



Retour sur la 6^{ème} Journée scientifique du réseau « Cancers des Tissus Hormono-dépendants »

Le réseau "Cancers des Tissus Hormono-dépendants" du Cancéropôle Grand Ouest a réuni 47 personnes, le 24 novembre 2025, à l'IRS-UN à Nantes, lors de sa 6^{ème} journée scientifique annuelle.

- Un des objectifs de cette journée était de **favoriser les échanges et les discussions entre chercheurs et cliniciens sur les enjeux actuels de la recherche translationnelle en cancérologie.**

Pour commencer, **Monique Mathé-Allainmat** a présenté l'expertise de son équipe **SYMBIOSE** au sein du laboratoire **CEISAM, CNRS-Nantes Université**, qui vient de rejoindre le Réseau CasTHor. Impliquée depuis de nombreuses années dans le Réseau 3MC du CGO, l'équipe SYMBIOSE s'intéresse à la synthèse ou à la modification chimique de molécules à visée thérapeutique, naturelles ou non, notamment dans le domaine du cancer. Cette équipe propose de synthétiser de nouveaux outils pharmacologiques voire de potentiels principes actifs qui pourront être de structures variées : macrocycles, molécules hétérocycliques fonctionnalisées, molécules amphiphiles, nucléosides, sucres, complexes de métaux. Elle a notamment créé la plateforme **CHEM-Symbiose**, qui est ouverte à toutes équipes académiques. [Pour plus d'information](#)

- Ensuite cette journée a été l'occasion de présenter des **projets de recherche développés au sein du réseau et financés via les appels à projets Emergence inter-réseaux 2023 et 2024** du CGO. **Christophe Vandier** (Réseaux CasTHor et 3MC, N2Cox, INSERM, Université de Tours) et **Pierre-François Cartron** (Réseau NET, Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI²NA, Nantes) étudient le rôle du canal SK2 et de KCNN2 dans le cancer de la prostate ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)). **David Crottès** (Réseau CasTHor, N2Cox, INSERM, Université de Tours) et **Thomas Derrien** (Réseau NET, IGDR, CNRS, Rennes) s'intéressent au développement de l'imagerie calcique en cellule unique pour étudier les interactions entre les cellules cancéreuses de la prostate et leur micro-environnement ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

- Une session « **innovations technologiques** » a porté sur l'analyse spatiale, avec l'utilisation de la cytométrie de masse par imagerie. **Eloise Grasset** (Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI²NA, Nantes), a réalisé une analyse spatiale approfondie qui révèle que les cellules cancéreuses initiateurs de métastases colocalisent de manière constante avec des populations cellulaires distinctes du microenvironnement tumoral du sein, suggérant que ces interactions intercellulaires jouent un rôle clé dans la promotion du processus métastatique. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)). Les organoïdes et modèles 3D ont été mis en lumière, avec l'intervention de **Bénédicte Martin** (Biogenouest, Rennes), portant sur OuestOïD, le premier réseau d'expertises liées aux organoïdes et modèles 3D dans le Grand Ouest. Initié en 2023 par un projet fédérateur Biogenouest financé par les régions Bretagne et Pays de la Loire, OuestOïD regroupe des chercheurs et des plateformes technologiques qui développent ou utilisent des modèles de culture cellulaire en 3D. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#))

- Une session « **clinique/translationnelle** » a permis d'aborder des aspects de recherche clinique concernant de nouvelles prises en charge thérapeutique dans les cancers de la prostate au travers de 3 présentations. **Palma Rocchi**, ("RNAoTher", Faculté de Médecine, CERIMED & CiNaM, CNRS, Université de Marseille), qui dirige le laboratoire RNAoTher, s'intéresse au développement d'oligonucléotides antisens dans le contexte du cancer de la prostate résistant à la castration. Les études présentées ouvrent la voie des traitements personnalisés, combinant thérapies à base d'oligonucléotides antisens, nanomédecine et traitements conventionnels (castration) pour obtenir un effet synergique et une amélioration de l'efficacité thérapeutique. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)). **Clément Bailly** (Service de Médecine Nucléaire, CHU & CRCI²NA, Nantes) a exposé l'évolution de la médecine nucléaire qui s'impose désormais comme un acteur majeur de l'oncologie thérapeutique, via ses implications théranostiques notamment en oncologie prostatique avec la radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)). **Stéphane Supiot** (Département de Radiothérapie, ICO, Saint-

Herblain), a rapporté comment intégrer les innovations thérapeutiques dans le cancer de la prostate métastatique, ce qui implique de repenser la radiothérapie comme pilier dynamique et adaptable de la stratégie globale. L'avenir repose sur des combinaisons raisonnées, des indications ciblées et une collaboration étroite entre oncologues médicaux, radiothérapeutes et radiologues pour offrir une prise en charge réellement personnalisée. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

Des aspects cliniques du second cancer d'intérêt du réseau CasTHor, le cancer du Sein, ont été développés par **Anne Patsouris** (*Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers*). Elle a exposé les nouvelles opportunités thérapeutiques pour les cancers du sein de mauvais pronostic incluant les thérapies ciblées CDKi, PARPi, les ADC, l'immunothérapie, et leurs combinaisons potentiellement pertinentes. Elle a aussi illustré les arbres d'aide à la décision du choix thérapeutique, basés quand cela est possible sur la présence de biomarqueurs moléculaires.

