L' actu du NET

Lettre d'information du réseau Niches et Epigénétique des tumeurs du Cancéropôle Grand Ouest

n°9 parue le 17/03/2025

Au sommaire

A la rencontre de… Yuna Blum p 2-3-4

A la rencontre de… Lucas Treps p 5-6-7

Les appels d'offres du CGO… p 8

Une info à partager … Faites-le nous savoir! p 9

Save the Date

PRIX Jeunes Chercheuses Jeunes Chercheurs Cancéropôle grand ouest

Appel d'offres Emergence Cancéropôle grand ouest

Appel d'offres Mobilité Cancéropôle grand ouest

Deadline: ***2 avril 2025 midi***

L' actu du NET

Lettre d'information du réseau Niches et Epigénétique des tumeurs du Cancéropôle Grand Ouest

n°9 parue le 17/03/2025

A la rencontre de…



Yuna BLUM
CR CNRS, Rennes
yuna.blum@univ-rennes.fr
https://orcid.org/0000-0002-4716-8017

Un parcours entre bioinformatique et oncologie

Après une thèse à l'interface entre la génétique et les statistiques appliquées, j'ai effectué un postdoctorat à l'Université de Californie, Los Angeles, sur l'intégration de données haut débit appliquée aux maladies métaboliques. J'ai ensuite rejoint l'équipe « Cartes d'Identité des Tumeurs » (CIT) à Paris en 2015, où j'ai travaillé sur la classification moléculaire de cancers à partir de cohortes multi-omiques. Ces expériences m'ont permis de développer des approches intégratives pour caractériser l'hétérogénéité tumorale et identifier des signatures moléculaires associées au pronostic des patients et à la résistance aux traitements.

Recrutée au CNRS en 2021, j'ai structuré mon activité autour de plusieurs axes de recherche méthodologiques afin de mieux décrypter la plasticité cellulaire et l'hétérogénéité tumorale.

Décrypter la plasticité cellulaire et son contrôle (épi)génétique à l'ère des données multi-omiques

Comment les régulations (épi)génétiques influencent-elles la plasticité cellulaire dans les tumeurs et modulent-elles leur réponse aux traitements ? Cette question est au cœur des recherches menées dans l'axe Oncology In Silico, que j'anime au sein de l'équipe Gene Expression and Oncogenesis (GEO) de l'IGDR (UMR 6290).

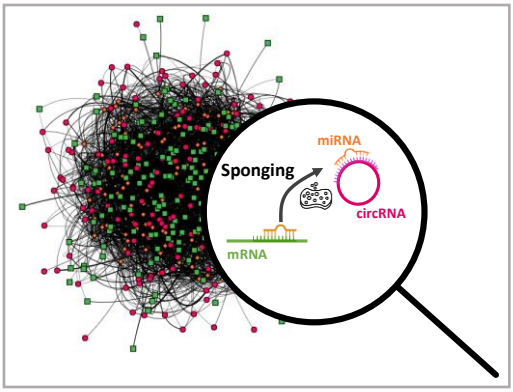
Nos recherches reposent sur le développement d'approches computationnelles et biostatistiques intégratives, exploitant des données multi-omiques pour décrypter les régulations (épi)génétiques impliquées dans la plasticité cellulaire, un processus central dans l'hétérogénéité intra-tumorale et la résistance aux traitements.

L' actu du NET

Lettre d'information du réseau Niches et Epigénétique des tumeurs du Cancéropôle Grand Ouest

n°9 parue le 17/03/2025

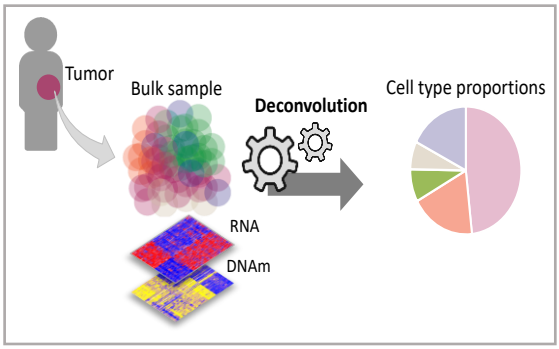
1) Axe n°1 : Inférence de réseaux de régulation et ARN circulaires



