



# 13<sup>e</sup> FORUM 2023 CANCÉROPÔLE Est

9 > 10 novembre

Palais de la musique et des congrès

STRASBOURG





# Sommaire

<b>Edito</b>	<b>3</b>
<b>Comité scientifique</b>	<b>4</b>
<b>Programme du 13<sup>ème</sup> Forum</b>	<b>5</b>
<b>Résumés des interventions et communications orales sélectionnées</b>	
• Session « Hétérogénéité tumorale »	10
• Sessions « Projets Emergence »	16
• Session « Qualité de vie et parcours patient »	21
• Session « Communications sélectionnées »	29
• Session « Développement technologiques en immunothérapie »	37
• Session « Nouveaux talents de notre Cancéropôle »	43
<b>Résumés des posters</b>	<b>48</b>
<b>Equipe du Cancéropôle Est</b>	<b>83</b>
<b>Associations de patients présentes</b>	<b>84</b>
<b>Nos partenaires</b>	<b>85</b>

[www.canceropole-est.org/forum-2023](http://www.canceropole-est.org/forum-2023)



# Edito

Le Cancéropôle Est mobilise chercheurs et cliniciens des CHU, Centres de lutte contre le cancer, universités et organismes de recherche des deux Régions Grand Est et Bourgogne-Franche-Comté.

Sa mission consiste à développer et consolider une recherche compétitive et innovante sur le cancer, ainsi qu'à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé aux progrès et défis de cette recherche. Son activité repose sur deux piliers : la stratégie décennale pilotée par l'Institut national du cancer (INCa) et la mobilisation des institutions et collectivités territoriales de l'interrégion Est.

Pour cette 13<sup>ème</sup> édition du Forum, le programme se renouvelle tout en conservant la diversité qui caractérise le Cancéropôle. En lien avec les priorités de la stratégie décennale, une conférence d'ouverture sur l'oncopédiatrie donnée par le Pr Olivier DELATTRE amorce ce Forum, la qualité de vie et le parcours patient seront également évoqués, ainsi que les derniers développements en immunothérapie et la compréhension de l'hétérogénéité tumorale et ses conséquences potentielles.

Le Forum c'est aussi une ouverture pour les jeunes chercheurs, avec une session dédiée aux chercheurs nouvellement recrutés dans l'interrégion, des pitches à destination du grand public, et des prix dédiés aux meilleures communications.

Pour cette édition, le conseil scientifique a aussi décidé d'intégrer au Forum un temps pour le grand public avec des pitches de vulgarisation et une conférence sur la thématique « Vaccination et cancer » présentée par le Pr Christine CLAVEL.

Seront également présents nos partenaires qui soutiennent les actions du Cancéropôle actuelles ou à venir, et des associations de patients.

Ce rendez-vous scientifique permet aux différents acteurs de la recherche contre le cancer de promouvoir leurs dernières avancées et collaborations, de consolider les synergies et d'en tisser de nouvelles.

Nous vous y attendons nombreux !

**Bienvenue à cette 13<sup>ème</sup> édition du Forum du Cancéropôle Est,**

**Pr Pierre FUMOLEAU, directeur scientifique**  
**Florence SCHAFFNER, directrice scientifique adjointe**



# Comité scientifique

**Wilfrid BOIREAU** (FEMTO-ST, Besançon)

**Magalie BONNET** (UFC, Besançon)

**Stéphane DEDIEU** (URCA, Reims)

**François GHIRINGHELLI** (CGFL, Dijon)

**Catherine LEJEUNE** (Université de Bourgogne, Dijon)

**Gabriel MALOUF** (ICANS, Strasbourg)

**Céline MASCAUX** (CHRU, Strasbourg)

**Daniel METZGER** (IGBMC, Strasbourg)

**Céline MIRJOLET** (CGFL, Dijon)

**Sophie PINEL** (CRAN, Nancy)

**Christine ROTONDA** (Centre Pierre Janet, Metz)

**Marie-Thérèse RUBIO** (CHRU, Nancy)

Coordination du Cancéropôle Est

# 13<sup>e</sup> FORUM 2023

## CANCÉROPÔLE Est

9 > 10 novembre

Palais de la musique et des congrès - STRASBOURG



# Programme

## Jeudi 9 novembre

9h30 **Café d'accueil**

10h **Ouverture du 13<sup>ème</sup> Forum**

10h15 **Présentation des actions 2023/2024**  
**Pierre FUMOLEAU** (*directeur scientifique du Cancéropôle Est*)

10h30 **Conférence d'ouverture**  
Perspectives thérapeutiques en oncologie pédiatrique  
**Olivier DELATTRE** (*Unité 830 Inserm / Institut Curie*)

11h15 **Session « Hétérogénéité tumorale »**  
Modérateurs : **Sophie PINEL** (*CRAN, Nancy*) / **Gabriel MALOUF** (*ICANS, Strasbourg*)  
**Keynote** - L'hétérogénéité tumorale : une explication à l'échec thérapeutique ?  
**Céline MASCAUX** (*Hôpitaux universitaires de Strasbourg*)  
Overview of recent spatial transcriptomics technologies  
**Christelle THIBAUT** (*IGBMC, Strasbourg*)  
Recent technological advances enable single cell proteomics to meet expectations: results, challenges and perspectives  
**Christine CARAPITO** (*IPHC, Strasbourg*)

### Communications sélectionnées

Effet de l'inhibition de NRP1 sur le microenvironnement tumoral du médulloblastome  
**Cédric BOURA** (*CRAN, Nancy*)

IL6/JAK/STAT3-mediated crosstalk between cancer associated fibroblasts and epithelial cells promotes lineage plasticity and prostate cancer progression  
**Darya YANUSHKO** (*IGBMC, Strasbourg*)

Development and validation of a cellular model to study the 18FES efficiency in PET imaging: Application to ER mutated breast cancer  
**Chloé JEAN** (*MEDyC, Reims*)

13h-14h **Pause déjeuner**



## 14h **Présentation de projets Emergence**

Modérateur : **Laurent VALLAT** (*Hôpitaux universitaires de Strasbourg*)

Approche épigénétique comparative du syndrome de Richter, de la leucémie lymphoïde chronique et des lymphome B-diffus à grandes cellules primitifs

**Julien BROSEUS** (*NGERE, Nancy*)

Caractérisation single cell des proliférations de cellules dendritiques plasmocytoides matures

**Xavier ROUSSEL** (*UMR 1098, Besançon*)

## 14h30 **Session « Qualité de vie et parcours patient »**

Modératrices : **Magalie BONNET** (*UFC, Besançon*) / **Catherine LEJEUNE** (*CHU/Inserm/UB, Dijon*) / **Christine ROTONDA** (*Centre Pierre Janet, Metz*)

**Keynote** - Qualité de vie et enjeux de communication en oncologie

**Anne BREDART** (*Unité de psycho-oncologie, Institut Curie, Paris*)

Impliquer les personnes concernées par le cancer dans la recherche interventionnelle : du projet PARCA à 4P

**Silvia ROSSI** (*APEMAC, Nancy*)

CALIPSO : Étude des préférences des hommes face aux différents traitements possibles du cancer de la prostate localisé de pronostic bon et intermédiaire

**Catherine LEJEUNE** (*CIC-EC 1432, CHU Dijon*)

e-Monitoring de la qualité de vie des patients atteints de cancer en pratique clinique courante – REMOQOL

**Sophie PAGET-BAILLY** (*UMQVC, Besançon*)

Bon usage des questionnaires de qualité de vie en cancérologie : le guide de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer

**Francis GUILLEMIN**, Abdou OMOROU (*APEMAC, Nancy*) pour le groupe de travail de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer

### **Communication sélectionnée**

Effets d'un réentraînement à l'exercice physique sur le sommeil chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique en cours de chimiothérapie : résultats préliminaires de l'étude FATSOMCAN

**Chloé DROZD** (*EA 3920, Besançon*)

## 16h30-17h **Pause café**

## 17h **Session Posters**

Visite des posters et des stands partenaires + associations



18h30

## Rencontre grand public

**Les jeunes chercheurs vous expliquent leur recherche** : Margaux BETZ (Nancy), Julie DARDARE (Nancy), Solène DEBASLY (Reims), Elyse HUCTEAU (Strasbourg), Joris MALLARD (Strasbourg), Mélanie ROMAIN (Dijon) et Andréa WITZ (Nancy)

**Conférence** - Vaccination et cancer : prévention, traitement, où en sommes-nous ?  
**Christine CLAVEL** (CHU/Inserm Reims)

Remise du prix du meilleur pitch



**13<sup>e</sup> FORUM 2023 CANCÉROPÔLE Est**

# Rencontre grand public

**Avancées de la recherche en cancérologie**

- > Les jeunes chercheurs vous expliquent leur recherche
- > Conférence  
« Vaccination et cancer : prévention, traitement, où en sommes-nous ? »  
Pr Christine CLAVEL (CHU/Inserm Reims)

**9 novembre à 18h30**  
Palais de la musique et des congrès  
**STRASBOURG**

 **CANCÉROPÔLE Est**  
Régions Bourgogne-Franche-Comté / Grand Est

Venez rencontrer les chercheurs sur le cancer de votre région !  
[www.canceropole-est.org](http://www.canceropole-est.org)

20h30

## Soirée conviviale « Au fil de l'eau »



## Vendredi 10 novembre

### 9h **Session Communications sélectionnées**

Modérateurs : **Céline MIRJOLET** (CGFL, Dijon) / **Daniel METZGER** (IGBMC, Strasbourg)

Development of a PET-based companion diagnostic for Daratumumab therapy

**Manon COURSEYRE** (ICANS, Strasbourg)

Cell Viscoelasticity Orchestrates Intravascular and Early Steps of Metastasis

**Valentin GENSBITTEL** (UMR 1109, Strasbourg)

Impact of MSC senescence and metabolism on mitochondrial transfer to immune cell populations in acute myeloid leukemia: Correlation with clinical outcomes after allo-HSCT

**Romain PEROUF** (IMoPA, Nancy)

Enhanced expression of Galectin-9 in triple negative breast cancer cells following radiotherapy: Implications for targeted therapy

**Stéphane POTTEAUX** (Institut Godinot, Reims)

Evaluation de l'intérêt du suivi longitudinal de l'ADN libre circulant de patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique inclus dans la cohorte PANCREAS-CGE

**Andréa WITZ** (ICL, Nancy)

A novel  $\Delta$ Np63-dependent immune mechanism improves prognosis of HPV-related head and neck cancer

**Alain JUNG** (ICANS, Strasbourg)

Implication du récepteur LRP-1 dans la progression tumorale mammaire des cancers du sein triple négatif

**Jessica THEVENARD-DEVY** (MEDyC, Reims)

### 10h30-11h **Pause café**

### 11h **Session « Développements technologiques en immunothérapie »**

Modérateurs : **Marie-Thérèse RUBIO** (CHRU, Nancy) / **Stéphane DEDIEU** (MEDyC, Reims)

**Keynote** - Anticorps thérapeutiques en oncologie : de multiples possibilités à exploiter

**Hervé WATIER** (Université de Tours)

Développements des anticorps bispécifiques en hématologie clinique

**Célestine SIMAND** (ICANS, Strasbourg)

Développement d'un TCR transgénique antitumoral ciblant SALL4

**Romain LOYON** (EFS / Inserm 1098, Besançon)

### **Communications sélectionnées**

Heterodimeric peptide-based building blocks for nanoparticle functionalization

**Julien DRAUSSIN** (ICANS, Strasbourg)

Recruitment and activation of type 3 innate lymphoid cells promotes anti-tumor immune responses after cisplatin treatment

**Mélanie BRUCHARD** (UMR 1231, Dijon)

Optimiser l'efficacité de la thérapie anti-PD-L1 dans le cancer colorectal par ciblage de la protéine HSP110

**Aude CHAVANTON** (UMR 1231, Dijon)





### 12h30 **Présentation de projets Emergence**

Perspectives biologique et méthodologique de InQuant : du ciblage par des protéines virales et ProFeatMap pour la visualisation de listes

**Yves NOMINE** (*IGBMC, Strasbourg*)

Analyse des signatures génomiques retrouvées dans l'ADN de tissus FFPE chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques ou avancés et traitées avec des anti-aromatases et des anti-CDK4/6 : les premiers résultats de l'étude CICLADES-CE

**Margaux BETZ** (*ICL, Nancy*)

### 13h-14h **Pause déjeuner**

### 14h **Nouveaux talents de notre Cancéropôle**

Modérateur : **Wilfrid BOIREAU** (*FEMTO-ST, Besançon*) / **Pierre FUMOLEAU** (*Cancéropôle Est*)

Visualizing the (ultra-) structures driving cell migration by cryo-electron tomography and subtomogram averaging

**Florian FAESSLER** (*IGBMC, Strasbourg*)

Development of vascularized tumor-on-chips: toward a physiological microsystem modeling the glioblastoma and blood-brain barrier

**Agathe FIGAROL** (*FEMTO, Besançon*)

Anticiper et accompagner le développement des immunothérapies dans les cancers du sein. Expérience et projets de l'EA7509 IRMAIC

**Stéphane VIGNOT** (*Institut Godinot, Reims*)

Pression immunitaire et mécanismes d'échappement dans les maladies hématologiques

**Simona PAGLIUCA** (*IMoPA/CHRU, Nancy*)

Bras contrôle synthétique dans les essais cliniques : preuve de concept à partir de données rétrospectives dans les tumeurs neuroendocrines

**Olayidé BOUSSARI** (*FFCD, UMR 1231, Dijon*)

### 15h30 **Les partenaires du Cancéropôle ont la parole**

**Alban DUPOUX – GIRCI Est**

**Bruno AUDHUY – Conférence de coordination interrégionale Est (CCIR-Est) de la Ligue contre le cancer**

### 16h **Remise des prix « Jeunes chercheurs » et clôture**





# Session « Hétérogénéité tumorale »



## Overview of recent spatial transcriptomics technologies

### **Christelle THIBAUT**

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, CNRS UMR7104, Inserm U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France*

Contact : [christelle.thibault-carpentier@igbmc.fr](mailto:christelle.thibault-carpentier@igbmc.fr)

Les techniques de séquençage de l'ADN à haut débit représentent l'une des révolutions biotechnologiques de ces 15 dernières années. Elles ont permis de réaliser des avancées majeures dans la compréhension et le diagnostic de nombreux cancers. La génomique a également changé le visage de la médecine et des soins de santé tant pour le diagnostic que pour les traitements, et a ouvert la voie de la médecine personnalisée.