Pour mettre à l'honneur et soutenir les **jeunes chercheurs.ses et clinicien.nes**, un appel à communications orales avait été lancé vers les équipes du réseau CasTHor, qui a permis la présentation de leurs travaux à 5 Jeunes chercheuses :

Chloé Dufeu-Chaillou (*Université d'Angers, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain*) étudie les effets de la radiothérapie à ultra-haut débit de dose, dite "FLASH", qui permettrait de mieux préserver les tissus sains tout en conservant théoriquement l'efficacité antitumorale, comparés à ceux de la radiothérapie conventionnelle sur le microenvironnement tumoral prostatique. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

Nina Bourgeais (*Nantes Université, Inserm, CNRS, Université d'Angers, CRCI²NA, Nantes*) s'intéresse aux effets de la radiothérapie interne vectorisée alpha, utilisant un anticorps marqué à l'astate 211, sur le microenvironnement immunitaire tumoral dans des modèles murins de cancer du sein triple négatif. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

Laurine Berland (*Nantes Université, Inserm, CNRS, Université d'Angers, CRCI²NA, Nantes*) étudie le mécanisme de colonisation métastatique dans le cancer du sein triple négatif. Ces résultats démontrent que les voies TGF β et EGFR contrôlent la déclustérisation des cellules du cancer du sein triple négatif et que les programmes épithélio-mésenchymateux, incluant l'expression de la Vimentine, sont maintenus durant la colonisation pulmonaire. Cette étude met en lumière des mécanismes clés de la dissémination métastatique du cancer du sein triple négatif et ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant ces processus. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

Amandine Billaud (*Unité de Génomique Fonctionnelle, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers*) a décrit la mise en place d'un test fonctionnel permettant une caractérisation rapide des variants de signification inconnue de gènes suppresseurs de tumeur, détectés notamment chez les patients pris en charge à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. A terme, il contribuera à améliorer l'interprétation des variants de signification inconnue et à orienter la prise de décision thérapeutique en oncologie de précision. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).

Audrey Roussel (*Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301, CNRS – Université d'Orléans, Orléans*) s'attache à améliorer la compréhension des voies de signalisation par lesquelles les LIMKs régulent la dynamique des microtubules, et à identifier de nouveaux partenaires des LIMKs dans ces voies, afin de comprendre comment ils se régulent mutuellement. ([Cliquez ici pour accéder au résumé](#)).



Félicitations !

Un prix de 250 €, pour la **meilleure communication orale** a été décerné à **Laurine Berland**. Ce prix lui permettra de couvrir ses frais de participation à un congrès ou pour tout autre mobilité en lien avec ses travaux de recherche au cours de l'année 2026.

Retour du questionnaire de satisfaction

89 % des répondants.es disent que les sujets abordés correspondent à leurs attentes

59 % des répondants.es se disent très satisfaits.es de leur participation à la journée et **35** % satisfaits.es.

Projet « *KCNN2*, une cible théranostique ? »

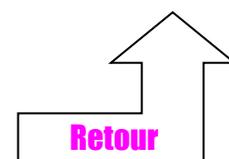
financé à l'appel d'offres Emergence inter-réseaux 2023 du CGO

Pierre François Cartron, CRCI²NA, Nantes.

Christophe Vandier, Aurélie Chantome, Jennifer Gaudemard & Justine Poupeau, N2COx, Tours.

Il est généralement admis que les canaux potassiques favorisent la tumorigénicité, l'agressivité tumorale, la résistance à la chimiothérapie, et que leur expression est associée à une faible survie. Parmi les canaux potassiques, la famille des canaux potassiques de petite conductance et activés par le calcium (SKCa) constitue une cible de choix pour le développement de thérapies anticancéreuses (Dupuy et al. *Biochem Pharmacol.* 2023 Oct;216:115774). Les SKCa sont composés de canaux SK1, SK2 et SK3, tous activés par une augmentation de la concentration de calcium cytosolique. Nos recherches ont montré que les canaux SK3 en contrôlant le potentiel de membrane augmentaient les entrées de calcium ce qui favorise, la migration, l'invasion cellulaire et le développement métastatique (les cancers du sein, de la prostate et du colon, Potier-Cartreau et al. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2022;183:157-176). Le canal SK1 est le SKCa le moins étudié et récemment nous avons montré son rôle promoteur de la prolifération cellulaire dans le sarcome d'Ewing (Dupuy et al., *Oncogene.* 2025 Jan;44(2):79-91.). Bien que peu d'investigation soit également centrée sur le canal SK2 ou bien son gène ou les transcrits *KCNN2*, la littérature confère au canal SK2 un rôle pro-tumoral dans les mélanomes, dans le cancer du sein, ou encore le cancer du pancréas (Tajima et al., *J Physiol*, 2006 Mar 1;571(Pt 2):349-59, Bassett et al., *FASEB J.* 2022 Jan;36(1):e22108, Rapetti-Mauss et al., *Gut*, 2023 Apr;72(4):722-735) et à *KCNN2/circKCNN2* un rôle anti-tumoral chez des patients atteints d'hépatocarcinome (Lui et al., *Clin. Transla. Med*, 2022 ; 12 :e662).

