancérologie :

Après une brève description de l'état de l'art en protéomique et des limitations respectives des techniques omiques dédiées à l'analyse spatio-temporelle de l'expression génique, **Anne-Aurélien Raymond** (*Ingénieur de Recherche, Responsable technique Expertise Biologie intégrative de la plateforme OncoProt, Plateforme Protéomique Analyse Tissulaire, Cellulaire et Subcellulaire, Université de Bordeaux*) a exposé en quoi la **microdissection couplée à l'analyse protéomique** lui a permis de répondre aux questions d'expression des gènes sur tissus fixés et inclus en paraffine. Elle a illustré sa présentation au travers d'exemples de projet d'analyses en recherche clinique, notamment dans le cancer du foie, mais aussi par l'isolement ciblé de glomérules du rein pour en prédire le rejet. Ses résultats l'ont notamment amenée à envisager la valorisation de ses développements au travers d'une création d'entreprise. ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))

Guillaume van Niel (*Directeur de Recherche, Equipe 7bis EVICAT, CRCI2NA Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers, INSERM U1307/CNRS UMR6075, Nantes*) a présenté les multiples avantages de l'utilisation en cancérologie d'un nouveau modèle animal : le **Poisson Zèbre**. Celui-ci pourrait nous aider dans l'étude des mécanismes biologiques du cancer. Ce modèle offre des opportunités uniques grâce à sa transparence et sa rapidité de reproduction, permettant une exploration dynamique des processus tumoraux et des réponses aux traitements. ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))

❸ un point de vue clinique des cancers du sein triple négatif :

Marie Robert, (*Oncologue, Département d'oncologie médicale- sénologie et neuro-oncologie, Unité des thérapies précoces, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain et nouveau membre du COPIL CasTHor*), nous a présenté les **avancées récentes dans la prise en charge des cancers du sein triple négatif**,

un sous-type particulièrement agressif. Bien que de nouveaux traitements, comme l'immunothérapie et les conjugués anticorps-médicament, montrent des résultats prometteurs, le pronostic reste défavorable pour de nombreux patients en raison de la forte hétérogénéité et de la résistance fréquente aux thérapies disponibles. Un domaine de recherche prioritaire pour notre réseau dans les années à venir ! ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))

Cette journée a aussi été l'occasion de présenter **des résultats de projets de recherche des équipes du réseau CasThor**

- **Pierre-Alexandre Vidi**, (*Chercheur, Responsable du Laboratoire InGenO, Institut de Cancérologie, Angers*) a présenté les résultats de son projet financé à l'appel à projets Emergence Cancéropôle Grand Ouest 2021 en tandem avec **Cloé Dehours** étudiante en thèse. Leurs travaux visent à explorer **les liens entre la capacité des cellules à réparer leur ADN et la rigidité de leur environnement**. Cette recherche met en lumière l'importance de la mécanotransduction, un processus par lequel les propriétés mécaniques de l'environnement cellulaire influencent des mécanismes biologiques clés, notamment la réponse aux dommages à l'ADN. Cette étude est particulièrement pertinente dans le cadre de la prévention du cancer du sein. En effet, la densité mammographique élevée, qui représente pour la cellule un contexte rigide, augmente de 4 fois le risque de cancer du sein. Comprendre le lien entre rigidité et induction du cancer pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de prévention, en tenant compte de la variabilité des propriétés mécaniques des tissus chez les patientes.

notamment au travers de la **session jeunes chercheurs**, communications sélectionnées suite à l'appel à communications :