Les ARN circulaires (circRNA), émergent comme de nouveaux régulateurs clés de nombreux processus biologiques. Ils ont en effet la capacité de moduler l'expression des gènes via un rôle d'éponge à miRNA. Pour explorer ces interactions, nous avons développé Cirscan, une approche d'inférence de réseaux et de priorisation des mécanismes d'éponge basée sur une stratégie multi-critères (Fraboulet et al., BMC Bioinform. 2024). Cette approche, a été implémentée sous la forme d'un outil interactif disponible en ligne, proposant des sorties facilitant l'interprétation biologique des réseaux obtenus (thèse de Rose-Marie Fraboulet). Nous avons appliqué Cirscan à des données transcriptomiques de lignées de mélanomes sensibles ou résistantes aux inhibiteurs de BRAF ; une dizaine de mécanismes d'éponge potentiellement associés à la plasticité cellulaire et à la résistance aux traitements ont déjà pu être validés expérimentalement (thèse de Yanis Si Ahmed), ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Pour aller plus loin : Nous exploitons le séquençage long-read pour caractériser les isoformes de circRNA et affiner les prédictions d'interactions avec les miRNA (thèse d'Anastasia Rusakovitch), en collaboration avec Thomas Derrien (IGDR). Par ailleurs, nous explorons le potentiel codant des circRNA dans le cadre du projet ANR HIDECIRC porté par Cédric Coulouarn (INSERM U1242 OSS).

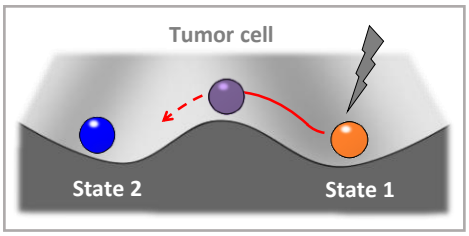
2) Axe n°2 : Déconvolution des populations cellulaires et hétérogénéité tumorale



L'hétérogénéité intra-tumorale est un défi majeur pour la médecine de précision. Les méthodes de déconvolution, permettent d'estimer la composition cellulaire d'un échantillon tumoral à partir de données omiques bulk (sans tri préalable des populations cellulaires). Dans ce cadre, nous avons contribué à la création de la plateforme DECONbench (Decamps et al., BMC Bioinform. 2021) pour évaluer et comparer les méthodes de déconvolution existantes basées sur des données de transcriptome et de méthylome. Plus récemment, nous avons développé DECOMICS, une interface guidant l'utilisation des méthodes de déconvolution non-supervisées ; bien que plus complexes à mettre en œuvre, elles permettent l'identification de nouvelles populations cellulaires absentes des références existantes (Karkar et al., Bioinform. Adv, 2024).

Pour aller plus loin : Dans le cadre du PEPR Santé Numérique (axe M4DI, https://m4di.univ-amu.fr/) et de la thèse d'Hugo Barbot, nous intégrons des données multi-omiques et modélisons les dépendances entre gènes pour améliorer les estimations des méthodes de déconvolution.

3) Axe n°3 : Développement de modèles prédictifs de la plasticité cellulaire.



Nous avons développé un modèle prédictif permettant d'identifier les combinaisons épidrogue-chimiothérapie les plus efficaces pour cibler la plasticité tumorale et resensibiliser les cellules tumorales à des chimiothérapies (Fraunhoffer *et al.*, EBioMedicine 2023, collaboration avec Juan Iovanna, CRCM, et Rémy Nicolle, Hôpital Beaujon).

Pour aller plus loin : Nous développons des modèles prédictifs de la plasticité cellulaire, intégrant le contexte spatial des cellules tumorales. En combinant données de transcriptomique spatiale et single-cell, notre objectif est de mieux comprendre comment l'organisation des sous-populations cellulaires influence leur plasticité et d'anticiper leur évolution (Financement MIC, collaboration avec Magali Richard, TIMC Grenoble, et Jérôme Cros, Hôpital Beaujon).

Dynamique et animation de réseaux scientifiques



J'ai à cœur de fédérer la communauté scientifique autour des problématiques méthodologiques en particulier liées à l'intégration de données en grande dimension. Depuis 2021, je co-anime l'axe transverse BIS 2.0 (Biology In Silico, https://igdr.univ-rennes.fr/en/silico-biology) à l'IGDR, un groupe favorisant les échanges entre bioinformaticiens et biostatisticiens du campus Santé de Rennes, et mettant en avant le travail des jeunes chercheurs. Nous organisons chaque mois des séminaires et sessions de co-working, facilitant les collaborations et la diffusion des avancées méthodologiques.