L'acquisition en 2018 de l'équipement pour réaliser de la transcriptomique à l'échelle de la cellule unique par la plateforme GenomEast a permis à de nombreuses équipes de lever des verrous technologiques. Cependant, cette technologie ne permet pas une résolution spatiale qui est indispensable à la compréhension de nombreux mécanismes, et se limite à l'utilisation de tissus frais dissociés dans des conditions qui vont dépendre de chaque tissu analysé. Dans ces conditions, l'analyse d'échantillons humains demande une logistique difficile et rend impossible l'utilisation des échantillons stockés en masse dans les bio-banques des centres de ressources biologiques.

La transcriptomique spatiale est une technologie de pointe pluridisciplinaire qui permet l'analyse de l'expression des gènes dans leur tissu d'origine à une résolution spatiale quasi cellulaire et repose sur un ensemble d'expertises avancées non seulement en génomique et en bio-informatique, mais aussi en histopathologie et en imagerie cellulaire. Forte de ses nombreuses plateformes et services et de son implication dans des infrastructures de recherche nationales, l'IGBMC offre un environnement technologique idéal pour l'implémentation de cette nouvelle application et son rayonnement auprès de la communauté scientifique régionale et nationale.

L'ambition du présent programme est de fournir à la communauté scientifique du Grand Est, aussi bien académique, industrielle que clinique, des technologies de dernière génération et financièrement compétitives pour appréhender la dernière avancée technique en matière de transcriptomique spatiale.



## Recent technological advances enable single cell proteomics to meet expectations: results, challenges and perspectives

### **Christine CARAPITO**

*Équipe LSMBO, IPHC, CNRS UMR7178, Strasbourg, France*

Contact : [ccarapito@unistra.fr](mailto:ccarapito@unistra.fr)

Recent Mass Spectrometry (MS) technologies breakthroughs have opened new possibilities for analyzing low-abundance samples at a high throughput and hold promise for single-cell proteomic analysis. Indeed, a new generation of ultra-sensitive mass spectrometers has been released with very specific features, including optimized optics for better ion transmission, additional ion mobility separations and optimal ion beam utilization leading to a tremendously improved sensitivity. Upfront the MS itself, faster chromatography systems have also enhanced workflow throughput and microfluidics robotics have been adapted for the automated cell isolation and sample preparation for loss-less protein extraction and digestion.

At the data processing end, computational methods using machine learning and AI have made significant strides, particularly in Data Independent Analysis (DIA), and also largely contribute to greatly improve the proteomic analysis depth. With an achieved coverage of a few thousands of proteins in a single-cell proteome, there is hope of being able to assess cell heterogeneity.



## Communication sélectionnée

# Effet de l'inhibition de NRP1 sur le microenvironnement tumoral du médulloblastome

**Cédric BOURA<sup>1</sup>**

Manon DOUYERE<sup>1</sup>, Alicia CHATEAU<sup>1</sup>, Nadia PELLEGRINI-MOISE<sup>2</sup>, Pascal CHASTAGNER<sup>1,3</sup>, Sophie PINEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

<sup>2</sup> L2CM, UMR 7053, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

<sup>3</sup> Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Nancy, France

Contact : [cedric.boura@univ-lorraine.fr](mailto:cedric.boura@univ-lorraine.fr)

Le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs cérébrales pédiatriques malignes. Malgré le développement de la radio-chimiothérapie, la morbidité et le risque de récives restent importants chez ces jeunes patients. La complexité cellulaire du microenvironnement tumoral du médulloblastome est associée à la progression et à la réponse aux traitements. En effet, le médulloblastome est décrit comme étant une tumeur froide avec une faible infiltration de cellules immunitaires notamment de cellules microgliales, cellules immunitaires résidentes dans le système nerveux central. Par ailleurs, il a été montré que la neuropiline-1 (NRP1) jouait un rôle important dans l'activation et la polarisation de ces cellules microgliales (Nissen et al., 2013). Des travaux antérieurs du laboratoire avec un composé peptidomimétique (MR438) ciblant NRP1 ont montré un intérêt pour ralentir la progression du médulloblastome en association avec la radiothérapie dans des modèles in vivo (Douyère et al., 2022). Dans ce travail, nous avons souhaité comprendre l'effet de l'inhibition de NRP1 avec le composé MR438 sur le microenvironnement tumoral dans des modèles in vitro de co-culture (2D et 3D en médullosphères) de cellules de médulloblastome (Daoy) en présence d'astrocytes (C8-D1A) et/ou de cellules microgliales (HMC3) et ceci en association avec la radiothérapie. Nos résultats montrent un effet anti-tumoral attendu dépendant de la quantité de cellules microgliales mais qui pouvait être contre-carré par la présence des astrocytes. De plus, nous avons montré que l'inhibition de NRP1 dans les cellules souches cancéreuses (culture en médullosphères) pouvait augmenter le recrutement des cellules de la microglie dû probablement à la libération de facteurs solubles. Ces résultats corroborent l'intérêt de cibler NRP1 pour moduler la réponse immunitaire dans le cas du médulloblastome même si la communication avec les cellules microgliales reste à éclaircir.



## Communication sélectionnée

# IL6/JAK/STAT3-mediated crosstalk between cancer associated fibroblasts and epithelial cells promotes lineage plasticity and prostate cancer progression

**Darya YANUSHKO<sup>1</sup>**

Céline KEIME<sup>1</sup>, Tao YE<sup>1</sup>, Christelle THIBAUT-CARPENTIER<sup>1</sup>, Gilles LAVERNY<sup>1</sup>, Daniel METZGER<sup>1</sup>,  
Beatriz GERMAN-FALCON<sup>2</sup>  
Rana EL BIZRI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, CNRS UMR7104, Inserm U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France*

<sup>2</sup> *Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048, USA*

<sup>3</sup> *Bellvitge Institute for Biomedical Research (IDIBELL), 08908, Barcelona, Spain*

Contact : [yanushkd@igbmc.fr](mailto:yanushkd@igbmc.fr)

Prostate cancer is a heterogeneous disease with a slow progression and a highly variable clinical outcome. The tumor suppressor gene TP53 is frequently mutated in prostate cancer and predictive of an early metastatic dissemination and unfavorable patient outcome. However, the mechanism underlying TP53-loss induced disease aggressiveness is unknown. The characterization of genetically engineered mice revealed that Trp53 deficiency in Pten-null prostatic epithelial cells does not impact prostatic intraepithelial neoplasia formation, nor growth arrest and senescence. However, with time, Pten- and Trp53-deficient tumors become invasive and acquire metastatic potential. Single-cell analyses of prostatic tumors revealed the presence of a cell population exhibiting a transcriptomic profile highlighting cell plasticity driven by Jak/Stat3 signaling, and further bioinformatic analyses suggested an interaction with cancer associated fibroblasts (CAFs). Experiments performed with conditioned medium from CAFs and prostate cancer organoids demonstrated that epithelial cell plasticity of Trp53-deficient tumors is induced by CAF-produced IL6, promoting Stat3 activation and metastatic dissemination.

Importantly, as the molecular signatures of Stat3-driven epithelial cells and IL6-producing CAFs identified in our mouse model are associated with prostate cancer aggressiveness and metastasis in patients, the pro-tumorigenic crosstalk between PTEN- and TP53-deficient prostatic epithelial cells and the tumor microenvironment is relevant in human disease and provides new vulnerabilities to counteract prostate cancer progression.



## Communication sélectionnée

# Development and validation of a cellular model to study the 18FES efficiency in PET imaging: Application to ER mutated breast cancer

**Chloé JEAN<sup>1</sup>**

Alicia CHATEAU<sup>5</sup>, Lucille CARTIER<sup>2</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>2</sup>, Christian GARBAR<sup>4</sup>, Hélène DUMOND<sup>5</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>2</sup>, Sophie PINEL<sup>5</sup>, Nicolas ETIQUE<sup>1\*</sup>, Dimitri PAPATHANASSIOU<sup>3\*</sup>, Jérôme DEVY<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> MEDyC CNRS UMR 7369, Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC, Reims, France

<sup>2</sup> EA7509, IRMAIC, Institut Godinot, Reims, France

<sup>3</sup> EA 3804, CRESTIC, Centre de recherche en STIC, Reims, France

<sup>4</sup> EA 7319, Institut Godinot, Reims, France

<sup>5</sup> UMR 7039, Centre de recherche en automatique de Nancy CRAN, Nancy, France

\* equal supervision of this work

Contact : [chloe.jean@etudiant.univ-reims.fr](mailto:chloe.jean@etudiant.univ-reims.fr)

Breast cancer (BC) is the deadliest cancer in women in France and the most common in the world (WHO, 2020). BC is classified into 5 distinct subtypes based on expression of 3 different receptors: EGF type 2 receptor (HER2), progesterone receptor (PR) and estrogen receptor (ER). Over 70% of BC express ER+ receptor linked to a 10% higher 5-year survival rates. However, during relapses, this survival rate decreases, and ESR1 mutations appear in tumor cells in a proportion of 10 to 50% of cases. Currently, 62 mutations have been identified, mainly located in the ligand-binding domain. Nowadays, molecular imaging using Positron Emission Tomography (PET) is widely used with fluorodeoxyglucose (FDG), the most common radiotracer for tumor cell detection. However, this radiotracer is unable to inform on ER mutation status. For that purpose, 18fluoroestradiol (18FES) already used to study ER expression in BC by PET imaging could also address this concern but its ability to bind to different mutants needs to be studied.

The aim of this work is to investigate the affinity of 18FES for the most common ESR1 mutations as it could give the opportunity to determine the tumor status at diagnosis and adapt the therapeutic strategy accordingly. To achieve this, we have developed an inducible breast cancer cell model based on the use of a Tet-ON system. Six clones corresponding to the most frequent mutations found in patients at the metastatic stage (Y537S/C/N, D538G, E380Q and L536H) were generated. In vitro assays were performed to validate the inducibility and functionality of the system. Finally, the system has been tested and validated in vivo with an orthotopic mice model and by ex vivo IHC experiments. MicroPET experiments will soon be carried out in order to estimate the SUV (standardized uptake value) of 18FES for each mutation.

All these findings should allow to precise the use of 18FES in PET imaging for the diagnosis and the patient therapy monitoring with ER+ breast cancers.



# Sessions

## « Projets Emergence »





## Communication sélectionnée

# Approche épigénétique comparative du syndrome de Richter, de la leucémie lymphoïde chronique et des lymphome B-diffus à grandes cellules primitifs

## Julien BROSEUS

Sébastien HERGALANT, Rémi HOULGATTE, Guillaume GAUCHOTTE, Pierre FEUGIER

*Metabolism, Integrative genomics & Bioinformatics, Nutrition Génétique Exposition aux Risques Environnementaux - UMR 1256, Vandœuvre-Lès-Nancy, France*

Contact : [julien.broseus@univ-lorraine.fr](mailto:julien.broseus@univ-lorraine.fr)

Context: Richter syndrome (RS) is the histological transformation of chronic lymphocytic leukemia (CLL) into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), and exemplifies aggressive tumor evolution associated with a median survival of less than 1 year, due to the ineffectiveness of immunochemotherapies and targeted treatments. RS molecular landscape beyond gene mutations and copy number variations remains largely unravelled. The study of DNA methylation abnormalities together with gene expression profiles could provide a better understanding of the underlying mechanisms to identify new therapeutic targets.

Method: we set up an international collaborative study associating French, German and Spanish centers. We characterized 58 primary human RS samples by combining genomewide DNA methylation and whole-transcriptome profiling. RS profile was compared to those of 215 CLLs and 68 de novo DLBCLs.

Results: RS is a DNA-hypomethylated entity, especially among polycomb complex PRC2 targets. RS harbors a CLL epigenetic imprint in 80% of cases, allowing CLL-RS clonal relationship assessment and an approach to clonal evolution mechanisms. Epigenetic networks reconstruction identified transcription factors TP53, NF- $\kappa$ B and FOXC1 as key players in RS epigenetic dysregulations. DNA methylation- and transcriptomic-based classifiers were developed, and testing on landmark DLBCL datasets identified a poor-prognosis DLBCL subset in 111/1772 (6.26%) cases, associated with a specific genomic profile and a clinical course very similar to RS.

Discussion: RS multi-omics characterization determines epigenetic architecture of RS and underlying oncogenic mechanisms, establishes a surrogate marker for CLL-RS clonal relationship, and provides a clinically relevant classifier for a subset of primary RS-type DLBCL with unfavorable prognosis (Broséus and Hergalant et al. Nat. Commun. 2023; 14(1):309).



## Communication sélectionnée

# Caractérisation single cell des prolifération de cellules dendritiques plasmocytoides matures

## Xavier ROUSSEL

Florian RENOSI, Francine GARNACHE OTTOU

*Thérapie Immuno-moléculaire du Cancer - INSERM UMR1098 RIGHT - UFC - EFS BFC, Besançon, France*

Contact : [xrousseau@chu-besancon.fr](mailto:xrousseau@chu-besancon.fr)

Les proliférations de cellules dendritiques plasmocytoides (pDC) matures (MPDCP) correspondent à une nouvelle entité, rare, individualisée en 2022 des leucémies à pDC (ou blastic pDC neoplasm, BPDCN) dans la mise à jour de la classification OMS de hémopathies. Les MPDCP peuvent être associées à diverse hémopathies mais particulièrement aux leucémies aiguës myéloïdes (LAM), nommées LAM-pDC, et semblent présenter un pronostic défavorable en comparaison aux LAM sans excès de pDC. D'autre part, les LAM-pDC sont caractérisées par une récurrence élevée de mutation de RUNX1 (70% des cas), partagée par les blastes (progéniteurs hématopoïétiques tumoraux), les pDC, et les monocytes, ce qui suggère la participation d'un progéniteur commun. Nous proposons une étude de l'oncogenèse des MPDCP.