- Les travaux de thèse d'**Emmanuel Douez** (*UPR 4301 CBM, CNRS, Université de Tours, Université d'Orléans, Orléans & Département de pharmacie, CHU, Tours*) visent à **optimiser des ADC** (Antibody-Drug Conjugates) dans le cadre du **cancer du sein HER2 positif** en modulant le linker, l'objectif étant de contrôler l'hydrophobicité de ces composés et leur DAR (drug to antibody ratio). L'efficacité de ces nouveaux ADC a été testée *in vitro* et *in vivo* par différents tests : (i) reconnaissance de la cible HER2, (ii) internalisation intracellulaire, (iii) cytotoxicité, (iv) biodistribution, (v) effet sur la taille des tumeurs. Les résultats obtenus sont extrêmement prometteurs et viennent d'être publiés ([J Control Release 2024 Feb;366:567-584.](#)) ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))
- Au cours de son CDD, **Laurine Duarte** (*Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI2NA, Nantes*) a développé une approche fonctionnelle de culture d'organoïdes 3D de cellules de cancer du sein, dérivées de prélèvements tumoraux de patientes, co-cultivées ou non avec des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC). L'objectif est d'évaluer la réponse des cellules tumorales face aux cellules tueuses naturelles NK dans le but d'améliorer les approches d'immunothérapie dans le traitement du cancer. Laurine a montré qu'**un antagoniste de MCL-1 a un effet notable sur une majorité d'organoïdes**. Elle a aussi mis en évidence une très grande variabilité de réponses en fonction des prélèvements de tumeurs et de sang. ([Accéder à son résumé en cliquant ici](#))
- Afin de mieux caractériser le rôle du canal potassique BKCa dans le cancer de la prostate, **Olivier Mantha**, post-doctorant, (*Laboratoire N2Cox, UMR INSERM U1069, Université de Tours*) a présenté une approche intégrative regroupant (i) une étude immunohistologique par tissu microarray sur une cohorte de patients, (ii) une analyse bio-informatique de données publiques de RNA-seq de tumeurs prostatiques a, (iii) une étude fonctionnelle sur plusieurs lignées cancéreuses prostatiques. Les résultats montrent que le **canal BKCa est impliqué dans le métabolisme énergétique et l'agressivité du cancer de la prostate**.

- Les fibroblastes associés au cancer du sein (bCAF) sont subdivisés deux types pro-tumoraux : les iCAF inflammatoires et les myCAF immunosuppresseurs. Les travaux de thèse de **Chloé Lefebvre** (*Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI2NA, Nantes*) montrent que **l'inhibition de la protéine MCL-1 modère le phénotype myofibroblastique des bCAF**, faisant de MCL-1 une cible potentielle dans les cancers du sein influencés par le stroma. En ciblant MCL-1 pharmacologiquement et génétiquement, il a été observé une augmentation de la sécrétion de VEGF α et une vascularisation tumorale accrue. Au niveau mécanistique, la suppression de MCL-1 active la voie NFkB, augmentant ainsi l'expression de VEGF-A. Ces résultats révèlent un rôle inédit de MCL-1 dans la régulation des propriétés pro-angiogéniques des bCAF. (*Accéder à son résumé en cliquant ici*)
- Les chiens de compagnie, en raison de leur mode de vie, représentent un modèle pertinent pour étudier les liens entre nutrition et cancer. Le travail de Post-doctorat de **Marion Papin** (*Laboratoire N2Cox, UMR INSERM U1069, Université de Tours*) vise à **analyser la composition lipidique du tissu adipeux (TA) chez des chiennes atteintes de tumeurs mammaires spontanées**, ce tissu étant un bon reflet de la qualité nutritionnelle. Ses résultats montrent qu'une accumulation de cholestérol et de 27-hydroxycholestérol est associée à la malignité, tandis qu'une baisse des phytostérols est observée lors de la progression métastatique. Ces perturbations lipidiques suggèrent une lipolyse accrue et des altérations métaboliques. Une intervention nutritionnelle en phytostérols pourrait réduire ces anomalies et limiter la progression tumorale. (*Accéder à son résumé en cliquant ici*)

Félicitations à Chloé Lefebvre, qui a obtenu le **prix de la meilleure communication orale "jeune chercheur.se" !**

Elle bénéficie d'un montant de 250 € pour sa participation à un congrès en 2025.



En plus des conférences scientifiques, **Stéphanie Bonnaud** (*Chargée de mission détection/ évaluation – sciences du vivant, Atlanpole, Nantes*) est intervenue pour informer sur la **valorisation économique de travaux de recherche**. Elle a notamment présenté les différents acteurs de valorisation dans le Grand Ouest et les outils d'accompagnement proposés aux chercheurs.

N'hésitez pas à la contacter pour tout renseignement : bonnaud@atlanpole.fr

Accéder à sa présentation [en cliquant ici](#).

Cette journée a été prolongée par une **conférence grand public** organisée en partenariat avec le comité 44 de la Ligue Contre le cancer, sur le thème **du rôle du patient expert en cancérologie**, avec comme intervenants **Philippe Bergerot**, président de la Ligue nationale contre le cancer et **Marie-Christine Larive**, Présidente du Comité 44 de la Ligue contre le cancer.

Cette conférence sera prochainement accessible sur la chaîne youtube du CGO, en cliquant ici.



Objectif réussi ! **80 % des répondants** au questionnaire de satisfaction se disent **très satisfaits concernant leur participation à cette journée** et **87 %** jugent que **les sujets abordés correspondaient à leurs attentes**.