À l'échelle internationale, je coordonne avec Magali Richard l'organisation de Data Challenges au sein du consortium HADACA que nous co-animons, et qui regroupe des dizaines d'équipes de recherche travaillant ensemble sur les approches de déconvolution. Le dernier challenge, mené dans le cadre du PEPR Santé Numérique (https://hadaca3.sciencesconf.org/), a réuni plus de 40 participants de divers pays et abouti à des développements méthodologiques prometteurs, illustrant l'impact de ces initiatives sur l'innovation grâce à l'intelligence collective.

Les financeurs pour notre recherche sont : La ligue Contre le Cancer, l'ANR, l'INCa, l'ITMO cancer, Rennes Métropole, EIT Health …

L' actu du NET

Lettre d'information du réseau Niches et Epigénétique des tumeurs du Cancéropôle Grand Ouest

n°9 parue le 17/03/2025

A la rencontre de…



Lucas TREPS
CRCN CNRS, Nantes
lucas.treps@univ-nantes.fr

« Les vaisseaux sanguins et leur microenvironnement dans les cancers thoraciques et la mucoviscidose »

Contexte

Première cause de décès par cancer dans le monde, les cancers pulmonaires sont un enjeu sociétal majeur. De même, la mucoviscidose est la maladie génétique autosomale récessive la plus représentée dans la population caucasienne, et est due à des altérations génétiques de CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Receptor). Malgré des progrès thérapeutiques majeurs dans la prise en charge des cancers pulmonaires et de la mucoviscidose, notamment grâce aux immunothérapies et aux modulateurs de CFTR, de nouveaux obstacles compromettent la survie des patients. D'une part, les immunothérapies sont confrontées à des mécanismes de résistance qui nécessitent le développement de modèles innovants prenant en compte le microenvironnement tumoral et l'hétérogénéité cellulaire. D'autre part, les patients atteints de mucoviscidose voient l'augmentation de leur espérance de vie (>60 ans en France) accompagnée de nouvelles comorbidités telles des problèmes cardiovasculaires et des risques élevés de développer certains cancers (et dont l'apparition n'est pas encore totalement comprise).

Retour sur son parcours

Depuis le début de son parcours scientifique, le Dr Lucas Treps a toujours été intrigué par les vaisseaux sanguins et leurs dysfonctions dans différentes pathologies humaines. Une question centrale de ses recherches est de mieux comprendre l'impact des cellules endothéliales, les cellules constitutives des vaisseaux sanguins, dans la progression tumorale. Après son doctorat à l'Institut Cochin, Paris (équipe du Dr Julie Gavard), il a effectué son post-doctorat dans l'équipe du Prof Peter Carmeliet (VIB Leuven, Belgique) un scientifique reconnu internationalement pour ses recherches fondamentales sur l'angiogenèse. Durant ce séjour, Lucas a pu caractériser l'hétérogénéité des cellules endothéliales dans les cancers pulmonaires, et identifier de nouvelles populations endothéliales ayant un potentiel immunomodulateur (Goveia et al Cancer Cell 2020). De même, au travers d'une collaboration avec le Prof Peter Witters (UZ Leuven, Belgique), il a pu caractériser finement le rôle de CFTR dans les cellules endothéliales. Ses résultats indiquent un rôle méconnu jusqu'à lors, mais non négligeable, des vaisseaux sanguins dans la pathogénèse de la mucoviscidose. En particulier, un défaut de CFTR dans ces vaisseaux pourrait exacerber l'inflammation systémique observée chez les patients (Declercq et al ERJ 2020 ; Treps et al J Cys Fibrosis 2021).

L' actu du NET

Lettre d'information du réseau Niches et Epigénétique des tumeurs du Cancéropôle Grand Ouest

n°9 parue le 17/03/2025

Présentation de l'équipe ITMI

L'équipe ITMI intitulée « Immunomodulation du Microenvironment Tumoral et Immunothérapie des Cancers Thoraciques » est hébergée au CRCI2NA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes Angers) sur le site nantais. Le Dr Christophe Blanquart co-dirige l'équipe ITMI qui fédère 6 chercheurs statutaires, 6 cliniciens, 2 post-doctorants, 3 membres ITA et 5 doctorants autours de questions communes liées au microenvironnement tumoral pulmonaire. https://crci2na.univ-nantes.fr/en/research/team-1

Grâce à une chaire Jeune Chercheur de Nantes Université (NExT I-SITE), le Dr Lucas Treps a rejoint l'équipe en 2020 en tant que post-doctorant pour y développer son groupe de recherche. Chargé de recherche CNRS depuis 2024, il y explore des thématiques innovantes pour une meilleure compréhension des microenvironnements cellulaires avec les cellules endothéliales comme centre d'intérêt. Pour cela il peut s'appuyer sur un groupe de recherche dynamique étudiant le compartiment vasculaire avec Isabelle Corre (CRHC CNRS), et Emilie Navarro (étudiante en thèse), ainsi que d'anciens membres du groupe comme Marine Cotinat (ingénieure), Morgane Krejbich et Clara Bourreau (ex-doctorantes). Un solide réseau de collaborations nationales et internationales est adossé à ce groupe de recherche, ainsi que des soutiens financiers tels que l'Association Vaincre la Mucoviscidose et Grégory Lemarchal, le Labex IGO, et récemment une ANR JCJC permettant le recrutement d'un post-doctorant.