Nous avons réalisé une analyse en single cell RNA sequencing (scRNAseq) sur 6 échantillons de moelle osseuse de LAM-pDC comparés à 3 LAM sans excès de pDC et 2 BPDCN. Les données ont été confrontées à 3 jeux de données publiques de LAM, BPDCN et moelles saines : GSE189431, GSE120221, et Zenodo 334581. Les signatures transcriptomiques ont été validées par cytométrie en flux.

L'analyse des clusters composant les LAM-pDC en scRNAseq confirme l'hétérogénéité tumorale des LAM-pDC, et met en évidence une distribution anormale des progéniteurs hématopoïétiques (défini par leur équivalent sain associée au suffix - like). En comparaison au LAM sans excès de pDC, sont en excès les progéniteurs monocytes-dendritique (MDP-like) (11,6% vs 9,5%), les progéniteurs orientés pDC (pre-pDC-like) (12,7% vs 5,0%), et les pDC matures (11,0% vs 0,3%). Les analyses de trajectoires suggèrent une maturation des pDC à partir des progéniteurs hématopoïétiques, notamment orientés lympho- myéloïde (LMPP-like). Ces données transcriptomiques ont été confirmées par cytométrie en flux. Ainsi les MPDCP semblent provenir d'une prolifération pDC issue du contingent tumoral LMPP-like. Une caractérisation fonctionnelle est en cours.



## Communication sélectionnée

# Perspectives biologique et méthodologique de InQuant : du ciblage par des protéines virales et ProFeatMap pour la visualisation de listes

## Yves NOMINÉ

Goran BICH, Gilles TRAVÉ

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104, Inserm U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France*

Contact : [yves.nomine@igbmc.fr](mailto:yves.nomine@igbmc.fr)

Les papillomavirus humains (HPV) ciblent les épithéliums, muqueux ou cutanés. Si les HPV à bas risque provoquent des lésions bénignes telles que des verrues, ceux à haut risque peuvent induire des cancers, incluant des cancers anaux, une quantité croissante de cancers « tête et cou » et plus de 99% des cancers du col de l'utérus. Les oncoprotéines E6 de HPV à haut-risque possèdent un motif PBM liant les PDZ, des domaines globulaires qui médient des interactions protéines/protéines régulant notamment l'adhésion, la polarité ou la survie cellulaire.

Le projet Emergence cherchait à améliorer et exploiter la technologie Hold-Up développée au laboratoire et qui permet d'obtenir des informations quantitatives d'interaction entre les domaines PDZ et les motifs PBMs.

Biologiquement, nous avons démontré que les PBMs issus de protéines E6 de différentes souches HPV, mais aussi les protéines d'autres virus comme HTLV1 et H5N1, ciblent les mêmes domaines PDZ, suggérant que ces protéines virales utilisent des voies cellulaires similaires. Ces PBM viraux seraient aussi en compétition avec les partenaires humains naturels ciblés par les PBM humains homologues.

En parallèle, des évolutions méthodologiques ont été apportées, avec le développement d'une version plus rapide du Hold-Up, et d'une technique de validation croisée également plus robuste. InQuant aura aussi été un élément moteur dans les efforts de visualisation et de comparaison des données d'interactions générées par le Hold-Up quantitatif. L'avancée majeure réside très certainement dans le développement de ProFeatMap, une interface web ouverte à tous, gratuite et sans licence, pour la visualisation globale de listes mêmes conséquentes de protéines issues des technologies omics.

Cette communication permettra de faire l'état des lieux sur ces avancées, rendues possibles entre autres par le projet Emergence du Cancéropôle Grand-Est.



## Communication sélectionnée

# Analyse des signatures génomiques retrouvées dans l'ADN de tissus FFPE chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques ou avancés et traités avec des anti-aromatases et des anti-CDK4/6 : les premiers résultats de l'étude CICLADES-CE

## Margaux BETZ<sup>1</sup>

Julie DARDARE<sup>1</sup>, Andréa WITZ<sup>1</sup>, Marie HUSSON<sup>1</sup>, Pierre FILHINE-TRESSARIEU<sup>1</sup>, Marie ROUYER<sup>1</sup>, Jessica DEMANGE<sup>1</sup>, Priscillia TOSTI<sup>2</sup>, Jean-Louis MERLIN<sup>1</sup>, Pauline GILSON<sup>1</sup>, Vincent MASSARD<sup>3</sup>, Alexandre HARLÉ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Service de biopathologie, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Cellule de promotion des essais cliniques, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>3</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Département d'oncologie médicale, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Contact : [m.betz@nancy.unicancer.fr](mailto:m.betz@nancy.unicancer.fr)

Les cancers du sein (CS) hormonaux peuvent recevoir une thérapie hormonale (TH), incluant des inhibiteurs d'aromatases (IA), potentiellement combinés à des anti-cyclin-dépendant-kinases 4/6 (CDK4/6). Trois gènes ont été associés à une résistance à la TH : ESR1, PIK3CA et AKT1. L'étude CICLADES-CE, étude ancillaire de CICLADES, dispose de prélèvements fixés au formol inclus en paraffine (FFPE) provenant de patientes atteintes de CS métastatiques ou avancés et traités par IA et anti-CDK4/6. Le but est de déterminer la présence à baseline des mutations de ces gènes et d'identifier les signatures génomiques à surveiller lors du suivi de l'évolution clonale des tumeurs.

Vingt échantillons FFPE de la collection biologique de CICLADES ont été qualifiés, sélectionnés et macrodisséqués. L'extraction d'ADN a été réalisée via un kit AllPrep<sup>®</sup> DNA/RNA FFPE (Qiagen). Un panel de 516 gènes permis de séquencer les échantillons par capture par hybridation sur un NextSeq 550<sup>®</sup> (Illumina). Les variants nucléotidiques simples, les insertions et délétions et les variations du nombre de copies ont été identifiés. Les gènes les plus mutés, les mutations des gènes d'intérêts ainsi que les signatures génomiques ont été répertoriées, selon les travaux d'Alexandrov et al, 2013.

Seuls 19 échantillons présentaient une qualité suffisante pour le séquençage. Plusieurs patientes présentent des mutations de la voie PI3-Kinase, les gènes AKT1 et ESR1 ne présentant aucune mutation d'intérêt à baseline. Trois signatures génomiques sont identifiées et correspondent à des signatures du Catalogue of Somatic Mutations in Cancer validées. Les signatures 5, 6 et 30 sont associées à des réparations des dommages de l'ADN et à une déficience du système de réparation des bases.

Les signatures retrouvées correspondent à l'origine et au type de fixation des échantillons. Un panel de gènes a été créé à partir de ces résultats et sera utilisé pour suivi des mutations dans l'ADN tumoral circulant de CICLADES.



# Session

## « Qualité de vie et parcours patient »



## Keynote

# Qualité de vie et enjeux de communication en oncologie

## Anne BRÉDART

*Unité de Psycho-Oncologie, Institut Curie et Laboratoire LPPS, Université de Paris, France*

Contact : [anne.bredart@curie.fr](mailto:anne.bredart@curie.fr)

Dans cet exposé d'ouverture à la session « Qualité de Vie et parcours patient » de la session portant sur les travaux actuels en sciences humaines et sociales en oncologie, nous présenterons les notions de qualité de vie (QdV) et d'évaluations auto-rapportées par le patient (PROMs et PREMs). Nous aborderons également les enjeux de communication clinicien-patient qui y sont associés. Les notions de QdV, PROMs et PREMs reflètent la nécessité d'une écoute attentive du patient. Ces notions seront définies. Leur origine, finalité et articulation en recherche ou pratique clinique seront également abordées. L'écoute du patient peut être approchée à l'aide de questionnaires permettant une évaluation systématique et des comparaisons. En pratique clinique, l'écoute du patient s'inscrit dans un dialogue clinicien-patient qui peut être rendue difficile notamment par les mouvements émotionnels que les risques et les incertitudes en oncologie suscitent. A ce titre, les études menées en oncogénétique et médecine de précision peuvent en fournir une illustration.



## Impliquer les personnes concernées par le cancer dans la recherche interventionnelle : du projet PARCA à 4P

**Silvia ROSSI<sup>1</sup>**

Frédérique CLAUDOT<sup>1</sup>, Joëlle KIVITS<sup>2</sup>, Sandrine DE MONTGOLFIER<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>2</sup> Université Paris-cité, France

<sup>3</sup> Université Aix-Marseille, France

Contact : [silvia.rossi@univ-lorraine.fr](mailto:silvia.rossi@univ-lorraine.fr)

L'objectif de notre communication est de décrire comment le projet PARCA1, visant à explorer les expériences des personnes atteintes du cancer, a nourri la conception d'un projet de recherche interventionnelle multisite impliquant des patient-es en qualité de partenaires de la recherche.

Dans un premier temps, nous décrirons le dispositif narratif mis en place dans PARCA1, puis montrerons comment les contributions des participant-es ont permis de peaufiner et améliorer ce dispositif et de le mobiliser avec des professionnel-les de santé dans le projet PARCA2. Nous décrirons également l'évolution du rôle des personnes impliquées dans ces recherches.

Enfin, nous présenterons comment l'expérience PARCA, combinée à celle d'une autre recherche participative, a permis la conception d'un projet multisite, 4P, dans lequel des patient-es participent en tant que partenaires de la recherche. Cette présentation sera l'occasion de discuter des modalités pour favoriser l'implication des acteurs non-scientifiques, notamment les patient-es, dans la recherche en santé.



## **CALIPSO : Étude des préférences des hommes face aux différents traitements possibles du cancer de la prostate localisé de pronostic bon et intermédiaire**

### **Catherine LEJEUNE<sup>1</sup>**

Abderrahmane BOURREDJEM<sup>1</sup>, Christine BINQUET<sup>1</sup>, Olivier CUSSENOT<sup>2</sup>, Guillaume BOUDRANT<sup>3</sup>, Frédéric PAPILLON<sup>4</sup>, Franck BRUYÈRE<sup>5</sup>, Olivier HAILLOT<sup>5</sup>, Nicolas KOUTLIDIS<sup>6</sup>, Sébastien BASSARD<sup>6</sup>, Georges FOURNIER<sup>7</sup>, Antoine VALERI<sup>7</sup>, Jean-Luc MOREAU<sup>8</sup>, Bruno PIERFITTE<sup>8</sup>, Morgan MOULIN<sup>9</sup>, Célia BERCHI<sup>10</sup>, Luc CORMIER<sup>9</sup>

<sup>1</sup> CHU Dijon Bourgogne, Inserm, Université de Bourgogne, CIC 1432, Module Épidémiologie Clinique, Dijon, France,

<sup>2</sup>Academic Department of Urology, Tenon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, UPMC Sorbonne Universités, Paris, France, <sup>3</sup> Department of Urology, Sainte Marie Clinic, Chalon-sur-Saône, France, <sup>4</sup> Department of Urology,

Hospices civils de Beaune, Beaune, France, <sup>5</sup> Department of Urology, CHU Tours University Hospital, Tours, France; Université François Rabelais de Tours, PRES Centre Val de Loire, Tours, France, <sup>6</sup> Department of Urology, William Morey Hospital, Chalon-sur-Saône, France, <sup>7</sup> Department of Urology, CHU Brest University Hospital, Brest, France, <sup>8</sup> Urology

Center, Nancy, France, <sup>9</sup> Department of Urology, CHU University Hospital François Mitterrand, Dijon, France, <sup>10</sup>Normandie Univ, UniCaen, Inserm, Anticipe, Caen, France

**Contact :** [catherine.lejeune@u-bourgogne.fr](mailto:catherine.lejeune@u-bourgogne.fr)

**Contexte** Pour les maladies pour lesquelles il n'existe pas de véritable consensus sur le type de prise en charge à mettre en œuvre, promouvoir la prise de décision partagée entre le patient et le médecin peut contribuer à améliorer la qualité des soins. Tel est le cas du traitement du cancer de la prostate localisé de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire.

**Objectif** Identifier les facteurs personnels et liés à la prise en charge du traitement du cancer de la prostate localisé de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire susceptibles de guider les patients dans leur choix de prise en charge.

**Méthodes** Cette étude prospective multicentrique a reposé sur l'utilisation de la méthode des choix discrets qui permet de faire révéler aux patients leurs préférences vis-à-vis des caractéristiques des stratégies de prise en charge. Ces caractéristiques (appelés attributs) et leurs niveaux ont été identifiés à partir d'une étude qualitative et d'une revue de la littérature. Les préférences relatives des patients ont été estimées à l'aide d'un modèle de régression logistique avec leur intervalle de confiance à 95%.

**Résultats** Au total, 652 hommes ont participé à l'étude et ont rempli un questionnaire comportant 12 paires de stratégies de prise en charge thérapeutiques hypothétiques entre lesquelles ils devaient choisir. Les choix des hommes étaient négativement et significativement influencés par les effets indésirables, le décès, les modalités de traitement mais également par la possibilité de bénéficier d'une ablation de la prostate. Les hommes préféraient les traitements offrant une possibilité de rattrapage en cas de détérioration ou de récurrence. Ces choix étaient influencés par leur statut socio-économique.