**Les résumés des présentations de la 5^{ème} journée scientifique
du réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants »**

« Cibler le métabolisme cellulaire dans le cancer de la prostate »

Frédéric Bost, *Directeur de Recherche, Responsable de l'équipe « Cancer, Métabolisme & Environnement »*, Inserm U1065/ Université Côte d'Azur, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Nice

Les modifications du métabolisme cellulaire sont une des caractéristiques principales des cellules tumorales. Le devenir des cellules cancéreuses est lié à leur capacité à s'adapter à leur écosystème pour favoriser leur prolifération et leur dissémination. Ces adaptations nécessitent des communications actives entre les cellules tumorales et leur environnement régulées par des variables physico-chimiques : nutriments, facteurs solubles, pH, concentration d'O₂. Les cellules cancéreuses reprogramment leur métabolisme pour répondre à leurs besoins bioénergétiques, biosynthétiques et redox dans un microenvironnement tumoral hostile. Les mitochondries jouent un rôle clé dans cette reprogrammation, car elles sont impliquées à la fois dans les stades initiaux du cancer, ainsi que dans la progression de la maladie et la résistance aux traitements. Notre équipe étudie le métabolisme des cellules cancéreuses de prostate lié aux mitochondries afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Combinaison de la microdissection laser et de l'analyse protéomique par spectrométrie de masse : exemples d'applications dans la recherche translationnelle et clinique »

Anne-Aurélien Raymond^{1,2,3}, Sylvaine Di Tommaso³, Cyril Dourthe^{1,2,3}, Jean-William Dupuy³, Frédéric Saltel^{1,2,3}

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, INSERM, TBM-Core, US5, UAR 3427, OncoProt, F-33000 Bordeaux, France.

² Univ. Bordeaux, Inserm UMR1312 BoRdeaux Institute of onCology (BRIC), F-33000 Bordeaux, France

³ Department of Hepatology and Oncology, Bordeaux University Hospital, Inserm CIC 1401 F-33000 Bordeaux, France

La plate-forme OncoProt, en collaboration avec l'unité Inserm BRIC 1312 équipe 3 « Cancers du foie et invasion tumoral » à Bordeaux, a mis en place et propose une méthode innovante combinant microdissection laser et analyse protéomique haute résolution adaptée au matériel fixé au formol, cellules ou tissus. De façon inédite, cette approche permet une analyse protéomique subcellulaire *in situ*. Nous avons pu ainsi caractériser le protéome des invadosomes impliqués dans l'invasion tumorale et mettre en lumière une traduction délocalisée au niveau de ces structures (Ezzoukhry Z et al, Nature Communications, 2018). Cette méthode est également compatible avec l'analyse de tissus FFPE issus du soin courant, pièces de résections chirurgicales et biopsies. Quand l'immunohistochimie conventionnelle du pathologiste analyse par coupe histologique et de façon non quantitative le profil d'expression d'un seul biomarqueur ou d'un nombre limité de protéines (par multiplexage), la technologie OncoProt permet d'exploiter de façon optimale ces échantillons en identifiant et quantifiant plusieurs milliers de protéines à partir de très petites quantités de tissu (1mm² sur une coupe d'épaisseur 5µm). Nous avons utilisé cette approche pour caractériser l'hétérogénéité de tumeur bénignes du foie (Di Tommaso S et al, J Hep Reports 2024). Afin de répondre à des besoins cliniques non résolus, les profils protéomiques tumoraux peuvent être comparés entre groupes de patients et incrémenter une banque de données pour chaque pathologie donnée. Grâce à une méthode de *machine learning* que nous avons mise en place (Brevet EP4057006A1). Nous identifions des signatures protéomiques d'intérêt diagnostique/pronostique/théranostique qui peuvent améliorer la prise en charge des patients (Dourthe C et al, Hepatology 2021; Marichez A et al, soumis ; Decraecker M et al, soumis). Ce procédé unique qui présente un grand intérêt pour la recherche translationnelle et clinique et s'inscrit dans la notion de médecine de précision fait l'objet d'une démarche de transfert technologique dans les services hospitaliers.



Retour vers le
résumé de la journée

« Opportunités, intérêts et limites du modèle Poisson Zèbre en cancérologie »

Guillaume van Niel, *Directeur de Recherche*, Equipe 7bis EVICAT, CRCI²NA Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers, INSERM U1307/CNRS UMR6075, Nantes.