Dans ce projet nous avons étudié le rôle du canal SK2 et de *KCNN2* dans le cancer de la prostate (CaP) et le glioblastome multiforme (GBM). Nos résultats montrent que l'expression de la protéine SK2 est associée à une meilleure survie de patients atteints de CaP. D'ailleurs, nos résultats montrent également une très forte corrélation et inverse entre la protéine SK2 et la prolifération cellulaire ($p=0,0002$). Dans des lignées de CaP exprimant les récepteurs aux androgènes la quantité de transcrits *KCNN2/circKCNN2* est supérieure par rapport à celles n'exprimant pas les récepteurs aux androgènes. Nos résultats montrent également que les récepteurs aux androgènes favorisent l'expression des transcrits *KCNN2/circKCNN2* tout comme l'hypoxie. Des études de patch clamp ne permettent cependant pas d'identifier un canal SK2 fonctionnel à la membrane plasmique et l'utilisation d'outils pharmacologiques ciblant le canal SK2 (activateurs, bloqueurs) ou de siARN ciblant les transcrits *KCNN2/circKCNN2* montrent qu'ils ne seraient pas impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Concernant le GBM l'expression de *KCNN2/circKCNN2* est également associée à une meilleure survie de patients. De plus, nos données montrent une corrélation positive entre l'évolution du niveau d'expression de *circKCNN2* et la survie sans progression. Nos résultats in vitro montrent que *KCNN2/circKCNN2* a été retrouvé fortement exprimé uniquement dans la lignée U87 (contrairement aux U251, A472 et 8MGBA). Des études de patch clamp montrent un canal SK2 fonctionnel sur les U87 mais son blocage par l'apamine n'a pas d'effet ni sur la viabilité cellulaire ni sur la migration cellulaire (insert/cicatrice/sphéroïdes). Ces résultats nous questionnent sur le rôle et l'expression de 3 variants *KCNN2* qui ont été décrits dans la littérature et d'un *circKCNN2*. Les résultats de l'analyse du séquençage des différents variants *KCNN2/circKCNN2* sont en cours de réalisation par le groupe de Pierre François Cartron, CRCI²NA, Nantes).



Projet « Imagerie calcique et séquençage à longue lecture en cellule unique pour l'étude de l'interaction des cellules cancéreuses prostatiques et leur micro-environnement »

financé à l'appel d'offres Emergence inter-réseaux 2024 du CGO

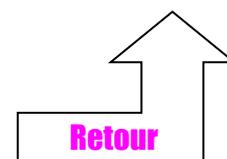
Equipe 1 (Inserm UMR1069 N2COx, Tours): **David Crottès**, Karine Mahéo, Maxime Guéguinou, Gaëlle Fromont.
Equipe 2 (CNRS UMR 6290 IGDR, Rennes): Thomas Derrien, Edouard Cadieu

Le calcium (Ca^{2+}) est un second messager essentiel qui contrôle de nombreuses fonctions cellulaires. Les caractéristiques des fluctuations de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} forment des signatures et sont représentatives du phénotype cellulaire. Des flux anormaux de Ca^{2+} ont été associés à des fonctions oncogéniques telles que la migration, la prolifération et la résistance à la chimiothérapie.

Récemment, nous avons mis au point une méthode qui combine l'imagerie calcique et l'apprentissage automatique pour étudier l'hétérogénéité des signatures calciques dans les lignées cellulaires cancéreuses. Nous avons découvert que la résistance acquise au docétaxel est associée à un remodelage significatif des signatures calciques oncogéniques. Par conséquent, la sensibilité au docétaxel d'une cellule cancéreuse peut être prédite en mesurant son profil de réponse calcique.

En parallèle, nous avons étudié la signature calcique d'une lignée cellulaire de fibroblastes prostatiques cultivée en présence de différentes lignées cellulaires cancéreuses. Nous avons pu observer que la présence de cellules cancéreuses modifie les signatures calciques des fibroblastes, ce qui suggère un remodelage fonctionnel du compartiment stromal par les cellules cancéreuses.

Le projet IMACALSEQCAP vise à poursuivre le développement de l'imagerie calcique en cellule unique pour étudier les interactions entre les cellules cancéreuses de la prostate et leur micro-environnement. Nous nous concentrerons en particulier sur la validation de la capacité de cette technologie à distinguer simultanément plusieurs types de cellules. Parallèlement à l'imagerie calcique, le séquençage d'ARN à lecture longue sur cellule unique nous permettra de définir le transcriptome et, en particulier, le profil d'expression des canaux ioniques, qui peut être corrélé aux signatures calciques de chaque type de cellule. Nous serons alors en mesure de modéliser les signatures calciques et d'identifier les acteurs moléculaires essentiels à leur formation. Cela nous permettra de mieux comprendre le remodelage fonctionnel et transcriptomique qui se produit dans le microenvironnement tumoral.



« Cartographie du microenvironnement tumoral du sein : une analyse spatiale met en lumière les interactions entre sous-types de macrophages et cellules cancéreuses initiatrices de métastases »

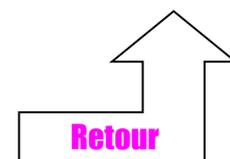
Eloise Grasset, Nantes Université, INSERM, CNRS, CRCI²NA, Nantes.

Les métastases sont responsables de la majorité des décès liés au cancer. Nous avons précédemment identifié des sous-populations spécifiques de cellules cancéreuses impliquées dans les événements métastatiques : des cellules exprimant simultanément la cytokératine-14 (CK14) et la cadhérine-E dans les tumeurs lumineuses, et des cellules positives pour la cadhérine-E et la vimentine dans les tumeurs triple négatives. Étant donné que les cellules cancéreuses évoluent au sein d'un écosystème complexe composé de cellules immunitaires et stromales, nous avons cherché à décrypter les interactions spatiales de ces populations cellulaires agressives au sein du microenvironnement tumoral (TME).

Pour cela, nous avons utilisé la cytométrie de masse par imagerie afin de détecter 36 protéines sur des microarrays tumoraux contenant des lésions primaires et métastatiques appariées provenant de cancers du sein luminal ou triple négatif (TNBC), générant ainsi un ensemble de données de 1 477 337 cellules annotées.

En nous concentrant sur les populations initiatrices de métastases, nous avons observé leur proximité avec certains sous-types spécifiques de fibroblastes et de macrophages — une association conservée entre les tumeurs primaires et métastatiques. Notamment, une forte expression de CK14 dans les cancers lumineux et une forte expression de la vimentine dans les TNBC étaient corrélées à une proximité accrue avec des sous-populations particulières de macrophages.

Notre analyse spatiale approfondie révèle que les cellules cancéreuses initiatrices de métastases colocalisent de manière constante avec des populations cellulaires distinctes du TME, suggérant que ces interactions intercellulaires jouent un rôle clé dans la promotion du processus métastatique.