## e-Monitoring de la qualité de vie des patients atteints de cancer en pratique clinique courante – REMOQOL

**Sophie PAGET-BAILLY<sup>1,2,3</sup>**

Joëlle FRITZSCH<sup>1,2,3</sup>, Antoine FALCOZ<sup>1,2,3</sup>, Aurélie MEURISSE<sup>1,2,3</sup>, Dewi VERNEREY<sup>1,2,3</sup>, Oumelkheir DJOUMAKH<sup>1,2,3</sup>, Virginie WESTEEL<sup>2,4</sup>, Christophe BORG<sup>2,5</sup>, Olivier ADOTEVI<sup>2,5</sup>, Antoine THIERY-VUILLEMIN<sup>2,5</sup>, Pascale JACOLET<sup>2,4</sup>, Philippe BARTHELEMY<sup>6</sup>, Hamadi ALMOTLAK<sup>2,5</sup>, Rajeev RAMANAH<sup>7</sup>, Guillaume MOUILLET<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup> *Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie, CHU Besançon, France*

<sup>2</sup> *Université de Bourgogne Franche-Comté, INSERM, Etablissement Français du Sang Bourgogne Franche-Comté, UMR1098, Interactions Hôte-Greffon-Tumeur/Ingénierie Cellulaire et Génique, Besançon, France.*

<sup>3</sup> *Plateforme Nationale Qualité de Vie et Cancer, Dijon, France*

<sup>4</sup> *Service de pneumologie, CHU Besançon, France*

<sup>5</sup> *Service d'oncologie médicale, CHU Besançon, France*

<sup>6</sup> *Service d'oncologie médicale, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France*

<sup>7</sup> *Service de gynécologie-obstétrique, CHU Besançon, France*

**Contact :** [spaget@chu-besancon.fr](mailto:spaget@chu-besancon.fr)

**Contexte** De plus en plus de recherches en cancérologie portant sur l'utilisation de la Qualité de Vie relative à la santé (QdV) et des résultats rapportés par le patient (patient-reported outcomes, PRO) en routine sont conduites au niveau international. Le terme REMOQOL pour Routine Electronic Monitoring of Quality Of Life est proposé pour nommer l'ensemble de ces recherches. Ces dernières montrent des bénéfices significatifs en termes de QdV des patients, de communication patient-médecin, d'organisation des soins, de survie des patients. Plusieurs études portées par l'Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie et soutenues par le Cancéropôle Est sont menées sur cette thématique.

**Méthodes** Trois études de faisabilité ont été conduites : GYNEQOL-Pilote (patientes atteintes de cancers gynécologiques pelviens), QOLIBRY (patients avec cancers du sein, du poumon, colorectal), QUANARIE (patients atteints de cancer rénal traités par inhibiteurs de tyrosine kinase). Les inclusions ont débuté en septembre 2015 et sont terminées. GYNEQOL et QOLIBRY sont monocentriques tandis que neuf centres de l'inter-région Grand Est ont été ouverts pour QUANARIE. Les critères de jugement sont notamment les taux de remplissage des questionnaires de QdV, la faisabilité organisationnelle, l'utilisation des résultats et la satisfaction des cliniciens.

L'étude REMOQOL-Poumon est en cours d'inclusions. Elle étudie à l'aide de méthodes mixtes la relation soignant-soigné chez des patients atteints de cancer du poumon, c'est une étude monocentrique randomisée.



Dans ces études, la solution numérique CHES est utilisée pour le remplissage des questionnaires de QdV (EORTC QLQ-C30 +/- modules spécifiques des localisations concernées) et la présentation graphique instantanée des scores de QdV aux soignants.

Résultats 365 patients ont été inclus dans les études de faisabilité. La faisabilité en termes de compliance au remplissage des questionnaires par les patients est démontrée dans QOLIBRY et QUANARIE, avec 95 et 98% de compliance, respectivement. 68% des cliniciens déclarent que les résultats de QdV les aident à mieux comprendre l'état de de leur patient et 77% sont prêts à utiliser la démarche en routine pour tous les patients.

Bien qu'un rythme d'inclusion plus lent qu'espéré est observé, 105 patients ont été randomisés dans REMOQOL-Poumon et 19 entretiens ont été réalisés auprès des patients.

Discussion Les premières études ont montré la faisabilité de REMOQOL dans le contexte socio-culturel et organisationnel français et mettent en lumière de nouvelles questions de recherche et certains des points clés à considérer pour la bonne mise en œuvre de cette nouvelle démarche.



## Bon usage des questionnaires de qualité de vie en cancérologie : le guide de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer

**Francis GUILLEMIN**, Abdou OMOROU pour le groupe de travail de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer (A. ANOTA, P. AUQUIER, H. DEVILLIERS, S. DABAKUYO-YONLI, D. GRYNBERG, N. HEUTTE, Z. HAMIDOU, V. LEBLANC, I. LICAJ, C. MASUREL, S. PARNALLAND)

Contact : [francis.guillemine@chru-nancy.fr](mailto:francis.guillemine@chru-nancy.fr), [Y.OMOROU@chru-nancy.fr](mailto:Y.OMOROU@chru-nancy.fr)

Contexte les traitements de plus en plus performants des cancers donnent à la qualité de vie (QDV) et plus largement aux patient reported outcome measures une valeur importante au-delà de la survie. Toutefois, nombre d'acteurs de la recherche clinique rencontrent des difficultés pour choisir les instruments appropriés à leur question de recherche, pour se les procurer, pour les mettre en œuvre et/ou pour les analyser et interpréter les résultats afin de restituer au mieux ce que les patients peuvent exprimer à travers eux. L'objectif de ce travail était de construire un guide de bon usage des questionnaires de QDV à proposer aux acteurs de la recherche en cancérologie et qui ne sont pas forcément spécialistes de la QDV.

Méthode Pour répondre à cet objectif, un groupe de travail a été mis en place constitué de chercheurs et méthodologistes membres de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer (<http://www.qualitedevieecancer.fr/>). Il a réalisé une revue narrative de la littérature sur 10 ans (2009-2019) et une enquête nationale auprès des utilisateurs potentiels de cet outil. Des réunions de travail régulières ont permis de préparer et analyser les données issues de ces deux travaux menés en parallèle et la proposition de chapitres du guide. Des binômes de rédacteurs ont été choisis pour chaque chapitre puis un travail éditorial de mise en commun a permis de finaliser ce guide.

Résultats La revue de littérature a inclus au total 49 articles, et 100 chercheurs et cliniciens en France métropolitaine et outre-mer participant à la recherche en cancérologie ont répondu à l'enquête. La rédaction du guide est organisée en 6 chapitres formulés sous la forme de questions que pourrait se poser un chercheur ou un clinicien qui souhaite utiliser ses outils sans avoir l'expérience de l'utilisation de questionnaires de QDV : 1) Pourquoi mesurer la QDV ? 2) Chez qui mesurer la QDV ? 3) Comment choisir un questionnaire de QDV ? 4) Comment administrer un questionnaire de QDV ? 5) Comment calculer un score de QDV ? 6) Comment interpréter un score de QDV ? Chaque chapitre se termine par une fiche synthétique relevant les messages clés pour répondre à la question.

Conclusion Ce travail répond à l'une des missions de la plateforme nationale Qualité de vie et cancer qui est de favoriser l'utilisation de la qualité de vie comme critère de jugement dans les études cliniques ou épidémiologiques en proposant son expertise méthodologique sur le sujet. Ce guide est recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique pour cet usage. Il a vocation à être diffusé largement auprès de tous les acteurs s'intéressant à la question de la QDV en cancérologie.



## Communication sélectionnée

# Effets d'un réentraînement à l'exercice physique sur le sommeil chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique en cours de chimiothérapie : résultats préliminaires de l'étude FATSOMCAN

**Chloé DROZD<sup>3</sup>**

Elsa CURTIT<sup>1,2</sup>, Nathalie MENEVEAU<sup>2</sup>, Fabienne MOUGIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U1098 RIGHT, Besançon, France

<sup>2</sup> Service d'oncologie médicale, CHRU Besançon, France

<sup>3</sup> Unité de recherche EA3920, Besançon, France

Contact : [chloe.drozd@hotmail.fr](mailto:chloe.drozd@hotmail.fr)

**Contexte** L'insomnie est un symptôme fréquent en oncologie. La présente étude évalue, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique, les effets d'un entraînement sur (i) l'insomnie et (ii) les réponses physiologiques à l'exercice.

**Méthode** Les patientes présentant une insomnie, confirmée par le DSM-5, les questionnaires ISI et PSQI, après la 1<sup>ère</sup> séquence de chimiothérapie, ont été réparties dans un groupe contrôle (GC) ou entraîné (GE). Au-delà des paramètres objectifs et subjectifs du sommeil, la mélatonine salivaire (DLMO), la température corporelle (thermo boutons), la somnolence, l'anxiété/dépression, la fatigue et la douleur (questionnaires) ont été évaluées à l'inclusion (T0) et 3 mois plus tard (T3). Une épreuve d'effort a été réalisée afin d'évaluer les paramètres cardiorespiratoires à l'exercice et de définir les intensités de l'entraînement [i.e. puissances aux 1<sup>er</sup> (SV1) et 2<sup>ème</sup> seuils ventilatoires (SV2)], d'une durée de 3 mois, 3 fois par semaine.

**Résultats préliminaires** 19 patientes (âge :  $47 \pm 8$  ans) ont été randomisées (GC : 10 ; GE : 10), dont 14 évaluables à ce jour. L'insomnie n'est pas améliorée à T3 que ce soit dans le GC (score ISI :  $11,6 \pm 4,2$ ) ou le GE ( $12,3 \pm 9,9$ ) comparée à celle rapportée à T0 ( $14,4 \pm 4,2$  et  $14,4 \pm 5,3$  respectivement). Les troubles du sommeil, présents à T0 (score PSQI : GC :  $8,8 \pm 2,5$  et GE :  $8,8 \pm 3,8$ ) persistent à T3 (GC :  $7,1 \pm 2,5$  et GE :  $9,3 \pm 5,1$ ). Dans le GE, la puissance de travail et la VO<sub>2</sub> augmentent à l'effort sous-maximal, atteignant des valeurs plus élevées à l'effort maximal [ $140,9 \pm 10,7$  vs  $128,9 \pm 28,6$  W et  $29,5 \pm 4,8$  vs  $26,3 \pm 4,4$  ml/min/kg ( $p < 0,001$ )].

**Conclusion** Ces résultats préliminaires montrent que l'entraînement n'a pas d'effet significatifs sur les troubles du sommeil et l'insomnie mais améliore la puissance de travail et la VO<sub>2</sub>, témoin d'une moindre fatigue à l'exercice, nous laissant supposer que le programme d'exercice prévient le déconditionnement lié au cancer.



# Session « Communications sélectionnées »



## Communication sélectionnée

# Development of a PET-based companion diagnostic for Daratumumab therapy

**Manon COURSEYRE<sup>5</sup>**

Rania BENZAZZA<sup>1</sup>, Oscar HERNANDEZ<sup>1</sup>, Sarah CIANFERANI<sup>1</sup>, Yannick GUILLOUX<sup>2</sup>, Michel CHEREL<sup>2</sup>, Ali OUADI<sup>3</sup>, Aline NONAT<sup>4</sup>, Tristan MARTIN<sup>5</sup>, Alexandre DETAPPE<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Équipe LSMBO, IPHC, CNRS UMR7178, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Équipe Oncologie nucléaire, CRCI2NA, Nantes, France

<sup>3</sup> Équipe IMR, IPHC, CNRS UMR7178, Strasbourg, France

<sup>4</sup> Équipe SYNPA, IPHC, CNRS UMR7178, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Laboratoire Nanotranslationnel, ICANS, Strasbourg, France

Contact : [m.courseyre@icans.eu](mailto:m.courseyre@icans.eu)

Enhancing the detection of Multiple Myeloma (MM) represents a critical challenge for optimizing its management. Current clinical imaging methods rely mostly on positron emission tomography (PET) using non-specific radiotracers like 18F-FDG.

These radiotracers are employed to monitor tumor activity, but in some cases, they fail to capture the plasma cell population due to low cellular proliferation. In this study, we aim to develop a novel immunoPET radiotracer labeled with 64-Cu, targeting the tumor-associated antigen (TAA) CD38 which is also the target of Daratumumab, a primary therapeutic agent for MM.

64-Cu is an ideal radioisotope for this purpose due to its  $\beta^+$  decay with high energy and long half-life ( $t_{1/2} = 12.7\text{h}$ ), offering logistical advantages that align well with the pharmacokinetics of the monoclonal antibody (mAb). Furthermore, the potential of the 64-Cu ( $\beta^+$ )/67-Cu ( $\beta^-$ ) pair enables the use of the same bifunctional chelator for future theranostic applications.

This project focuses on bispidine-CD38 mAb conjugates to enable the specific detection of the TAA CD38, which is overexpressed on the surface of malignant MM cells.

The bispidine chelators demonstrate promising characteristics as pre-organized ligands for forming Cu(II) complexes, as evidenced by their thermodynamic stability and excellent kinetic inertness in biological media. We have developed a series of labeled mAbs with varying degrees of labeling. In all cases, our conjugates effectively bind to the TAA CD38 on cancer cells. Thus, we present preliminary in vitro results, which indicate a strong affinity and specificity of these conjugates for MM cell lines. Additionally, successful 64-Cu radiolabeling has been achieved, and in vivo studies are in progress.

These promising results mark the initial steps toward the development of a novel 64-Cu bispidine radiotracer, specifically targeting malignant MM cells. This endeavor holds the potential to enhance the quality of treatment for MM patients.



## Communication sélectionnée

# Cell Viscoelasticity Orchestrates Intravascular and Early Steps of Metastasis

**Valentin GENSBITTEL<sup>1</sup>**

Gautier FOLLAIN<sup>2</sup>, Klemens UHLMANN<sup>3</sup>, Olivier LEFEBVRE<sup>1</sup>, Annabel LARNICOL<sup>1</sup>, Sébastien HARLEPP<sup>1</sup>, Ruchi GOSWAMI<sup>4</sup>, Salvatore GIRARDO<sup>4</sup>, Martin KRATER<sup>4</sup>, Daniel BALZANI<sup>3</sup>, Jochen GUCK<sup>4</sup>, Nael OSMANI<sup>1</sup>, Jacky G. GOETZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tumor Biomechanics Lab, ImmunoRhumatologie Moléculaire - UMR 1109, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Abo Akademi, Turku, Finland

<sup>3</sup> CCM, Dresden, Allemagne

<sup>4</sup> MPI, Erlangen, Allemagne

Contact : [valentin.gensbittel@etu.unistra.fr](mailto:valentin.gensbittel@etu.unistra.fr)

Les métastases apparaissent à la fin de la cascade métastatique, un processus complexe composé de plusieurs étapes comprenant notamment une phase de dissémination via les fluides corporels qui permet aux cellules tumorales d'atteindre des organes distants. Ces étapes de circulation, d'arrêt et d'extravasation, dites intravasculaires, peuvent être impactées par des facteurs biomécaniques tels que les forces d'adhésion ou les forces hémodynamiques. La contribution de la déformabilité des cellules tumorales circulantes (CTCs) reste quant à elle non-élucidée à ce jour. Dans ces travaux à l'interface de la biologie cellulaire et de la biophysique, nous combinons billes élastiques, cellules tumorales aux propriétés mécaniques altérées et microscopie intravitale dans le modèle poisson-zèbre pour visualiser et quantifier l'importance de la capacité de déformation des CTCs au cours des étapes intravasculaires du développement métastatique. Nous démontrons tout d'abord que le phénomène d'occlusion joue un rôle primordial pour l'arrêt d'objets circulant dans le flux sanguin. En comparant les itinéraires de circulation et les schémas d'arrêt de billes purement élastiques et de cellules tumorales viscoélastiques, nous identifions la propriété de viscosité comme principal paramètre dictant le comportement de déformation de cellules tumorales coincées en des sites d'occlusion. Nous démontrons qu'ainsi, le niveau de viscosité des CTCs impacte significativement leurs chances d'accéder à des régions vasculaires où les vaisseaux présentent de petits diamètres. Enfin, nous découvrons un rôle inattendu à la viscosité des CTCs en démontrant qu'elle est impliquée dans le déclenchement d'un mécanisme d'extravasation, permettant ainsi aux cellules tumorales de compléter la phase intravasculaire du développement métastatique. Ces résultats renforcent l'hypothèse que les cellules tumorales présentant des capacités d'adaptation mécanique seraient en meilleure position de former des métastases.