En oncologie, le poisson zèbre est apparu récemment comme un organisme modèle complémentaire au modèle murin. Le modèle de poisson zèbre présente de nombreux avantages : La transparence de la larve de 2-3 jours en fait un modèle idéal pour l'imagerie in vivo et le suivi à long terme. Le poisson zèbre possède un système immunitaire innée mais pas de système immunitaire adaptatif au début de sa vie, ce qui assure un taux de réussite élevé de la xénotransplantation. Dans ce contexte, le modèle du poisson zèbre a été utilisé comme modèle de xénogreffe dérivée du patient (PDX) pour obtenir une modèle pré-clinique prédictive rapide et puissant pour le traitement personnalisé du cancer colorectal (Costa et al nature Com 2024) et il est maintenant étudié pour divers types de cancers tels que les métastases récurrentes du cancer du sein. Les embryons ZF ont une taille de quelques millimètres ; ainsi, les xénogreffes ne nécessitent que des centaines de cellules, voire moins. Cette taille réduite nous permettrait de les maintenir en vie individuellement pendant 2 jours dans des plaques à 96 puits, ce qui faciliterait un criblage fonctionnel statistiquement robuste chez des centaines d'individus en seulement 2 ou 3 jours. Sa perméabilité et la conservation de la pharmacologie humaine réduisent la quantité de médicaments et fournissent une approche précise et rapide pour guider les décisions cliniques en seulement 2 à 3 jours. Toutes ses caractéristiques confèrent également une valeur 3Rs au criblage de médicaments. Ce modèle alternatif in vivo sera développé par Guillaume Van Niel qui dirige une nouvelle équipe intitulée « EVICAT : Extracellular Vesicles based Intercellular Communication and their Application for Therapy » au sein du CRCI2NA depuis janvier 2024. G van Niel mettra en place une installation pour accueillir le poisson zèbre, réaliser des xénogreffes et exploiter des approches d'imagerie. Parallèlement, l'embryon de poisson zèbre sera utilisé comme modèle préclinique pour évaluer le potentiel thérapeutique des vésicules extracellulaires. G. van Niel utilisera le poisson zèbre pour mesurer avec une haute résolution spatio-temporelle les paramètres pharmacocinétiques, la toxicologie et les essais de puissance des nanothérapies à base de vésicules extracellulaires in vivo afin d'obtenir une preuve de concept des thérapies à base d'EV. Combiné aux PDX, le poisson zèbre permettra d'affiner la récupération et l'analyse des biomarqueurs associés aux vésicules extracellulaires ayant des valeurs pronostiques et de suivi de traitement pertinentes en oncologie.



« Cancers du sein triple négatif : des progrès mais un pronostic encore sombre »

Marie Robert, *Oncologue*, Département d'oncologie médicale- sénologie et neuro-oncologie, Unité des thérapeutiques précoces, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain.

Les cancers du sein triple négatif sont des cancers agressifs. Au niveau moléculaire, le cancer du sein triple négatif est une maladie très hétérogène ; de nouvelles biotechnologies sont progressivement utilisées pour améliorer la compréhension des sous-types de cancer du sein triple négatif et aider à mettre en place des thérapies plus ciblées. Du fait de l'absence de cible spécifique, les patientes étaient historiquement traitées par chimiothérapie seule. Des avancées thérapeutiques ont cependant été faites ces dernières années avec l'immunothérapie et les anticorps conjugués à la chimiothérapie (sacituzumab govitecan et trastuzumab deruxtecan). Malgré cela, le pronostic des cancers du sein triple négatif métastatiques reste sombre. Cette présentation sera l'occasion de faire le point sur l'épidémiologie et les caractéristiques moléculaires des cancers du sein triple négatif, les stratégies de prise en charge thérapeutiques actuelles et en développement. Cela permettra de mettre en lumière les besoins en termes de thérapeutiques ou d'optimisation des thérapeutiques existantes.



*Retour vers le
résumé de la journée*

Session Jeunes chercheurs

« Développement et évaluation biologique *in vitro* et *in vivo* d'un fragment d'anticorps anti-HER2 conjugué à l'auristatine via un linker pegylé dans le cancer HER2 positif »

Emmanuel Douez ^{1,2}, Imène Ait Mohamed Amar ³, Louis Jolivet ⁴, Fanny Boursin ⁴, Aurélie Maisonia-Besset ⁵, Tiffany Witkowski ⁵, Jean-Michel Chezal ⁵, Cyril Colas¹, Stéphanie Letast ³, Etienne Auvert ³, Caroline Denevault-Sabourin ³, Nicolas Joubert³, Nicolas Aubrey ⁴, Emilie Allard-Vannier ¹