Les forces de l'équipe ITMI

Le groupe vasculaire de l'équipe ITMI est impliqué dans différentes structures de recherches :

- Réseau et collections cliniques sur le mésothéliome et les cancers pulmonaires (BREATHE) avec le CHU de Nantes (Dr Elvire Pons-Tostivint et Dr Delphine Fradin)
- Réseau LungO2 sur les pathologies pulmonaires à Nantes (Prof François-Xavier Blanc)
- French Society of Tumor Microenvironment (président Prof Olivier Hérault)
- LabEx IGO sur l'immunothérapie (Prof Régis Josien et Dr Emmanuel Scotet)
- Modèles in vitro originaux (2D, 3D, microfluidique) pour étudier les cellules endothéliales et leurs interactions cellulaires
- Un nouveau modèle génétique murin dans la mucoviscidose

Nos résultats majeurs

Au travers de modèles 2D et 3D humains de sphéroïdes tumoraux multicellulaires (MCTS), nous étudions la façon dont les différents compartiments cellulaires du microenvironnement tumoral pulmonaire interagissent entre eux. Nos résultats fonctionnels et par scRNA-seq indiquent que les cellules endothéliales peuvent être éduquées par les cellules tumorales, et adopter des phénotypes immunosuppresseurs dont la relevance thérapeutique (effet des immunothérapies) reste à explorer (Krejbich et al Biorxiv 2024). Des travaux en cours visent à complexifier nos modèles in vitro au travers de systèmes microfluidiques de pointe, permettant de se rapprocher de la complexité du microenvironnement cellulaire retrouvé chez les patients.

D'autre part, nous avons progressé dans la compréhension du rôle de CFTR dans les cellules endothéliales, en caractérisant l'hétérogénéité endothéliale d'explants hépatiques de patients atteints de mucoviscidose. Ces résultent indiquent que le compartiment vasculaire y est altéré avec une activation de voies pro-inflammatoires telles la voie du complément et de la coagulation (Declercq et al Liver Int 2024). Des travaux en cours montrent également des conséquences similaires dans des explants pulmonaires de patients mucoviscidose. Au travers d'un nouveau modèle génétique murin nous souhaitons maintenant étudier de façon plus fine l'implication du compartiment vasculaire et expliquer l'apparition des comorbidités vasculaires chez les patients.

Les appels d'offres du CGO…

PRIX Jeunes Chercheuses Jeunes Chercheurs Cancéropôle grand ouest

18 mois
20 000€
10 ans après la thèse maximum

Deadline: ***2 avril 2025 midi***

https://www.canceropole-grandouest.com/appel-projets/appel-a-projets-emergence-interreseaux-du-cgo-2024-copy-2-copy/

Appel d'offres Emergence Cancéropôle grand ouest

Multidisciplinaire ou inter réseaux
18 mois
30 000€ - 2 équipes
Lever un verrou pour aller vers d'autres AO

Deadline: ***2 avril 2025 midi***

https://www.canceropole-grandouest.com/appel-projets/appel-a-projets-emergence-interreseaux-du-cgo-2024-copy-2/

Appel d'offres Mobilité Cancéropôle grand ouest

Mobilité Jeunes chercheurs
Apporter une nouvelle méthode ou technologie dans le GO
2000€

Deadline: ***2 avril 2025 midi***

https://www.canceropole-grandouest.com/appel-projets/appel-doffres-mobilite-cgo-2025/

Appel d'offres Structurant Cancéropôle grand ouest

3 régions (1 Eq min/région)
24 mois
Somme dépend du format AOS
Objectif d'un effet levier vers des AO nationaux, Europe

A venir prochainement

Région BRETAGNE — Région PAYS DE LA LOIRE — Région Centre-Val de Loire

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 Hérault olivier.herault@univ-tours.fr
Morgan Aubry morgan.aubry@univ-tours.fr
Pierre François Cartron pierre-francois.cartron@inserm.fr
Gwénola Cartron gwenola.Cartron@ico.unicancer.fr