## Communication sélectionnée

# Impact of MSC senescence and metabolism on mitochondrial transfer to immune cell populations in acute myeloid leukemia: Correlation with clinical outcomes after allo-HSCT

## Romain PEROUF

Meriem EL-OUAFY, Alexandra GUELTON, Naceur CHARIF, Marie-Thérèse RUBIO, Natalia DE ISLA

*Equipe CeCiTa (Ingénierie cellulaire, immunothérapie cellulaire et approches translationnelles), Ingénierie moléculaire et physiopathologie articulaire - UMR 7365, Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [romain.perouf@univ-lorraine.fr](mailto:romain.perouf@univ-lorraine.fr)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is currently the only curative treatment for acute myeloid leukemia (AML) after chemotherapy to achieve remission. Despite this intensive therapy, the 5-year survival rate remains at only 30%. The bone marrow microenvironment plays a crucial role in the success of this therapy. We focus on the transfer of mitochondria between mesenchymal stromal cells (MSCs) and immune cells present during allo-HSCT, such as T lymphocytes, dendritic cells, and iNKT cells, as they may play a critical role in therapy outcomes. Our findings demonstrated that the transfer of mitochondria from MSCs to immune populations is part of their immunosuppressive capabilities by impacting the T cell metabolism. This transfer can be influenced by the senescence of the patient's MSCs. Furthermore, we characterized mitochondrial dysfunction associated with the senescence of cells. It appears that this dysfunction leads to a reduction in the capacity of MSCs to transfer mitochondria and immunosuppressed immune populations. We observed that patient-derived MSCs mitochondrial transfer varying to immune populations, resulting in an inflammatory environment or not that can impact relapse or graft-versus-host disease. Our results highlight the potential modulation of MSC metabolism and senescence to influence the transfer of mitochondria to immune population. We showed that MSC senescence plays an important role in defining an altered immune state in transplanted AML possibly shifting the degree of alloreactivity from a high GvH/GvL response (high GvHD and low relapse) to a high immunosuppressive state (low GvHD and high relapse). These findings pave the way for implementing MSC senescence as a biomarker in predicting post-transplant outcomes and show new biological rationales to integrate donor-derived MSC products to better adjust GvH responses.





## Communication sélectionnée

# Enhanced expression of Galectin-9 in triple negative breast cancer cells following radiotherapy: Implications for targeted therapy

**Stéphane POTTEAUX<sup>1</sup>**

Cedric LERÉVÉREND<sup>1</sup>, Lucille CARTIER<sup>2</sup>, Sarah LAHIRE<sup>1</sup>, Nour KOTAICH<sup>1</sup>, Caroline FICHEL<sup>1</sup>, Charlotte THIEBAULT<sup>1</sup>, Eva BRABENCOVA<sup>3</sup>, Célia MAQUIN<sup>3</sup>, Elodie BARBOSA<sup>3</sup>, Judicael HOTTON<sup>4</sup>, Sofiane GUENDOUZEN<sup>5</sup>, Philippe GUILBERT<sup>5</sup>, Aude-Marie LEPAGNOL-BESTEL<sup>1</sup>, Laurence CAHEN DOIDY<sup>6</sup>, Jacqueline LEHMANN-CHE<sup>6,7</sup>, Jerome DEVY<sup>8,9</sup>, Armand BENSUSSAN<sup>6</sup>, Sébastien LE JAN<sup>1</sup>, Arnaud POMMIER<sup>1</sup>, Stéphane VIGNOT<sup>1,2</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>1,2</sup>, Richard LE NAOUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Reims Champagne Ardenne, IRMAIC EA 7509, Reims, France, <sup>2</sup> Département de Recherche, Institut Godinot, Reims, France, <sup>3</sup> Centre de ressources biologiques, Institut Godinot, Reims, France, <sup>4</sup> Département de chirurgie oncologique, Institut Godinot, Reims, France, <sup>5</sup> Département de radiothérapie, Institut Godinot, Reims, France, <sup>6</sup> Université Paris Cité, INSERM, U976 HIPI, Paris, France, <sup>7</sup> Molecular Oncology Unit, Saint Louis Hospital, APHP, Paris, France, <sup>8</sup> Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire, MEDyC, UMR 7369 CNRS, Reims, France, <sup>9</sup> UFR Sciences Exactes et Naturelles, Université de Reims Champagne-Ardenne (URCA), Reims, France

**Contact :** [stephane.potteaux@reims.unicancer.fr](mailto:stephane.potteaux@reims.unicancer.fr)

**Background** Radiotherapy is commonly used in the treatment of triple negative breast cancer (TNBC) but tumoral cells may survive and induce local recurrence. In this study, we investigated how radiotherapy affects the expression of various immune checkpoints and explored potential therapeutic targeting in surviving TNBC cells.

**Methods** To understand how radiotherapy impacts immune checkpoints, we exposed TNBC cell lines and fresh tumor tissues from TNBC patients to ionizing radiation. We then analyzed the expression of these checkpoints using RT-qPCR, immunofluorescence, and ELISA. Additionally, we evaluated immune checkpoint expression in tumor resections from TNBC patients who had received neoadjuvant radiotherapy. To assess the potential therapeutic effect of radiotherapy-induced immune checkpoint targeting in surviving TNBC cells, we used an antagonistic antibody to deplete the checkpoints in a syngeneic mouse model of TNBC. We injected irradiated 4T1 cells into immunocompetent BALB/c mice.

**Results** In this study, we reported that the expression of carbohydrate binding protein Galectin-9 was increased in the survival fraction of TNBC cell lines subjected to radiotherapy. Furthermore, Galectin-9 expression was also found to be increased in fresh tumor tissues from TNBC patients after ex vivo irradiation. Notably, tumor resections from TNBC patients who received neoadjuvant radiotherapy confirmed higher levels of Galectin-9 in the tumor microenvironment, irrespective of the basal Galectin-9 level in their biopsy. We then investigated the potential therapeutic effect of targeting Galectin-9 after radiotherapy in a syngeneic mouse model of TNBC. Irradiated 4T1 cells overexpressed Galectin-9 in comparison to non-irradiated cells. Treatment with anti-Galectin-9 antibody significantly decreased tumor progression in mice injected with irradiated 4T1 cells, while it had no impact on tumor size after injection of non-irradiated 4T1 cells.



## Communication sélectionnée

# Evaluation de l'intérêt du suivi longitudinal de l'ADN libre circulant de patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique inclus dans la cohorte PANCREAS-CGE

## Andréa WITZ<sup>1</sup>

Margaux BETZ<sup>1</sup>, Julie DARDARE<sup>1</sup>, Florence SCHAFFNER<sup>2</sup>, Marie ROUYER<sup>1</sup>, Pauline GILSON<sup>1</sup>, Jean-Louis MERLIN<sup>1</sup>, Bruno HEYD<sup>3</sup>, Christophe BORG<sup>3</sup>, Francine FEIN<sup>3</sup>, Christelle D'ENGREMONT<sup>3</sup>, Anne-Claire DUPONT-GOSSART<sup>3</sup>, Philippe BACHELLIER<sup>4</sup>, Pietro ADDEO<sup>4</sup>, François FAITOT<sup>4</sup>, Ahmet AYAV<sup>5</sup>, Olivier BOUCHE<sup>6</sup>, Sophie DEGUELTE<sup>6</sup>, Tullio PIARDI<sup>6</sup>, Patrick DUFOUR, François GHIRINGHELLI<sup>7</sup>, Patrick RAT<sup>8</sup>, Sylvain MANFREDI<sup>8</sup>, Serge FRATTE<sup>9</sup>, Alexandre HARLE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France, <sup>2</sup> Cancéropôle Est, Strasbourg, France, <sup>3</sup> CHRU de Besançon, Besançon, France, <sup>4</sup> Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France, <sup>5</sup> CHU de Nancy - Hôpital Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France, <sup>6</sup> CHU Robert Debré, Reims, France, <sup>7</sup> Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France.

<sup>8</sup> CHU de Dijon, France, <sup>9</sup> Hôpital Nord Franche-Comté, Montbéliard, France

Contact : [a.witz@nancy.unicancer.fr](mailto:a.witz@nancy.unicancer.fr)

Le pronostic du cancer du pancréas est l'un des plus sombres des tumeurs solides. La majorité des patients opérés présentent une maladie micro-métastatique dès le diagnostic, ce qui affecte leur survie. Récemment, le rôle de l'ADN libre circulant (cfDNA) a été démontré dans le suivi de la maladie, la réponse au traitement et le pronostic. Cependant, aucun biomarqueur n'est validé dans le cancer du pancréas. A partir de la cohorte PANCREAS-CGE constituée de patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique, l'objectif est de caractériser les tumeurs de 15 premiers patients puis d'évaluer l'intérêt du suivi du cfDNA.

L'ADN génomique de 15 prélèvements FFPE issus de la cohorte PANCREAS-CGE ont été extraits à l'aide du kit AllPrep<sup>®</sup> DNA/RNA FFPE (Qiagen). Le cfDNA de 60 plasmas issus de ces 15 patients prélevés à quatre temps différents ont été extraits grâce au kit QIAamp Circulating Nucleic Acid (Qiagen). Le rendement et la qualité des extractions ont été évalués à l'aide du fluorimètre Qubit (ThermoFisher Scientific) et du Fragment Analyzer (Agilent). Le panel SureSelect Cancer CGP (Agilent) de 679 gènes a été utilisé pour séquencer l'ADN extrait des tissus sur le NextSeq 2000<sup>®</sup> (Illumina).

Tous les échantillons ont pu être analysés. Au total, 67 % des patients présentent une mutation du gène KRAS, la mutation G12D étant retrouvée dans 27% des cas. Une mutation pathogénique de BRCA2 a été retrouvée pour un des 15 patients. Le suivi des concentrations de cfDNA en fonction du temps a également été réalisé, mettant en évidence des fluctuations en lien avec des événements tels que la chirurgie ou une progression.

En conclusion, le profil des 15 patients sélectionnés correspond aux profils déjà décrits dans la littérature. Aucune mutation rare n'a été mise en évidence, ce qui confirme qu'un panel ciblé d'une vingtaine de gènes pour le suivi longitudinal des mutations et la détection de la maladie résiduelle dans le cfDNA semble pertinent.



## Communication sélectionnée

# A novel $\Delta$ Np63-dependent immune mechanism improves prognosis of HPV-related head and neck cancer

**Alain JUNG<sup>1,2</sup>**

Jana MOURTADA<sup>1,2</sup>, Christelle LONY<sup>1,2</sup>, Anaïs NICOL<sup>3</sup>, Christine MACABRE<sup>1,2,4</sup>, Sonia LEDRAPPIER<sup>4</sup>, Michaël HERFS<sup>5</sup>

<sup>1</sup> *Laboratoire de biologie tumorale, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France,*

<sup>2</sup> *Université de Strasbourg-Inserm, UMR\_S 1113 IRFAC, Laboratory « Streinthe », Strasbourg, France,*

<sup>3</sup> *Laboratoire de radiobiologie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France,*

<sup>4</sup> *Tumorotheque du Centre Paul Strauss, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France,*

<sup>5</sup> *Laboratory of Experimental Pathology, GIGA-Cancer, University of Liège, Liège, Belgium*

Contact : [a.jung@icans.eu](mailto:a.jung@icans.eu)

**Background** Deconvoluting the heterogeneous prognosis of Human Papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) is crucial for enhancing patient care, given its rapidly increasing incidence in western countries and the adverse side effects of OSCC treatments.

**Methods** Transcriptomic data from HPV-positive OSCC samples were analyzed using unsupervised hierarchical clustering, and clinical relevance was evaluated using Kaplan-Meier analysis. HPV-positive OSCC cell line models were used in functional analyses and phenotypic assays to assess cell migration and invasion, response to cisplatin, and phagocytosis by macrophages in vitro.

**Results** We found, by transcriptomic analysis of HPV-positive OSCC samples, a  $\Delta$ Np63 dependent molecular signature that is associated with patient prognosis.  $\Delta$ Np63 was found to act as a tumor suppressor in HPV-positive OSCC at multiple levels. It inhibits cell migration and invasion, and favors response to chemotherapy. RNA-Seq analysis uncovered an unexpected regulation of genes, such as DKK3, which are involved in immune response-signalling pathways. In agreement with these observations, we found that  $\Delta$ Np63 expression levels correlate with an enhanced anti-tumor immune environment in OSCC, and  $\Delta$ Np63 promotes cancer cell phagocytosis by macrophages through a DKK3/NF- $\kappa$ B-dependent pathway.

**Conclusion** Our findings are the first comprehensive identification of molecular mechanisms involved in the heterogeneous prognosis of HPV-positive OSCC, paving the way for much-needed biomarkers and targeted treatment.