1 UPR 4301 CBM, CNRS, University of Tours, University of Orléans, F-45071 Orléans, France

2 Pharmacy Department, Tours University Hospital, F-37200 Tours, France.

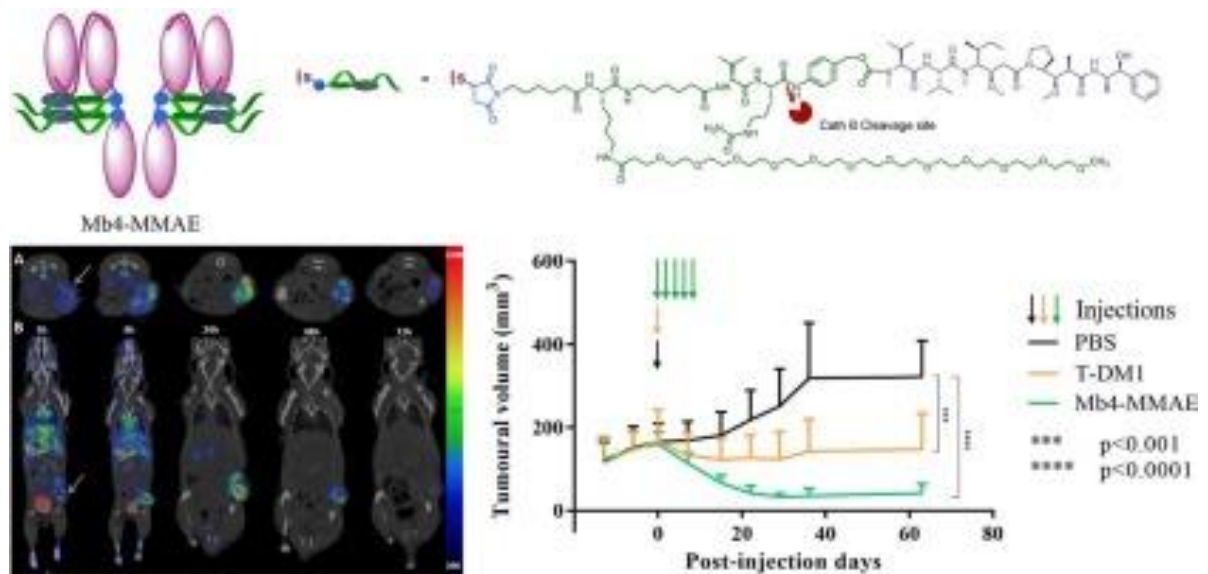
3 UMR 1100 CEPR, INSERM, University of Tours, F-37200 Tours, France.

4 UMR 1282 ISP, INRAE, University of Tours, Team BioMAP, F-37200 Tours, France.

5 Université Clermont Auvergne, Inserm, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, UMR 1240, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

Depuis la commercialisation du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) en 2013 dans le cancer du sein HER2 positif, les thérapies ciblées par immunoconjugués (ADC : antibody-drug conjugate) se multiplient pour traiter les cancers solides [1]. Tous les ADC commercialisés sont composés d'une protéine de format IgG, d'un *linker* spécifique et d'un cytotoxique qui possèdent certains avantages et inconvénients [2]. On définit le drug-to-antibody ratio (DAR) comme le nombre moyen de cytotoxiques greffés sur l'anticorps. Parmi ces inconvénients, ils possèdent une pénétration intratumorale suboptimale dû à leur taille et des *linkers* non-optimisés et parfois non-homogène dans le cas du Kadcyla®. Afin d'optimiser les ADC, un *linker* ramifié pegylé sensible à la cathepsine B a été développé dans le but de contrôler l'hydrophobicité générée par ce système [3][4]. Ce *linker* a permis de construire un fragment d'anticorps conjugué de type *minibody* de DAR 4 homogène [5][6][7], ainsi qu'un anticorps conjugué de type IgG de DAR 8 homogène avec une auristatine, la monométhyl auristatine E (MMAE). Les entités conjuguées produites ciblent la protéine HER2 dans des modèles de cancers du sein et sont testés sur les cellules SK-BR-3 pour les tests *in vitro* et testés sur les cellules BT-474 pour les tests *in vivo*. L'évaluation biologique comprends des tests de reconnaissance à l'antigène, des tests de cytotoxicité, et enfin d'internalisation intracellulaire. Tous les résultats *in vitro* sont en faveur d'un *minibody* conjugué actif et spécifique contre les cellules

tumorales HER2+. Les résultats *in vivo* de biodistribution du *minibody* conjugué ont montré des résultats de ciblage spécifique de la tumeur. Enfin les résultats *in vivo* d'efficacité ont montré une réduction tumorale en volume et en masse favorable pour le *minibody* conjugué en comparaison au traitement Kadcylla® ou au traitement par placebo.