« OuestOïD, le réseau des expertises liées aux organoïdes et modèles 3D dans le Grand Ouest »

Martin Bénédicte¹, Yannick Arlot², Maud Contrant³, Gaëlle Friocourt⁴, Anne Gaignerie⁵, Laurent Griscom⁶, Sophie Lelièvre⁷, Grégory Menchon⁸, Devina Ung⁹.

¹Biogenouest, Nantes Université, ²Institut de Génétique et Développement, Rennes, ³ANSES, Ploufragan,

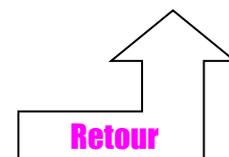
⁴ LATIM, Brest, ⁵MicroPICell/ION, Nantes, ⁶ BIM3D, Rennes, ⁷Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, ⁸Université de Rouen, ⁹iBrain, Tours.

OuestOïD est le premier réseau scientifique dédié aux organoïdes et modèles cellulaires 3D dans le Grand Ouest. Initié en 2023 par un projet fédérateur Biogenouest financé par les régions Bretagne et Pays de la Loire, OuestOïD regroupe des chercheur.es et des plateformes technologiques qui développent ou utilisent des modèles de culture cellulaire en 3D.

Les modèles cellulaires utilisés en biologie ont considérablement évolué ces dernières décennies : la difficulté d'utilisation des modèles animaux et les limites des modèles 2D ont initié l'utilisation des modèles 3D, permettant de reconstituer et conserver un environnement favorable et plus proche des conditions physiologiques des tissus dont les cellules sont issues. Parmi les modèles 3D, les organoïdes synthétisent partiellement la complexité du tissu d'origine, en mimant son architecture et certaines de ses fonctions spécifiques. Selon la question scientifique posée, l'utilisation d'autres modèles 3D, tels que les sphéroïdes, les tissus et organes sur puce, etc., peut aussi être pertinente. Le développement de tous ces modèles 3D partage un certain nombre de techniques, mais également des problématiques et challenges technologiques communs, que ce soit pour la production ou la caractérisation.

Fédérer les compétences autour de tous ces modèles permet donc de favoriser des pratiques homogènes, robustes, responsables et répondant à des exigences de qualité. C'est le rôle du réseau OuestOïD à travers différentes actions telles que la mise en relation des différents acteurs scientifiques, la diffusion de connaissances et d'expertises par des rencontres et séminaires, ou encore la promotion de formations et de collaborations entre les acteurs du réseau.

La présentation donnera un aperçu du réseau OuestOïD et de ses acteurs, ainsi que des différents outils développés pour le réseau et mis à disposition de toute la communauté scientifique.



« Le micro-environnement tumoral prostatique en réponse à la radiothérapie flash »

Chloé Dufeu-Chaillou^{1,2}, Sophie Chiavassa^{3,4}, Charbel Koumeir³, Gaeëlle Saade⁵, Manon Evin³, Grégory Delpon^{3,4}, Stéphane Supiot^{4,5}, Vincent Potiron^{4,5}

¹ Université Paris-Saclay, 6^{ème} année de Pharmacie filière Industrie-Recherche, Orsay, France

² Université d'Angers, M2 Biologie-Santé, Parcours Interaction Cellulaire et Application Thérapeutique, Angers, France

³ IMT Atlantique, Subatech, Nantes, France

⁴ Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France

⁵ Nantes Université, CNRS, US2B, UMR 6286, Nantes, France

Le cancer prostatique demeure une cause majeure de mortalité et la radiothérapie est l'un des piliers de son traitement. Toutefois, les effets secondaires limitent les doses administrables. Dans ce cadre, la radiothérapie à ultra-haut débit de dose (RT-UHDD), dite "FLASH", permettrait de mieux préserver les tissus sains tout en conservant théoriquement l'efficacité antitumorale [1]. Or, les effets anti-tumoraux restent pourtant trop peu documentés.

Notre étude visait à comparer les effets de la RT-UHDD et de la radiothérapie conventionnelle (RT-CONV) sur le microenvironnement tumoral prostatique [2]. En particulier, le remodelage vasculaire, le recrutement péricytaire, la fibrose et leur lien potentiel avec la réponse immunitaire ont été recherchés dans un modèle murin d'adénocarcinome prostatique (PC3).

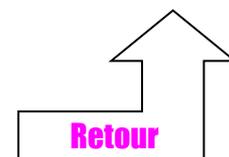
Nos résultats montrent que la RT-CONV et la RT-UHDD provoquent un recrutement accru de péricytes. Cependant, la RT-CONV semble favoriser le type 1 (α -SMA+, PD-L1+) tandis que la RT-UHDD induit préférentiellement des péricytes de type 2 (desmine+). De plus, l'expression tumorale globale de PD-L1 était plus faible après RT-UHDD qu'après RT-CONV. Enfin, la RT-CONV induit une fibrose également plus marquée.

Ces résultats suggèrent que la RT-UHDD modifie le microenvironnement tumoral de manière plus favorable à une réponse immunitaire antitumorale. Cela ouvre la voie à des stratégies combinées, notamment avec des thérapies immunomodulatrices. Des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer ces observations et valider leur pertinence clinique.

REFERENCES

[1] Favaudon *et al.*, Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Trans Med* 2014.

[2] Potiron *et al.*, Improved functionality of the vasculature during conventionally fractionated radiation therapy of prostate cancer. *PLoS One* 2013.