## Communication sélectionnée

# Implication du récepteur LRP-1 dans la progression tumorale mammaire des cancers du sein triple négatif

**Jessica THEVENARD-DEVY<sup>1</sup>**

Alexandre BERQUAND<sup>2</sup>, Julie CLACHET<sup>1</sup>, Rawan MEHZER<sup>1</sup>, Chloé JEAN<sup>1</sup>, Cathy HACHET<sup>1</sup>, Lucille CARTIER<sup>3</sup>, Eva BRABENCOVA<sup>4</sup>, Nathalie LALUN<sup>5</sup>, Valérian DORMOY<sup>5</sup>, Nicole BOULAND<sup>6</sup>, Camille BOULAGNON-ROMBI<sup>1</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>3</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>4</sup>, Olivier MICHEAU<sup>7</sup>, Jérôme DEVY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR 7369, Reims, France,

<sup>2</sup> EA 4682 - Laboratoire de recherche en nanosciences, Reims, France,

<sup>3</sup> EA 7509 - Equipe "Immuno-régulation dans les maladies auto-immunes, inflammatoires et le cancer, Reims, France,

<sup>4</sup> Département d'oncologie médicale, Institut Jean Godinot, Reims, France,

<sup>5</sup> Inserm UMR-S 1250 Pathologies pulmonaires et plasticité cellulaire, Reims, France

<sup>6</sup> Pôle Biologie, CHU, Reims

<sup>7</sup> Inserm UMR1231 LNC, Equipe Protéines de choc thermique : mort cellulaire, différenciation cellulaire et propriétés tumorigéniques (HSP-pathies), Dijon, France

Contact : [jessica.devy@univ-reims.fr](mailto:jessica.devy@univ-reims.fr)

Les cancers du sein triple négatif (CSTN) représentent 15 à 20% des cas de cancer du sein (CS) et 40% des décès par CS. Il s'agit d'un sous type très agressif avec un fort potentiel métastatique, qui ne répond pas aux traitements d'hormonothérapie ni de thérapie ciblée. Lors de la dissémination métastatique, les cellules tumorales doivent subir une cascade d'évènements incluant l'invasion des tissus environnants, puis des mécanismes d'intravasation et d'extravasation des vaisseaux sanguins. Ces processus impliquent un remodelage du microenvironnement tumoral. Parmi les récepteurs matricellulaires, on trouve le récepteur LRP-1 (Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 1), récepteur multifonctionnel décrit récemment dans notre équipe pour son rôle dans la progression tumorale mammaire. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés au décryptage fonctionnel de ce récepteur dans la progression tumorale mammaire en utilisant deux lignées cellulaires de CSTN (BT20 et 4T1). La réalisation de tests d'invasion en 2D et 3D démontre que la perte d'expression du récepteur provoque une diminution des capacités invasives des cellules de CSTN. Des tests de migration cellulaire ainsi que des études de microscopie à force atomique (AFM) ont permis de montrer que la perte de LRP-1 s'accompagne d'une diminution des capacités migratoires des cellules ainsi que d'une diminution de leur élasticité. Les colorations HES de coupes de sphéroïdes démontrent que la perte de LRP-1 induit une modification structurale des sphéroïdes ainsi qu'une augmentation de l'aire nécrotique. Enfin, des analyses immunohistochimiques réalisées sur des biopsies de patients atteints de CSTN ont révélé un marquage LRP-1 positif dans 40% des cas. L'ensemble de ces résultats souligne donc le rôle pro-tumoral de LRP-1 dans les modèles de CSTN via la régulation des capacités migratoires des cellules. LRP-1 pourrait servir de marqueur pronostique dans le cadre des CSTN.



# Session

## « Développements technologiques en immunothérapie »



## Développements des anticorps bispécifiques en hématologie clinique

### **Célestine SIMAND**

*Service hématologie, Institut de cancérologie de Strasbourg Europe, France*

Contact : [c.simand@icans.eu](mailto:c.simand@icans.eu)

Les anticorps bispécifiques, ayant la capacité de lier deux antigènes pour diriger les cellules effectrices de l'immunité vers les cellules tumorales, représentent une nouvelle arme thérapeutique majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes. Le développement de cette nouvelle approche d'immunothérapie est actuellement en plein essor. Le chef de file reste le Blinatumomab, se liant au CD3 et au CD19, premier anticorps bispécifique ayant bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique B en rechute ou réfractaire. D'autres molécules sont depuis disponibles, notamment les anticorps bispécifiques se liant au CD20 et au CD3 dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires (Glofitamab et Epcoritamab), ou encore le Teclistamab, se liant au BCMA et au CD3, dans le traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire. Cette présentation exposera les principaux anticorps bispécifiques disponibles en hématologie, leurs apports respectifs, leur profil de tolérance et leur place actuelle et future en hématologie clinique.



## Développement d'un TCR transgénique antitumoral ciblant SALL4

**Romain LOYON**

*EFS / Inserm 1098, Besançon, France*

Contact : [Romain.Loyon@efs.sante.fr](mailto:Romain.Loyon@efs.sante.fr)

De nombreuses études ont démontré la corrélation entre la charge en néoantigènes présente dans les cellules tumorales et la réponse aux immunothérapies en particulier dans les cancers colorectaux présentant une instabilité microsatellitaire (MSI-H). En revanche, pour le sous-type microsatellitaire stable (MSS) qui représente la vaste majorité des cas, les immunothérapies se sont révélées peu efficaces malgré l'infiltrat immunitaire pronostic suggérant la présence d'antigène liés directement à l'oncogenèse en l'absence de néoantigènes. Dans ce cadre, nous avons identifié le facteur de transcription SALL4 comme une cible intéressante pour le développement d'immunothérapie anti-cancéreuse. En effet, SALL4 possède plusieurs caractéristiques d'un antigène idéale avec une surexpression significativement corrélée à une diminution de la survie globale des patients. Ainsi, nous avons démontré dans un premier temps, grâce à des analyses transcriptomiques, que SALL4 est surexprimé dans les tumeurs primitives et également dans les métastases de cancer du côlon MSS. Après avoir validé l'immunogénicité de SALL4, nous avons développé un TCR transgénique spécifique et nous avons démontré son efficacité à détruire spécifiquement les cellules tumorales exprimant SALL4 in vitro et in vivo. L'ensemble de ces travaux témoignent de l'intérêt de cibler SALL4 dans le cadre de développement d'immunothérapie antitumorale chez les patients atteints de CCR métastatique.



## Communication sélectionnée

# Heterodimeric peptide-based building blocks for nanoparticle functionalization

**Julien DRAUSSIN<sup>1</sup>**

Clélia MATHIEU<sup>1</sup>, Shayamita GHOSH<sup>1</sup>, Sébastien HARLEPP<sup>1</sup>, Adeline GASSER<sup>1</sup>, Mariel DONZEAU<sup>2</sup>, Xavier PIVOT<sup>1</sup>, Alexandre DETAPPE<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> *Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France*

<sup>2</sup> *UMR7242 Biotechnologie et signalisation cellulaire, Université de Strasbourg, Illkirch, France*

<sup>3</sup> *Strasbourg Drug Discovery and Development Institute (IMS), Strasbourg, France*

Contact : [j.draussin@icans.eu](mailto:j.draussin@icans.eu)

Currently, twelve nanoparticles have been clinically approved in oncology, either as drug delivery systems or imaging agents. However, it has been demonstrated that only 0.7% of the injected dose effectively reaches tumor cells upon systemic administration. As an alternative solution, the development of targeted nanoparticle systems, akin to what has been achieved with antibody-drug conjugates, is gaining momentum. In this study, we present a novel strategy for functionalizing nanoparticles using a modular approach, allowing for precise biofunctionalization with tumor-associated antigens and immune-cell-associated antigens. This strategy aims to overcome the challenges associated with site-specific conjugation processes, maintaining controlled ratios of nanoparticles to antibodies, and ensuring batch-to-batch replicates with limited variations.

In this proof-of-concept study, we validated the *in vitro* targeting specificity of five different nanoparticles (liposomes, PLGA nanoparticles, Gd-based/Tb-based/Eu-based ultrasmall nanoparticles) designed to target HER2, CD38, and NKG2D antigens. Furthermore, in healthy mice, our findings reaffirmed the outcomes of our previously published meta-analysis study, confirming that the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of functionalized nanoparticles are primarily influenced by the nanoparticle itself. Finally, using a HER2+ mouse cancer model, we demonstrated that targeted nanoparticles improved tumor uptake from approximately 4% of the injected dose per gram of tumor when using liposomes alone to as high as 8% when employing HER2-targeting moieties. Additionally, these targeted nanoparticles exhibited enhanced tumor retention over time.

This study underscores the potential of our platform to generate easily implementable targeted nanoparticles capable of addressing a wide range of targets, including both immune-based and tumor antigens. This versatility opens up a broad spectrum of theranostic applications.





## Communication sélectionnée

### Recruitment and activation of type 3 innate lymphoid cells promotes anti-tumor immune responses after cisplatin treatment

**Mélanie BRUCHARD**

*Lipides Nutrition Cancer - UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [melanie.bruchard@gmail.com](mailto:melanie.bruchard@gmail.com)

Tumors poorly infiltrated by T cells are more resistant to immunogenic chemotherapies and checkpoint inhibition than highly infiltrated tumors. Using murine models, we found that CCR6+ type 3 innate lymphoid cells (ILC3s) can trigger an increase in the number of T cells infiltrating a tumor. Shortly after administration of cisplatin chemotherapy, production of the chemokine CCL20 and proinflammatory cytokine IL-1 $\beta$  at the tumor site led to the recruitment and activation of ILC3s. Within the tumor, ILC3 production of the chemokine CXCL10 was responsible for the recruitment of CD4+ and CD8+ T lymphocytes to the tumor. ILC3-dependent infiltration of T cells was essential for antitumor immune responses and increased the efficacy of checkpoint inhibition. Thus, we reveal an essential role of CCL20 and IL-1 $\beta$ , which promote ILC3-dependent antitumor immunity and enhance tumor sensitivity to immunotherapy.



## Communication sélectionnée

# Optimiser l'efficacité de la thérapie anti-PD-L1 dans le cancer colorectal par ciblage de la protéine HSP110

### Aude CHAVANTON

Jimena ABREY-RECALDE, Flavie MIALHE, Hafidha BENTAYEB, Rim BELKAID, Alvaro BAEZA GARCIA, Carmen GARRIDO

*Lipides Nutrition Cancer - UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [aude.chavanton@orange.fr](mailto:aude.chavanton@orange.fr)

Dans le but d'améliorer la réponse des patients atteints de cancer aux thérapies, de nombreux traitements en cours de développement visent à cibler spécifiquement les cellules cancéreuses afin de limiter les effets secondaires. Dans cette dynamique, l'immunothérapie est une thérapie basée sur le ciblage spécifique du système immunitaire afin de le réactiver et l'aider à reconnaître et détruire les tumeurs. De nombreux points de contrôle immunitaire présents à la surface des cellules immunitaires mais également des cellules cancéreuses sont ciblés par cette thérapie, en particulier le plus étudié PD-1 (Programmed cell Death protein 1) et son ligand PD-L1, qui induisent l'inhibition des lymphocytes T lorsqu'ils interagissent ensemble. Des anti-PD-1/PD-L1 sont aujourd'hui en clinique et ont révolutionné la prise en charge des patients métastatiques, mais environ 50% des patients ne répondent pas. Dans ce contexte, d'autres thérapies complémentaires sont nécessaires pour contrer les résistances développées chez les patients non répondeurs aux anti-PD-1 / PD-L1. Il a été rapporté que les protéines de chocs thermiques (HSPs) sont surexprimées par les cellules cancéreuses et sont associées à un mauvais pronostic. L'objectif du projet est ainsi d'évaluer si la combinaison d'anti-PD-L1 avec des inhibiteurs de HSP110 pourrait permettre de renforcer la réponse antitumorale. Pour cela, nous avons effectué des croissances tumorales ainsi qu'une analyse de l'infiltration immunitaire au sein des tumeurs dans un modèle murin de cancer colorectal en présence ou non des traitements. Nous avons démontré que la combinaison anti-PD-L1/inhibiteur de HSP110 permettrait de réduire l'expression du marqueur CD206 des macrophages pro-tumoraux et augmenter la présence de cytokines cytotoxiques (granzymes B, IFN $\gamma$ ) produites par les lymphocytes T CD8 $^+$  au sein des tumeurs. D'autres études sont en cours afin d'analyser si ce phénomène se produit également sur d'autres types de cancer.



# Session

## « Nouveaux talents de notre Cancéropôle »



## Visualizing the (ultra-) structures driving cell migration by cryo-electron tomography and subtomogram averaging

### Florian FAESSLER

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), CNRS UMR7104, Inserm U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France*

Contact : [faesslef@igbmc.fr](mailto:faesslef@igbmc.fr)

Cryo-electron tomography (cryo-ET) enables the study of up to ~300nm thin biological specimens under native conditions and at the ultrastructural level without staining. It can reliably visualize delicate features like individual actin filaments in a complex 3D environment. Thus, cryo-ET and, when necessary, cryo-focused ion-beam (FIB) milling, an approach to thin down thicker specimens to lamellae, have revealed unprecedented insights into the inner workings of cells. The subtomogram averaging (STA) imaging processing approach can be applied to macromolecules found in cryo-ET datasets. STA can provide subnanometer resolution structures of amenable and abundant targets, like cytoskeletal elements, in the context of their native environment. I will showcase the application of cryo-ET and STA to analyze the actin cytoskeleton within the lamellipodium and provide a preview of future endeavors aiming to describe microtubule arrays involved in directional cell migration.



## Development of vascularized tumor-on-chips: toward a physiological microsystem modeling the glioblastoma and blood-brain barrier

**Agathe FIGAROL**

*Université de Franche-Comté, CNRS, FEMTO-ST, Besançon, France*

Contact : [agathe.figarol@femto-st.fr](mailto:agathe.figarol@femto-st.fr)

The blood-brain barrier (BBB) limits the transport of drugs and nanocarriers, and hampers the development of innovative therapeutic solutions against neurological disorders. The typical survival after diagnosis of the most common and aggressive brain tumor, the glioblastoma multiforme (GBM), is of 12 to 18 months only. Preclinical screening of drug candidates relies on too simplistic conventional *in vitro* models, and animal experimentation with ethical and interspecies differences issues that lead to poor translational results in clinical assays. Tissue engineering and physiological microsystems as organ-on-chips promise alternative models that consider the different human cell types involved, their 3D organization in an extracellular matrix, and the mechanical constraints of the blood flow.