REFERENCES

- [1] N. Joubert, A. Beck, C. Dumontet, C. Denevault-Sabourin. Antibody–drug conjugates: the last decade. *Pharmaceuticals*, 13 (2020)
- [2] K.T. Xenaki, S. Oliveira, P.M.P. van Bergen en Henegouwen. Antibody or antibody fragments: implications for molecular imaging and targeted therapy of solid tumors. *Front. Immunol.*, 8 (2017)
- [3] J.W. Buecheler, M. Winzer, J. Tonillo, C. Weber, H. Gieseler. Impact of payload hydrophobicity on the stability of antibody–drug conjugates. *Mol. Pharm.*, 15 (2018), pp. 2656-2664
- [4] P.J. Burke, J.Z. Hamilton, S.C. Jeffrey, J.H. Hunter, S.O. Doronina, N.M. Okeley, J.B. Miyamoto, M.E. Anderson, I.J. Stone, M.L. Ulrich, J.K. Simmons, E.E. McKinney, P.D. Senter, R.P. Lyon. Optimization of a PEGylated glucuronide-monomethylauristatin E linker for antibody–drug conjugates. *Mol. Cancer Ther.*, 16 (2017), pp. 116-123
- [5] M.P. Deonarain Miniaturised ‘antibody’-drug conjugates for solid tumours? *Drug Discov. Today Technol.*, 30 (2018), pp. 47-53
- [6] M.P. Deonarain, G. Yahioğlu. Current strategies for the discovery and bioconjugation of smaller, targetable drug conjugates tailored for solid tumor therapy. *Expert Opin. Drug Discovery*, 16 (2021), pp. 613-624

[7] D.V. Kalinovsky, I.V. Kholodenko, A.V. Kibardin, I.I. Doronin, E.V. Svirshchevskaya, D.Y. Ryazantsev, M.V. Konovalova, F.N. Rozov, S.S. Larin, S.M. Deyev, R.V. Kholodenko. Minibody-based and scFv-based antibody fragment-drug conjugates selectively eliminate GD2-positive tumor cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (2023), p. 1239



*Retour vers le
résumé de la journée*

« Modélisation de la réponse aux cellules NK de tumoroïdes de cancer du sein et influence d'une inhibition de MCL-1 »

Laurine Duarte ^{1,2,3}, Gaëlle David ⁴, Julie Roul ^{1,2,3,5}, Emmanuel Scotet ¹, Mario Campone ^{1,2,3,5}, Philippe-Paul Juin ^{1,2,3,5}, Frédérique Souaze ^{1,2,3}, Christelle Retiere ^{1, 4}

1. Université de Nantes, INSERM, CNRS, CRCI2NA, F-44000 Nantes, France.

2. Equipe labélisée LIGUE Contre le Cancer, Paris, France

3. SIRIC ILIAD, Nantes, Angers, France.

4. Etablissement Français du Sang, 44011 Nantes, France

5. ICO René Gauducheau, Saint Herblain, France.

L'intérêt grandissant pour l'utilisation des cellules tueuses naturelles (NK) dans le cadre de protocoles d'immunothérapie cellulaire, et la limite des résultats actuels souligne la nécessité de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant leur efficacité vis-à-vis des cellules tumorales. La capacité des cellules tumorales à activer les NK repose sur un équilibre dynamique entre signaux inhibiteurs et activateurs dépendants de l'expression d'un ensemble de récepteurs par les NK et leurs cibles. De plus, des études suggèrent que l'inhibition des protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2 (e.g. MCL-1) dans les cellules cancéreuses pourraient améliorer leur lyse par les cellules NK activées. La nature des principaux signaux qu'engagent NK et cellules de cancers du sein, et l'identité des protéines BCL-2 les plus directement impliquées dans la réponse de ces dernières, restent indéterminées.

Nous avons développé une approche fonctionnelle de culture d'organoïdes 3D de cellules du cancer du sein (dérivées de prélèvements tumoraux de patientes), cocultivées ou non avec des Cellules Mononucléées du Sang Périphérique (PBMC issues de donneurs anonymes). Nous avons observé qu'un antagoniste de MCL-1 a un effet en agent simple sur une majorité d'organoïdes (en absence de PBMC), définissant MCL-1 comme acteur majeur de la viabilité des cellules cancéreuses mammaires primaires. Nous avons également observé, suite à une coculture en absence de drogues, des différences d'activation des cellules NK, en fonction aussi bien des donneurs que des tumoroïdes ciblés (reflétant l'hétérogénéité phénotypique tumorale) : le phénotypage des tumoroïdes et des NK nous conduira à l'identification des combinaisons de couples ligands/récepteurs les plus susceptibles de conduire à une lyse tumorale. Les cocultures tumoroïdes/NK permettront d'associer des taux de mort cellulaire aux degrés d'activation des NK et d'évaluer l'influence d'un

antagoniste de MCL-1 sur ces taux de mort. Dans ce but, nous avons développé un modèle de tumoroïde GFP⁺ utilisable en microscopie confocale et time lapse. Ces investigations permettront le design de nouveaux schémas thérapeutiques, incluant des inhibiteurs de MCL-1 couplés ou non au transfert adoptif de cellules NK pour en exploiter pleinement le potentiel tumoricide.