« Étude des effets de la RIV alpha sur le microenvironnement immunitaire tumoral dans des modèles murins de TNBC »

Nina Bourgeois¹, Charlotte Jacquet¹, Camille Lecuroux¹, Romain Oger¹, Séverinne Marionneau-Lambot¹, Sebastien Gouard¹, François Guérard¹, Romain Eychenne², Amandine Gonnot¹, Michel Chérel¹ et Mathilde Allard¹

¹ *Nantes Université, Inserm, CNRS, Université d'Angers, CRCI2NA, Nantes, France*

² *GIP ARRONAX, Saint-Herblain, France*

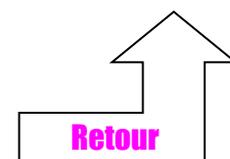
Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est la forme de cancer du sein la plus agressive et la plus difficile à soigner avec un taux de mortalité de 40% cinq ans après le diagnostic.

La Radiothérapie Interne Vectorisée alpha (RIVa) consiste en l'injection d'un radiopharmaceutique composé d'un vecteur spécifique des cellules tumorales conjugué à un atome radioactif qui va émettre de particules alpha entraînant la destruction des cellules tumorales et pouvant ainsi représenter une option thérapeutique pour le TNBC. Son efficacité s'explique par sa haute cytotoxicité notamment via l'induction de cassures doubles brins de l'ADN mais également par sa capacité à remodeler le microenvironnement immunitaire tumoral (TIME). Ainsi, cette étude vise à étudier l'effet de la RIV alpha sur le TIME dans le TNBC.

Pour cela, des souris BALB/c ont été injectées orthotopiquement avec des cellules 4T1 et EMT6 puis traitées avec un anticorps anti-CD138 conjugué à l'astate, un émetteur alpha (At-anti-CD138) ou un avec un anticorps anti-CD138 non conjugué. Les tumeurs ont ensuite été prélevées 7 et 10 jours post-traitement et leur microenvironnement immunitaire a été analysé par immunohistochimie et cytométrie en flux spectrale.

Ces analyses ont montré une composition différente de l'infiltrat immunitaire entre les deux modèles avec une plus forte proportion de cellules myéloïdes dans les tumeurs EMT6 que dans les 4T1. Elles ont également montré des effets similaires de la RIV dans les deux modèles avec une réduction de l'infiltrat macrophagique, une expression accrue des immune checkpoint receptors par les lymphocytes T et de PD-L1 par les cellules dendritiques dans les tumeurs traitées avec l'At-anti-CD138 comparé à celles traitées avec l'anticorps non couplé. Des effets spécifiques à un modèle ont aussi été observés, comme une expression plus élevée de PD-L1 par les macrophages dans les tumeurs 4T1 traitées avec l'At-anti-CD138.

Ces résultats montrent que la RIVa pourrait induire un remodelage du TIME dont la caractérisation pourrait permettre l'identification de cibles pour une combinaison avec des immunothérapies.



« La colonisation métastatique du cancer du sein triple négatif est régulée par les voies de signalisation EGF et TGFβ via les programmes EMT »

Laurine Berland¹, Quentin Batard¹, Louis Sanglier¹, Jennifer Derrien^{1,2}, Aurore Dupuy¹, Vincent Guen¹, Philippe Juin¹, Eloise Grasset¹

1.Nantes Université, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Université d'Angers, CRCI2NA, Équipe Labellisée LIGUE Contre le Cancer, Nantes, 44000, France.

2.ICO René Gauducheau, Saint Herblain, France.

Introduction

Le cancer du sein triple négatif (TNBC) est un sous-type agressif caractérisé par un fort potentiel métastatique et dépourvu de cibles thérapeutiques spécifiques. Nous avons récemment mis en évidence un nouveau mécanisme de colonisation métastatique, appelé déclustérisation, dans lequel des clusters de cellules cancéreuses se dissocient en cellules individuelles hyperprolifératrices capables de coloniser les organes distants, de manière dépendante de la vimentine (Vim). Cette étude vise à élucider les mécanismes moléculaires régulant ce processus.

Matériels et méthodes

À partir du modèle murin génétiquement modifié C3(1)-Tag de TNBC, nous avons réalisé un knockdown de Vim suivi d'analyses multi-omiques pour identifier les voies de signalisation impliquées. Ces résultats ont été validés fonctionnellement grâce à un nouvel essai in vitro de déclustérisation, complété par l'utilisation de modulateurs

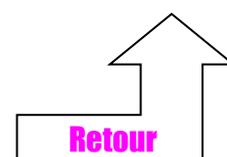
pharmacologiques des voies candidates et par l'évaluation d'échantillons dérivés de patientes. Parallèlement, un séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNA-seq) a été effectué sur des cellules cancéreuses au cours de la colonisation métastatiques de poumons de souris NSG.

Résultats

Les analyses multi-omiques ont mis en évidence l'implication des voies de signalisation TGFβ et EGFR dans ce processus. Leur activation stimule la déclustérisation des cellules tumorales, tandis que leur inhibition l'empêche. Cependant, les réponses observées varient selon les lignées tumorales issues de tumeurs C3(1)-Tag, reflétant l'hétérogénéité intertumorale du TNBC. De façon cohérente, les organoïdes dérivés de patientes atteintes de TNBC présentent une capacité de déclustérisation nettement supérieure à celle observée dans les sous-types luminaux. Enfin, les analyses de scRNA-seq ont permis d'identifier différents profils transcriptionnels, dont un sous-ensemble enrichi en cellules disséminées caractérisées par une forte expression de Vim et l'activation de programmes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).

Conclusion

Ces résultats démontrent que les voies TGFβ et EGFR contrôlent la déclustérisation des cellules TNBC et que les programmes EMT, incluant l'expression de Vim, sont maintenus durant la colonisation pulmonaire. Cette étude met en lumière des mécanismes clés de la dissémination métastatique du TNBC et ouvre des perspectives thérapeutiques ciblant ces processus.