Firstly, a self-organized 3D model of BBB micro-vasculature was optimized in a fibrine and collagen type I hydrogel. Human brain microvascular endothelial cells arranged into capillaries, supported by pericytes, and astrocytes, and expressed specific tight-junction proteins membrane transporters and carriers (1–3). A second phase of the project has started, with the design of microchip prototypes as a scaffold for the hydrogel enabling nutritive medium to be flown into a central venule. Assays with GBM cells (U87-MG) are carried out aiming at understanding the impact of cell-cell communication on the stability of the extracellular matrix and the on BBB. One of the goals of this project is to question the possible EPR (enhanced permeability and retention) effect in the glioblastoma.

1. A. Figarol et al., *Biomed. Mater.* (2020), doi:10.1088/1748-605X/aba5f1.
2. M. Matsusaki, A. Figarol, - *Cerebrovascular model and device* (2020).
3. A. Figarol et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 533, 600–606 (2020), doi:10.1016/j.bbrc.2020.09.061



## Pression immunitaire et mécanismes d'échappement dans les maladies hématologiques

### **Simona PAGLIUCA**

*Service d'Hématologie, CHRU de Nancy, France  
UMR 7365 – IMoPA CNRS, Université de Lorraine, France*

**Contact :** [S.PAGLIUCA@chru-nancy.fr](mailto:S.PAGLIUCA@chru-nancy.fr)

La diversité de la réponse immunitaire adaptative est un prérequis à l'efficacité des réponses immunes anti-tumorales, anti-infectieuses et auto-immunes en contrôlant l'homéostasie du système immunitaire. Le système HLA (human leucocyte antigen) et les répertoires T et B sont les principales structures moléculaires concernées par cette hétérogénéité, responsable d'un côté d'une pression immunologique sur les antigènes et les cellules cibles, et de l'autre côté de la survenue de mécanismes d'échappement dont la tendance est de diminuer cette diversité (i.e., HLA loss). Nous avons décortiqué les caractéristiques moléculaires de la charnière HLA/TCR dans plusieurs contextes pathologiques hématologiques exposés à une pression immunologique, telles que les aplasies médullaires (paradigme de pathologie auto-immune hématologique) et les rechutes de leucémie après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons étudié comment la structure de cette diversité biologique, préexistante à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, peut conditionner la récupération immunologique et les complications éventuelles de la greffe et nous analysons actuellement l'impact de cette diversité dans les réponses et toxicités des thérapies cellulaires. Plusieurs projets centrés sur l'hématopoïèse clonale, la greffe de cellules souches hématopoïétiques et les thérapies par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells), font partie de cet axe à cheval entre l'hématologie et l'immunologie, qui vise à mieux comprendre les mécanismes par lesquels le système immunitaire contrôle les maladies et est responsable lui-même de l'éclosion de mécanismes d'évasion.



## Bras contrôle synthétique dans les essais cliniques : preuve de concept à partir de données rétrospectives dans les tumeurs neuroendocrines

### Olayidé BOUSSARI

Fédération française de cancérologie digestive FFCD, France  
Lipides Nutrition Cancer - UMR 1231, Dijon, France

Contact : [Olayide.Boussari@u-bourgogne.fr](mailto:Olayide.Boussari@u-bourgogne.fr)

Les essais avec bras de contrôle externe ou synthétique (ECE) sont une des nouvelles méthodologies d'essais cliniques actuellement en cours d'exploration, notamment dans un contexte de pathologie rare. Les ECE sont des essais comparant un groupe de sujets recevant le traitement expérimental à un groupe « contrôle » de patients qui ne sont pas inclus de façon concomitante comme dans un essai randomisé mais qui proviennent d'autres études déjà terminés dans la plupart des situations.

Nous rappelons brièvement dans un premier temps les recommandations actuelles des autorités de régulation (HAS, FDA) pour mener au mieux ces types d'études. Nous illustrons ensuite cette méthodologie par une mise en œuvre sur des données rétrospectives dans les carcinomes neuroendocrines. Nous disposons de données d'un essai randomisé ainsi que de celles 2 cohortes constituées de patients traités de façon similaire à ceux du bras contrôle de l'essai randomisé. L'idée était, tout en tâchant de coller aux recommandations des autorités sur les ECE, de reproduire les résultats de l'essai randomisé en substituant (totalement ou partiellement) à son bras contrôle originel, des données de patients provenant des 2 cohortes.



# Posters





Nom	Titre	Ville
ATSOU Kueshivi Midodji	L'accès au traitement optimal chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique est affecté par des facteurs non-biologiques : analyse utilisant un algorithme d'apprentissage automatique	DIJON
BANERJEE Mainak	Targeted delivery of molecular glue degraders for multiple myeloma cure	STRASBOURG
BAUDRY Edwige	Efficacy and safety of cabozantinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma : a retrospective multicentric study	NANCY
BOU-GHARIOS Jolie	Cibler l'hypoxie pour radiosensibiliser des lignées de glioblastome	STRASBOURG
BURCKEL Hélène	Irradiation par photons ou protons : quel impact sur la réponse immunitaire radio-induite ?	STRASBOURG
CHÂTEAU Alicia	Modélisation in vitro de l'hétérogénéité cellulaire d'un glioblastome post-exérèse	NANCY
DARDARE Julie	Rôle de la protéine DDB2 dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique	NANCY
DEBASLY Solène	Effets de médicaments homéopathiques sur l'immunité tumorale – Étude dans un modèle 3D multicellulaire	REIMS
DESCHUYTER Marlène	Development of a patient-derived model biobank to provide an accurate tool deciphering brain tumor initiation, progression, and therapeutic resistance	STRASBOURG
DI DOMIZIO Nolwen	Impact of the T310K-mutation of the HPV16-E2 protein on E2/E2BS interaction and E6 oncogene expression	BESANCON
DUBOIS-POT-SCHNEIDER Hélène	Caractérisation moléculaire de l'effet anti-cancéreux du G-1, agoniste du récepteur des œstrogènes GPER, dans les glioblastomes	NANCY
DUMOND Hélène	Impact des œstrogènes et progestatifs dans la progression des gliomes de bas grade	NANCY
FONTAINE Manon	Précarité apprise et dépistage des cancers liés au tabagisme : résultats d'une étude qualitative	STUTT GART
GOZALICHVILI David	Gestion des patients avec protéine C réactive élevée après chirurgie colorectale électorale: étude prospective (GESPACE)	DIJON
HAMMAS Karima	Incidence et tendances du premier carcinome basocellulaire en France entre 1980 et 2019 : une étude à partir de registres en population	MULHOUSE
HUCTEAU Elyse	Effet du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique sur la fatigue neuromusculaire et les dommages musculaires chez des patientes atteintes d'un cancer du sein	STRASBOURG



Nom	Titre	Ville
JACQUOT Guillaume	Chitosan-based hydrogel formulation for subcutaneous administration of monoclonal antibodies	STRASBOURG
LASSALLE Henri-Pierre	Nano-formulation d'agrégats-J de vert d'indocyanine pour l'amélioration de la photo-stabilité et des propriétés photothermique dans une lignée d'adénocarcinome de pharynx	NANCY
LIU David	Atteintes neurotoxiques chimio-induites des sels de platine sur le système nerveux entérique	STRASBOURG
MALLARD Joris	A single chemotherapy administration impairs skeletal muscle mitochondria and increases apoptosis in patients with breast cancer	STRASBOURG
MATHEY Aline	Role of cardiolipin metabolism in the resistance to anticancer agents	DIJON
PALPACUER Clément	Dépistage du Cancer du Poumon par scanner thoracique faible dose dans le Haut-Rhin: présentation du protocole de l'étude DeCanPHaR	MULHOUSE
ROUMIEUX Mathilde	Impact of the DDR1 receptor in metastatic progression of colorectal cancer	REIMS
ROUX-LEVY Cécile	Rôle pronostique des acides gras polyinsaturés du tissu adipeux chez des patients atteints d'un cancer colorectal	DIJON
SAVARY Katia	Rôle du récepteur LRP1 dans la transition épithélio-mésenchymateuse induite par le TGFβ1 et dans l'enrichissement en cellules initiateurs de tumeurs dans le cancer du sein triple négatif	REIMS
TAHA Fayek	Fourier-transform infrared spectroscopy on urine sample as a new diagnostic tool for urothelial cancer	REIMS
TAHA Fayek	Biopsies prostatiques ciblées par fusion d'images échographie/IRM (KOELIS <sup>®</sup> ): impact de l'expérience de l'opérateur sur la détection des cancers cliniquement significatifs	REIMS
TAHA Fayek	Impact of operator experience on transurethral bladder resection outcome	REIMS
TAHA Fayek	PIRADS ≥ 4 MRI lesion: Is performing randomized biopsies still essential?	REIMS
WU Mingyi	Impact of GSK3484862-mediated global DNA demethylation in gastric cancer	STRASBOURG
Réseau REVE		



## L'accès au traitement optimal chez les patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique est affecté par des facteurs non-biologiques : analyse utilisant un algorithme d'apprentissage automatique

### Kueshivi Midodji ATSOU<sup>1</sup>

Bernard RACHET<sup>2</sup>, Camille MARINGUE<sup>2</sup>, Edouard CORNET<sup>3</sup>, Marie-Lorraine CHRETIEN<sup>4</sup>, Cédric ROSSI<sup>4</sup>, Laurent REMONTET<sup>5</sup>, Roch GIORGI<sup>6</sup>, Sophie GAUTHIER<sup>1</sup>, Stéphanie GIRARD<sup>1</sup>, Johann BÖCKLE<sup>1</sup>, Stéphane Kroudia WASSE<sup>1</sup>, Hélène RACHOU<sup>7</sup>, Laila BOUZID<sup>7</sup>, Jean-Marc PONCET<sup>3</sup>, Sébastien ORAZIO<sup>7</sup>, Alain MONNEREAU<sup>7</sup>, Xavier TROUSSARD<sup>3</sup>, Marc MAYNADIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Registre des Hémopathies Malignes de la Côte-d'Or, Dijon, France, <sup>2</sup> Inequalities in Cancer Outcomes Network, Department of Non-communicable Disease Epidemiology, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London, WC1E 7HT, UK, <sup>3</sup> Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie, CHU Caen-Normandie, France, <sup>4</sup> Service d'hématologie clinique, CHU de Dijon, France, <sup>5</sup> Hospices civils de Lyon, Pôle Santé publique, Service de biostatistique - bioinformatique, Lyon, France, <sup>6</sup> Aix Marseille Université, APHM, Inserm, IRD, SESSTIM, Sciences économiques & sociales de la santé & traitement de l'information médicale, ISSPAM, Hôpital Timone, BioSTIC, Biostatistique et technologies de l'information et de la communication, Marseille, France, <sup>7</sup> Registre des hémopathies malignes de Gironde, Institut Bergonié, Bordeaux, France

**Contact :** [kueshivi-midodji.atsou@chu-dijon.fr](mailto:kueshivi-midodji.atsou@chu-dijon.fr)

Les patients atteints de Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) non admis dans une unité spécialisée en hématologie lors du parcours de soins ont moins accès au traitement curatif. Notre objectif est de déterminer si l'accès au traitement curatif optimal est affecté par des facteurs non-biologiques.

Nous avons examiné 1033 cas incidents provenant de 3 départements français. Les patients traités dans les 5 jours post-diagnostic par des hématologues académiques (n=297) ont été considérés comme le groupe de référence (n=297). Un modèle de Gradient Boosting Machine (GBM) a été entraîné sur 80% (n=236) des données du groupe de référence puis validé sur les 20% (n=59) restant. Ensuite, GBM a été utilisé pour prédire le traitement des patients ("traitement curatif" si chimiothérapie intensive et "non-traité" si autre) en fonction de leurs caractéristiques clinico-biologiques. Enfin, par une régression logistique multivariable, nous avons déterminé l'association entre le traitement non-optimal (patient non-traité mais prédit traité) et les facteurs non-biologiques (sexe, quintile-EDI, ville de résidence, distance/temps de trajet). Ces analyses ont été répétées 1000 fois pour réduire les incertitudes de prédictions. Les patients prédits, comme non-traités ont été exclus car non-informatifs sur l'accès au traitement curatif (n=471).

Au total, 85% (252/297) des patients référents avaient été traités vs 33% (247/736). L'âge (68,3%), une LAM/MDS secondaire (15,8 %) et le sous-type LAM-autre (5,4 %) étaient les facteurs les plus prédictifs du traitement. Un traitement non-optimal a été identifié chez n=102 patients (10%). Résider en Basse-Normandie (0.65; 95% IC [0.5, 0.8]) ou à plus de 30 minutes d'un hôpital académique était fortement associé à un traitement non-optimal.

Il existe des disparités géographiques dans l'accès au traitement curatif qui sont potentiellement liées à des déserts médicaux ou des différences institutionnelles d'accès aux soins qu'il faudrait réduire.



## Targeted delivery of molecular glue degraders for multiple myeloma cure

**Mainak BANERJEE**

*Nanotranslational Laboratory, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, France*

Contact : [m.banerjee@icans.eu](mailto:m.banerjee@icans.eu)

Among the different types of cancer, Multiple Myeloma (MM), a complex and heterogeneous blood disease, is largely characterized by a drastic proliferation of plasma cells in the bone-marrow leading to severe mortality. Current regimen of MM treatment is lacking satisfactory therapeutic response and no absolute therapy has been enforced in spite of promising preclinical and clinical efficacy by novel protein degraders, bi-specific monoclonal antibody or antibody-drug conjugates (ADCs) and chimeric antigen receptor (CAR) T-cell. The targeted destruction of proteins (TPD) responsible for thriving in cancer by low molecular weight cereblon (CRBN) binding E3-ligase-modulating drugs (CELMoDs) or heterobifunctional ligands such as proteolysis targeted chimeras (PROTAC) have proved to be highly encouraging for the therapy of MM and other cancers. Towards TPD, the preclinical outcomes of CC-885 and clinical advance of CC-90009 is highly promising for alternate MM cure.