*Retour vers le
résumé de la journée*

Session Jeunes chercheurs

« La protéine anti-apoptotique MCL-1 est un régulateur de la plasticité des fibroblastes associés au cancer du sein, et son ciblage favorise l'angiogenèse tumorale. »

Chloé C. Lefebvre^{1,2,3}, Philippine Giowachini^{1,2,3}, Jennifer Derrien¹, Isabelle Corre¹, Mario Campone^{1,2,3,4}, Philippe P. Juin^{1,2,3,4} and Frédérique Souazé^{1,2,3}

1. Université de Nantes, INSERM, CNRS, CRCI2NA, F-44000 Nantes, France.

2. Equipe labélisée LIGUE Contre le Cancer, Paris, France

3. SIRIC ILIAD, Nantes, Angers, France.

4. ICO René Gauducheau, Saint Herblain, France.

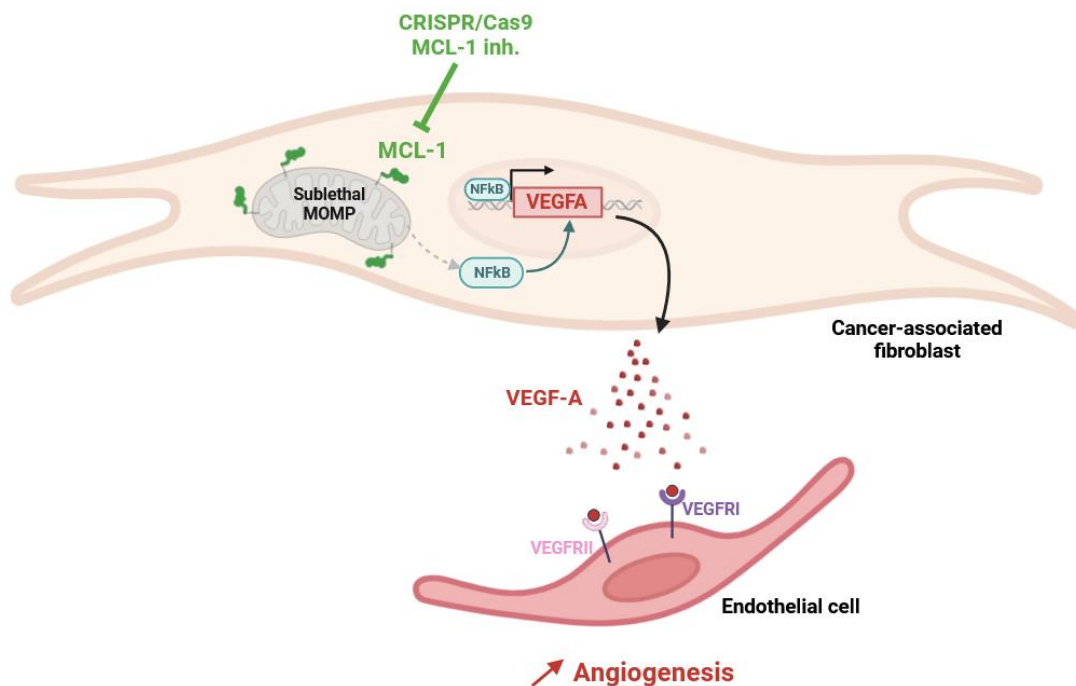
Les fibroblastes associés au cancer du sein (bCAF) se composent de deux populations pro-tumorales : les CAF inflammatoires (iCAF) produisant des cytokines pro-inflammatoires et les CAF myofibroblastiques (myCAF) caractérisés pour leur rôle immunosuppresseur et la production importante de protéines de la matrice extracellulaire (ECM). Nous avons précédemment montré que l'inhibition de la protéine anti-apoptotique MCL-1 dans les bCAF modèrent leur phénotype myofibroblastique. Ceci définit MCL-1 comme une cible intéressante dans les cancers du sein influencés par le stroma, et plaide pour une étude complète des effets de son ciblage dans les bCAF.