« Variants de signification inconnue de *BRCA1/2*, les tests fonctionnels au service de la prise en charge thérapeutique »

Billaud A.^{1,2}, Renoult A.¹, Dauvé J.^{1,2}, Menand E.^{1,2}, Morel A.², Delneste Y.², Chevalier L-M.^{1,2}, Tournier I.^{1,2}

¹ Unité de Génomique Fonctionnelle, Institut de Cancérologie de l'Ouest Nantes-Angers, Angers, France.

² Univ Angers, Nantes Université, Inserm, CNRS, CRCI2NA, SFR ICAT, Angers, France.

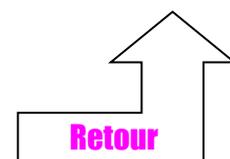
La caractérisation fonctionnelle des variants tumoraux est fondamentale pour assurer une prise en charge adaptée des patients constituant la médecine de précision. Les inhibiteurs de PARP, premières thérapies ciblées basées sur la létalité synthétique, ont démontré leur efficacité chez les porteurs de variants pathogéniques constitutionnels ou somatiques de *BRCA1/2*, atteints de cancers du sein ou gynécologiques[1]. Par ailleurs, les variants pathogéniques constitutionnels de ces gènes prédisposent au développement de ces cancers[2,3]. Malgré l'accumulation de données cliniques et fonctionnelles, près de la moitié des variants faux-sens détectés demeurent de signification inconnue (VSI), soulignant la nécessité d'essais fonctionnels fiables pour guider prévention, diagnostic et prise de décisions thérapeutiques.

Pour cela, un test fonctionnel basé sur l'utilisation de la technologie CRISPR-Cas9 a été mis en place[4]. Il tire parti de l'essentialité des gènes testés dans un modèle cellulaire haploïde. Ainsi, l'insertion d'un variant de *BRCA1/2* entraînant une perte de fonction induit la mort des cellules éditées. Le suivi dynamique de la proportion de cellules éditées, par comparaison à un variant bénin, permet ainsi d'évaluer l'impact fonctionnel des variants[5]. Cet essai a été validé à partir de variants de *BRCA1/2* classés comme bénins ou pathogènes, préalable nécessaire à l'étude des VSI. Dans un second temps, nous étendons cette approche méthodologique à d'autres gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la voie de recombinaison homologue, en commençant par *PALB2*. Enfin, l'ensemble des résultats sera comparé aux bases de données cliniques et aux prédictions des outils *in silico*.

Ce test fonctionnel permettra une caractérisation rapide des VSI de ces gènes suppresseurs de tumeur, détectés notamment chez les patients pris en charge à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. A terme, il contribuera à améliorer l'interprétation des VSI et à orienter la prise de décision thérapeutique en oncologie de précision.

REFERENCES

- [1] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *N Engl J Med* 2009;5–14.
- [2] Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384:428–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>.
- [3] Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:440–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.
- [4] Billaud A, Chevalier L-M, Augereau P, Frenel J-S, Passot C, Campone M, et al. Functional pre-therapeutic evaluation by genome editing of variants of uncertain significance of essential tumor suppressor genes. *Genome Med* 2021;13:174. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00976-x>.
- [5] Niu Y, Ferreira Azevedo CA, Li X, Kamali E, Haagen Nielsen O, Storgaard Sørensen C, et al. Multiparametric and accurate functional analysis of genetic sequence variants using CRISPR-Select. *Nat Genet* 2022;54:1983–93. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01224-7>.



« Vers une nouvelle thérapie anti-cancer ciblant les microtubules »

Audrey Roussel¹, Amandine Serrano², Fabienne Godin², Cristine Gonçalves², Christine Mosrin², Thierry Normand¹, Hélène Bénédicti², et Béatrice Vallée²

¹ Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301, CNRS – Université d'Orléans – France

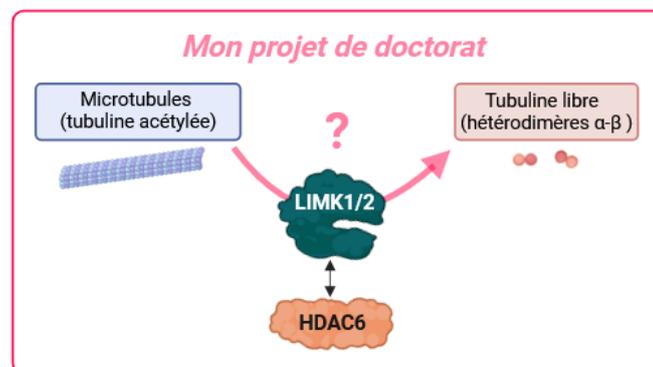
² Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 – Centre National de la Recherche Scientifique – France

Les microtubules sont les cibles principales des chimiothérapies classiques à base de taxanes ou d'alcaloïdes, en raison de leur rôle dans la division cellulaire. Malgré leur efficacité, ces thérapies provoquent de nombreux effets secondaires et des résistances sont souvent observées [1]. Il est donc impératif d'explorer de nouvelles perspectives thérapeutiques. Les LIMKs (LIMK1 et LIMK2) sont dérégulées dans de nombreux cancers et apparaissent comme de nouvelles cibles thérapeutiques. Les LIMKs sont des sérine/thréonine et tyrosine kinases. Elles jouent un rôle crucial dans la dynamique du cytosquelette en régulant indépendamment le remaniement des filaments d'actine et des microtubules [2]. Les LIMKs favorisent la forme libre de la tubuline [3], mais les mécanismes moléculaires à l'origine de ce processus sont encore inconnus.

L'objectif de ma thèse est d'améliorer la compréhension des voies de signalisation par lesquelles les LIMKs régulent la dynamique des microtubules, d'identifier de nouveaux partenaires des LIMKs dans ces voies et de comprendre comment ils se régulent mutuellement.