Dans cette étude, nous explorons le rôle de MCL-1 dans des cultures primaires de bCAFs obtenues à partir de patientes naïves de traitement et atteintes d'un carcinome mammaire invasif après résection chirurgicale, en ciblant pharmacologiquement et génétiquement cette protéine.

Des analyses transcriptomiques à la cellule prêt révèle un enrichissement des populations de type iCAFs exprimant des gènes impliqués dans l'angiogenèse (FGF2, ANGPT1, VEGF) après extinction génique de MCL1 dans les bCAFs. *In vitro*, le ciblage de MCL1 dans les CAFs induit une augmentation de la sécrétion de VEGFα associée à une tubulogenèse accrue des cellules endothéliales. *In vivo*, nous avons utilisé le modèle de membrane chorioallantoïque de poulet (CAM) sur laquelle nous avons xénogreffé des cellules cancéreuses avec des bCAFs exprimant ou non MCL-1 pour étudier la vascularisation. Nos résultats montrent qu'un faible niveau d'expression de MCL-1 dans les bCAF est associé à une vascularisation plus importante des tumeurs.

Au niveau mécanistique, nous avons identifié une activation de la voie de signalisation NFkB comme responsable de la surexpression du VEGF-A dans les bCAFs en réponse à un ciblage de MCL-1 impliquant la perméabilisation mitochondriale.

Ces résultats mettent en avant, pour la première fois, un rôle inédit de MCL-1 dans la régulation des propriétés pro-angiogéniques des bCAFs et apportent de nouveaux éléments pour la caractérisation des différentes sous-populations de bCAFs.



Graphical abstract



Session Jeunes chercheurs

« Exploration du lipidome du tissu adipeux chez les chiennes avec tumeurs mammaires spontanées : effet protecteur des phytostérols ? »

Marion Papin¹, Frédérique Nguyen², Michelle Pinault¹, Cyrille Guimaraes¹, Frédérique Sauvaget², Karine Mahéo¹, Antoine Lefèvre³, Patrick Emond³, Jérôme Abadie², Caroline Goupille^{1, 4}

¹ *Laboratoire N2Cox, UMR INSERM U1069, Université de Tours*

² *LabOniris, Oniris VetAgroBio Nantes et CRCI2NA, INSERM, Université Nantes-Angers*

³ *Plateforme Scientifique et Technique « Analyse des Systèmes Biologiques », université de Tours*

⁴ *CHRU de Tours*

De par leur mode de vie, les chiens de compagnie représentent un modèle pertinent pour étudier l'impact des facteurs environnementaux, dont la nutrition, sur l'émergence et la progression des tumeurs. Dans ce modèle, la majorité des tumeurs mammaires s'apparentent aux cancers triple-négatifs décrits chez la femme. L'analyse du tissu adipeux (TA), lieu de stockage des acides gras ou des stérols/phytostérols peut refléter la qualité nutritionnelle.

Les objectifs de cette étude sont de décrire, par des analyses lipidiques ciblées (chromatographie gazeuse) et non-ciblée (LC-HRMS), la composition du TA blanc chez des chiennes porteuses de tumeurs mammaires spontanées de différents degrés d'agressivité : tumeurs bénignes versus malignes; malignes unifocales versus multifocales; malignes localisées versus métastatiques.

Aucune relation n'a été trouvée entre le profil en acides gras et l'agressivité ou l'état de progression tumorale. Cependant, une accumulation de cholestérol et 27-hydroxycholestérol (oxystérol délétère) a été observée chez les chiens atteints de tumeurs malignes versus bénignes. Une augmentation supplémentaire en cholestérol est observée avec le stade métastatique. Inversement, une réduction des niveaux de phytostérols est associée à la malignité et à la progression. Les 3 phytostérols analysés (campestérol, stigmastérol et β -sitostérol) sont inversement corrélés avec le cholestérol, mais seul le campestérol est inversement corrélé au 27-hydroxycholestérol. Nos analyses de lipidomique indiquent que les tumeurs malignes

et plus agressives sont associées à une lipolyse accrue du TA et une perturbation du métabolisme des sphingolipides.

Notre étude pilote sur le TA de chiennes de compagnie atteintes de tumeurs mammaires spontanées montre que l'accumulation du cholestérol et le déficit en phytostérols sont associés aux tumeurs malignes et la progression métastatique. Une intervention nutritionnelle avec des phytostérols pourrait être une stratégie thérapeutique pour réduire le cholestérol et 27-hydroxycholestérol et contrôler la progression tumorale. Outre sa fonction de biomarqueur nutritionnel, le TA pourrait aussi rendre compte de l'état métabolique des individus, reflétant des changements métaboliques impliquant les lipides.