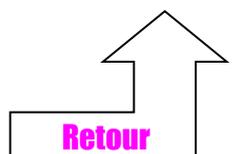
Une approche par spectrométrie de masse de l'interactome de LIMK2 nous a permis d'identifier des candidats susceptibles de relier LIMK2 à la dynamique des microtubules, en particulier HDAC6, une protéine connue pour déacétyler la tubuline [4]. Nous avons confirmé l'interaction de LIMK2 avec HDAC6 par co-immunoprécipitation dans des cellules HEK293T transfectées. Nous avons démontré l'interaction entre LIMK2 endogène et HDAC6 endogène par immunoprécipitation dans des cellules HEK293T et HepG2. Nous avons également caractérisé l'interaction entre LIMK2 et HDAC6. Actuellement, nous voulons comprendre le rôle physiologique de cette interaction. En particulier, nous voulons évaluer si HDAC6 est un substrat de LIMK2 et si l'activité de l'une de ces protéines est régulée par l'autre protéine. Nous voulons aussi déterminer l'impact de cette interaction sur la dynamique des microtubules. La compréhension des mécanismes moléculaires qui relient LIMK2 à la dynamique des microtubules pourra ouvrir la voie au développement de nouvelles thérapies anticancéreuses ciblées, plus sélectives et probablement avec des effets secondaires limités.

RÔLE DES LIMKs DANS LA DYNAMIQUE DES MICROTUBULES



REFERENCES

- [1] McGrogan, B. T., Gilmartin, B., Carney, D. N. & McCann, A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* **1785**, 96–132 (2008).
- [2] Villalonga, E. *et al.* LIM Kinases, LIMK1 and LIMK2, Are Crucial Node Actors of the Cell Fate: Molecular to Pathological Features. *Cells* **12**, 805 (2023).
- [3] Gorovoy, M. *et al.* LIM kinase 1 coordinates microtubule stability and actin polymerization in human endothelial cells. *J Biol Chem* **280**, 26533–26542 (2005).
- [4] Zhang, Y. *et al.* HDAC-6 interacts with and deacetylates tubulin and microtubules in vivo. *EMBO J* **22**, 1168-1179 (2003).



« Ciblage de l'ARNm, Nanomédecine et Théranostique : Etude des voies de signalisation et médecine personnalisée »

Palma Rocchi, Unité Inserm ERLU1326 "RNAoTher", Faculté de Médecine, CERIMED & CiNaM, CNRS, Université de Marseille.

Les thérapies à base d'ARN, notamment les oligonucléotides antisens (ASO), révolutionneront la prise en charge de nombreuses maladies dont le cancer en présentant plusieurs avantages par rapport aux petites molécules/anticorps ; notamment une plus grande flexibilité de conception, des protocoles de synthèse optimisés et un contrôle qualité rigoureux. Leur grande spécificité leur permet d'être administrés moins fréquemment que les médicaments à base de petites molécules, qui nécessitent souvent une prise quotidienne. L'autorisation de mise sur le marché rapide (moins d'un an) du Milasen illustre le potentiel des ASO pour la médecine de précision. Les ASO peuvent être utilisés dans le cadre d'une médecine personnalisée (Milasen) ou pour traiter des populations de patients plus importantes (Inclisiran).

Les travaux du laboratoire « RNAoTher », dirigé par le Dr Palma Rocchi, portent sur le développement d'ASO dans le contexte du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC). Une stratégie pour améliorer les traitements des cancers de la prostate (CP) avancés consiste à cibler les gènes activés par la castration, afin de retarder ou de prévenir l'apparition du phénotype de résistance. Le laboratoire de P. Rocchi a découvert que la protéine de choc thermique 27 (Hsp27) joue un rôle clé dans la progression des CRPC en protégeant ses protéines partenaires de leur dégradation par la voie ubiquitine-protéasome, ce qui induit une résistance des cellules tumorales à l'apoptose normalement provoquée par la castration. P. Rocchi a développé et breveté un oligonucléotide antisens (ASO) de deuxième génération ciblant l'ARNm d'Hsp27 (PCT10605498, 2005), licencié par la firme canadienne Oncogenex sous le nom d'OGX-427 (Apatorsen). OGX-427 a fait l'objet d'essais cliniques de phase II pour les cancers de la prostate, de la vessie, du poumon et du pancréas.

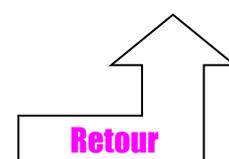
Le laboratoire a ensuite analysé les protéines clientes d'Hsp27 afin d'identifier ses principales fonctions biologiques. En utilisant la technique de double hybride, nous avons mis en évidence 17 nouvelles fonctions d'Hsp27, notamment son rôle dans le maintien des télomères, l'épissage de l'ARN et la réparation de l'ADN par jonction d'extrémités non homologues (NHEJ). Le laboratoire étudie actuellement l'interactome spécifique d'Hsp27 à chaque étape de la progression du CRPC grâce à la technologie GFP-TRAP. Le laboratoire a identifié plusieurs nouvelles cibles thérapeutiques impliquées dans les effets cytoprotecteurs d'Hsp27 parmi lesquelles eIF4E, TCTP, DDX5 et Ménine.

En collaboration avec des chimistes du CiNaM (M. Camplo, O. Siri), le laboratoire a développé un composé phénazine capable de perturber l'interaction entre Hsp27 et eIF4E et a démontré sa capacité à réduire significativement la viabilité des cellules CRPC (Brevets PCT 10305284.1, 2010 et PCT16P0495, 2018). Le laboratoire a développé et breveté des ASO ciblant spécifiquement l'ARNm de ces nouvelles cibles thérapeutiques (TCTP, DDX5, Menin) (Brevets PCT10306447.3, 2010 ; PCT16305135, 2016 ; PCT19031, 2020). Le traitement des cellules par ces ASO induit une réduction significative de la croissance cellulaire dans le CRPC et restaure la sensibilité des cellules tumorales à la castration avec une faible toxicité pour les tissus sains.

Afin d'améliorer la stabilité, la biodisponibilité et la délivrance des ASO, le laboratoire a développé une troisième génération d'ASO utilisant des oligonucléotides conjugués à des lipides (LASO). Le laboratoire a démontré que les lipides permettaient l'internalisation cellulaire des ASO sans agent de transfection par macropinocytose (Brevets PCT001516, 2013 et PCT001517, 2013). De manière intéressante ces LASO amphiphiles peuvent s'auto-assembler spontanément en nanoparticules (NP), formant un cœur hydrophobe capable d'encapsuler des composés chimiques et de servir de nanovecteurs pour l'administration de chimiothérapie cytotoxique (Brevet PCT16349, 2018).

En collaboration avec le service d'urologie de l'AP-HM (Cyril Bastide, M. Baboudjian), le laboratoire des cultures d'organoïdes (PDO) dérivés de cellules tumorales de patients, mimant fidèlement la biologie du cancer et l'hétérogénéité des tumeurs. Les PDO sont un modèle de choix pour étudier la résistance aux traitements et identifier des groupes de patients présentant des anomalies moléculaires communes pour des traitements ciblés. Les PDO représentent un modèle fiable pour pouvoir faire évoluer nos nanomicelles d'ASO vers des traitements personnalisés des CRPC.

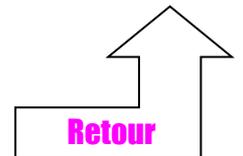
Ce projet ouvre la voie des traitements personnalisés, combinant thérapies à base d'ASO, nanomédecine et traitements conventionnels (castration) pour obtenir un effet synergique et une amélioration de l'efficacité thérapeutique.



« Perspectives de la radiothéranostique dans le cancer de la prostate »

Clément Bailly, Service de Médecine Nucléaire, CHU & CRCI²NA, **Nantes**.

La radiothérapie interne vectorisée consiste à irradier des cibles tumorales, idéalement de petite taille, disséminées dans l'organisme, au moyen de médicaments radiopharmaceutiques. Leurs propriétés biologiques conduisent à un ciblage sélectif des cellules tumorales. Cette modalité thérapeutique a été initialement dédiée aux cancers thyroïdiens, visant la destruction des cellules captant l'iode-131. L'extension rapide des indications thérapeutiques, portée par l'arrivée de nouvelles molécules comme les peptides marqués au lutétium-177 (Pluvicto[®], Lutathera[®]) et les premiers agents d'alpha-thérapie ciblée, transforme profondément l'organisation et l'activité des services de médecine nucléaire en France. La médecine nucléaire s'impose désormais comme un acteur majeur de l'oncologie thérapeutique, via ses implications théranostiques notamment en oncologie prostatique.



« Comment intégrer les innovations thérapeutiques dans la prise en charge des cancers de la prostate ? »

Stéphane Supiot, Département de Radiothérapie, ICO, **Saint-Herblain**.

L'intégration des innovations thérapeutiques dans la prise en charge des cancers de la prostate au stade métastatique représente aujourd'hui un enjeu majeur pour améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients. Longtemps dominée par l'hormonothérapie de suppression androgénique, la stratégie thérapeutique s'est considérablement enrichie avec l'arrivée de nouvelles molécules, de thérapies ciblées et d'approches combinées. Au cœur de ces évolutions, la radiothérapie retrouve une place centrale et repensée, non seulement comme traitement local, mais aussi comme outil modulable au sein d'une prise en charge multimodale.

L'une des avancées majeures concerne l'utilisation de la radiothérapie dirigée sur la tumeur primitive, même en présence de métastases. Plusieurs études ont montré qu'irradier la prostate chez des patients atteints de maladie métastatique à faible volume permet de réduire la progression tumorale et d'améliorer la survie. Cette stratégie remet en question l'idée que le traitement local est inutile une fois les métastases déclarées. Elle s'inscrit dans une vision systémique et intégrée, où la maîtrise de la tumeur initiale participe à contrôler l'ensemble de la maladie. Parallèlement, les techniques de radiothérapie ont évolué. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) et la radiothérapie stéréotaxique permettent d'augmenter les doses délivrées à la tumeur tout en épargnant les tissus sains. Ces innovations se révèlent particulièrement utiles pour traiter les métastases osseuses oligométastatiques, avec des séances courtes et une toxicité limitée. Elles ouvrent la voie à des approches plus personnalisées, où chaque site métastatique peut faire l'objet d'un traitement précis et ciblé.

L'intégration de la radiothérapie aux nouvelles hormonothérapies de seconde génération, aux inhibiteurs de PARP ou aux thérapies par radiologands, notamment le Lutétium-177-PSMA, renforce encore son rôle. La combinaison de traitements systémiques et locorégionaux améliore le contrôle tumoral et retarde l'apparition de résistances. L'enjeu consiste à définir les séquences et les associations optimales pour chaque profil de patient, en tenant compte des comorbidités, de la charge métastatique et des biomarqueurs disponibles.

Enfin, le développement de l'imagerie fonctionnelle, comme le PET-PSMA, permet de mieux identifier les foyers métastatiques et de guider la radiothérapie de manière plus fine. L'évaluation de la réponse au traitement devient également plus précise, facilitant les ajustements thérapeutiques en temps réel.

Ainsi, intégrer les innovations thérapeutiques dans le cancer de la prostate métastatique implique de repenser la radiothérapie comme un pilier dynamique et adaptable de la stratégie globale. L'avenir repose sur des combinaisons raisonnées, des indications ciblées et une collaboration étroite entre oncologues médicaux, radiothérapeutes et radiologues pour offrir une prise en charge réellement personnalisée.