However, to date, the poor pharmacokinetic properties of this novel class of molecule and their high side effects limit them to further clinical translation. Overall, the clinical translation of protein degrader drugs, including PROTAC and CELMoDs, is inhibited due to several challenges including: i) optimization of the pharmacokinetic (PK) properties and ii) management of the off target biodistribution (BD) of each molecule leading to undesired toxicity. Therefore, only a few protein degrader drug candidates are currently being validated in clinical trials. Certainly, there is a compelling need to design new strategy to reduce side effects associated with these drugs. Here in, we report to develop polymer-based molecular drugs where optimal BD/PK can be achieved by using polymeric nanoparticle platform to improve the specificity of the drug delivery into the tumor without altering the therapeutic efficiency of these molecules.



## Efficacy and safety of cabozantinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma : a retrospective multicentric study

### Edwige BAUDRY<sup>1</sup>

Laurence ALBIGÈS<sup>2</sup>, Bernard ESCUDIER<sup>2</sup>, Ronan FLIPPOT<sup>2</sup>, Natacha NAOUN<sup>2</sup>, Edouard AUCLIN<sup>3</sup>, Carolina SALDANA<sup>4</sup>, Philippe BARTHELEMY<sup>1</sup>, Lionnel GEOFFROIS<sup>5</sup>, Constance THIBAUT<sup>3</sup>, Manon DE VRIES-BRILLAND<sup>6</sup>, Delphine BORCHIPELLINI<sup>7</sup>, Denis MAILLET<sup>8</sup>, Laure HIRSCH<sup>9</sup>, Charles VAUCHIER<sup>10</sup>, Lucia CARRIL-AJURIA<sup>11</sup>, Emeline COLOMBA<sup>2</sup>, Alice BERNARD-TESSIER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Department of Medical Oncology, France, <sup>2</sup> Gustave Roussy, Department of Cancer Medicine, Université Paris-Saclay, Villejuif, France, <sup>3</sup> Hôpital européen Georges Pompidou, Institut du cancer Paris CARPEM, AP-HP, Department of Medical Oncology, Université Paris Cité, Paris, France, <sup>4</sup> Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Department of Medical Oncology, Université de Paris, Créteil, France, <sup>5</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Department of Medical Oncology, Université de Lorraine, Nancy, France, <sup>6</sup> Institut de cancérologie de l'Ouest, Department of Medical Oncology, Université d'Angers, Angers, France, <sup>7</sup> Centre Antoine-Lacassagne, Department of Medical Oncology, Université Côte d'Azur, Nice, France, <sup>8</sup> Hôpital Lyon-Sud, Université de Lyon, Department of Medical Oncology, Pierre-Bénite, Faculté de médecine Jacques Lisfranc, Saint Etienne, France, <sup>9</sup> Hôpital Cochin-Port Royal, Department of Medical Oncology, AP-HP, Paris, France, <sup>10</sup> Hôpital Bichat, AP-HP, Department of Thoracic Oncology, Université de Paris, Paris, France, <sup>11</sup> CHU Saint Pierre/CHU Brugmann, Brussels, Belgium

Contact : [e.baudry@nancy.unicancer.fr](mailto:e.baudry@nancy.unicancer.fr)

**Background** Despite metastatic renal cell carcinoma (mRCC) expanded treatment options, disease progression ultimately occurs for most patients. Rechallenge may be a compelling strategy in a refractory setting. Cabozantinib is standard of care in first and later lines of therapy, but its activity in rechallenge is unknown.

**Methods** This retrospective study assessed the efficacy and safety of cabozantinib rechallenge, as defined by a second exposure after an interval of  $\geq 3$  months without treatment or  $\geq 1$  other treatment line, in patients with mRCC. The primary endpoint was median progression-free survival (PFS) at rechallenge. Secondary endpoints included overall survival (OS), objective response rate (ORR), and safety at rechallenge.

**Results** We included 51 mRCC patients who received cabozantinib in a rechallenge setting between 2017 and 2022. Median age at diagnosis was 54 years, 78% were male, 90% had clear cell mRCC and 92% prior nephrectomy. Fifteen patients (29%) were rechallenged after a pause in treatment, whereas 36 (70.6%) had  $\geq 1$  other treatment lines between first cabozantinib exposure (CABO-1) and rechallenge (CABO-2). Median PFS was 15.1 months (mo, 95%CI 11.2-22.1) at CABO-1 and 14.4mo (95%CI 9.8-NR) at CABO-2. Median OS was 67.6mo for CABO-1 (95% CI 52.2-NR) and 27.4mo for CABO-2 (95%CI 17.2-NR); ORR was 70.6% for CABO-1 and 60% for CABO-2. CABO-2 PFS was higher for patients with CABO-1 PFS $>12$  months, and for those who discontinued CABO-1 because of toxicity, without statistical significance. There were no unexpected adverse events.

**Discussion** These outcomes must be interpreted carefully in highly selected populations with unusually good prognosis, who survived long enough to run out of new treatment and therefore need a rechallenge strategy. The retrospective nature of our study, small sample size and heterogenous population are the main limitations.



## Cibler l'hypoxie pour radiosensibiliser des lignées de glioblastome

**Jolie BOU-GHARIOS<sup>1,2</sup>**

Georges NOEL<sup>1,2,3</sup>, Hélène BURCKEL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Equipe de radiobiologie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

<sup>2</sup> ICube, UMR7357, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Département de radiothérapie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

**Contact :** [j.bou-gharios@icans.eu](mailto:j.bou-gharios@icans.eu)

Le glioblastome multiforme (GBM) est la tumeur primitive maligne la plus fréquente chez les adultes, représentant 60% de tous les gliomes. En 2005, le « protocole Stupp » EORTC/NCIC est devenu le traitement de référence des GBM. Toutefois, ce traitement n'améliore que modestement la survie des patients avec un taux de survie à 5 ans de 5,5% et une récurrence rapportée dans plus de 90% des cas.

L'hypoxie est reconnue comme une caractéristique des tumeurs cérébrales impliquée dans l'agressivité tumorale et la résistance aux thérapies, dont la radiothérapie. Les facteurs HIF (HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$ ) sont les principaux régulateurs de l'expression des gènes en réponse au taux d'oxygène.

Pour ce projet, nous avons testé différents traitements ciblant l'hypoxie, seuls et combinés aux irradiations (2, 6 et 10 Gy) sur deux lignées cellulaires humaines de glioblastome, U-87 MG et U-251 MG en conditions normoxique et hypoxique. Pour cela, nous avons évalué, en culture monocouche (2D), l'expression de HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$  par western blot et immunofluorescence, la viabilité cellulaire, la quantification de cassures double brin ( $\gamma$ H2AX et 53BP1) par immunofluorescence, la survie clonogénique, la distribution des cellules dans le cycle cellulaire et la migration.

Les résultats obtenus montrent que les traitements testés n'induisent pas de cytotoxicité dans les deux lignées. Les irradiations combinées aux traitements augmentent les cassures double brin résiduelles, modulent les phases du cycle cellulaire en fonction des lignées, radiosensibilisent les lignées et ralentissent la migration cellulaire.

Ces résultats permettront de définir l'intérêt de cibler l'hypoxie en association avec le traitement de première ligne « Stupp » dans la radiosensibilisation des GBM et pourraient apporter une nouvelle perspective de traitement des glioblastomes.



## Irradiation par photons ou protons : quel impact sur la réponse immunitaire radio-induite ?

**Hélène BURCKEL<sup>1,2</sup>**

Anaïs NICOL<sup>1,2</sup>, Carole MURA<sup>1,2</sup>, Lisa FROIDUROT<sup>3</sup>, Véronique MORGAND<sup>3</sup>, Pierre-Antoine LAURENT<sup>3</sup>, Emeric LIMAGNE<sup>4,5</sup>, Romain BOIDOT<sup>5</sup>, Georges NOËL<sup>1,2,6</sup>, Céline MIRJOLET<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Equipe de radiobiologie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Equipe Imagerie multimodale intégrative en santé, ICube, UMR7357, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Equipe de recherche en radiothérapie préclinique et radiobiologie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>4</sup> Equipe CADIR, Inserm 1231, APTBC, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>5</sup> Département de biologie moléculaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>6</sup> Département de radiothérapie, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

Contact : [h.burckel@icans.eu](mailto:h.burckel@icans.eu)

Les radiations ionisantes (RI) ont un impact sur la réponse immunitaire antitumorale. Selon les tumeurs et les modalités de radiothérapie, les RI peuvent induire une réponse immunoactivatrice ou/et immunosuppressive. Certains mécanismes d'immunosuppression peuvent être inhibés par des immunothérapies (IT). L'intérêt de combiner des RI à des IT utilisant des photons (PH) fait l'objet d'essais cliniques. En parallèle, la littérature sur la réponse immune induite par PT reste limitée, pourtant des essais cliniques évaluent l'efficacité des combinaisons de PT/IT. Pour mieux comprendre les mécanismes immunologiques induits par PT et optimiser les combinaisons avec IT, nous avons évalué in vivo le microenvironnement tumoral (MET) et l'activation de voies moléculaires associées après PT ou PH (RI). L'efficacité des combinaisons des RI avec un anti-PD-L1 a également été étudiée.

Des souris Balb/c portant des tumeurs du côlon CT26 sous-cutanées ont été irradiées à 3x8Gy par PT ou PH. Une analyse transcriptomique (RNAseq) a été réalisée 2 et 7 jours après RI. La réponse immunitaire a été évaluée par FACS 7 jours après RI. L'efficacité des traitements a été évaluée par un suivi de la croissance tumorale après combinaison de RI avec un anti-PD-L1.

L'analyse d'enrichissement a montré une surreprésentation des gènes impliqués dans les voies de l'interféron  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  pour les deux modalités de RI. L'étude du MET a montré un réchauffement des tumeurs après RI. Concernant les cellules immunoactivatrices, l'infiltration par les LTCD8<sup>+</sup> a été observée après RI. Une infiltration par les NK et TAM1 a été induite uniquement après PH. Concernant les cellules immunosuppressives, seuls les PT induisent une infiltration par les MDSC et les neutrophiles. En revanche, les Treg sont infiltrés après RI. Enfin, seuls les PH induisent l'expression de PDL1 de façon significative. La combinaison d'anti-PD-L1 avec 3x8Gy délivrées par RI a montré un retard de croissance comparé à 3x8Gy seul.



## Modélisation in vitro de l'hétérogénéité cellulaire d'un glioblastome post-exérèse

**Alicia CHÂTEAU\***

Tristan BRIOT\*, Victor COLAS, Magalie THOMASSIN et Sophie PINEL

*\* equivalent contributors*

*CRAN, UMR 7039, Département BioSiS, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

**Contact :** [alicia.chateau@univ-lorraine.fr](mailto:alicia.chateau@univ-lorraine.fr)

Le traitement des glioblastomes (GBM) par le protocole de Stupp associe chirurgie, radiochimiothérapie concomitante puis chimiothérapie adjuvante par Témazolomide. Ainsi, la zone soumise à l'irradiation contient des cellules tumorales résiduelles ayant infiltré le tissu cérébral péri-tumoral, lui-même riche en astrocytes et microglie. Or, la littérature rapporte l'existence d'une influence réciproque entre cellules tumorales et cellules cérébrales non tumorales en faveur de la progression tumorale. Modéliser in vitro cette hétérogénéité tumorale, qui tient compte des différentes populations cellulaires, s'avère essentielle pour la compréhension des mécanismes de radioréponse et de radiorésistance des glioblastomes et l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans ce contexte, nous avons développé un modèle de triculture en 3D inédit associant cellules tumorales de glioblastome, astrocytes et microglie. Nous avons ainsi pu étudier l'impact des cellules astrocytaires et microgliales sur la progression tumorale, caractérisée en termes de croissance, d'organisation spatiale et d'invasion cellulaire. Conformément aux données de la littérature, nos résultats suggèrent que les astrocytes et la microglie favorisent la progression tumorale, ce qui valide la pertinence de notre modèle. Dans un second temps, nous étudions la sensibilité des cellules tumorales vis-à-vis de la radiothérapie en fonction de la présence ou non des astrocytes et de la microglie. Nos premières observations suggèrent une modification du profil de croissance et d'invasion post-irradiation lorsque les cellules du microenvironnement sont présentes. Le développement des méthodes d'analyses d'images dédiées est nécessaire pour quantifier les effets observés.





## Rôle de la protéine DDB2 dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique

**Julie DARDARE**

Andréa WITZ, Margaux BETZ, Jean-Louis MERLIN, Pauline GILSON, Alexandre HARLE

*Service de biopathologie, Institut de cancérologie de Lorraine, CNRS UMR 7039 CRAN, Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [j.dardare@nancy.unicancer.fr](mailto:j.dardare@nancy.unicancer.fr)

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), qui représente 90 % des cas de cancer du pancréas, est l'un des cancers les plus mortels avec un taux de survie relative à 5 ans d'environ 12 %. En raison de symptômes cliniques tardifs et de l'absence de biomarqueurs spécifiques, 80 % des patients sont diagnostiqués à des stades avancés. Malgré les diverses thérapeutiques disponibles, leur efficacité reste limitée, ce qui souligne le besoin urgent d'identifier de nouveaux biomarqueurs efficaces ainsi que de nouvelles cibles thérapeutiques. La protéine DDB2 (Damage specific DNA Binding protein 2) s'est récemment illustrée à la fois comme suppresseur de tumeur ou oncogène, en fonction du type de cancer. Dans cette étude, nous sommes intéressés au rôle de DDB2 dans le cancer du pancréas, encore inconnu jusqu'à présent. Premièrement, une analyse de données cliniques a démontré un niveau d'expression de la protéine DDB2 réduit en fonction de la progression du PDAC ; de plus un faible niveau d'expression de DDB2 était corrélé à une survie sans maladie plus courte chez les patients. A partir de deux lignées cellulaires de PDAC modifiées pour l'expression de DDB2, nous avons pu démontrer que DDB2 agit en tant que suppresseur de tumeur au niveau des mécanismes de transition épithélio-mésenchymateuse, migration, invasion et prolifération. Au niveau de la réponse aux traitements, DDB2 a démontré des rôles opposés en sensibilisant à la chimiothérapie et à l'inverse en induisant une résistance à la radiothérapie. Ces résultats mettent en avant une utilisation potentielle de la protéine DDB2 en tant que biomarqueur pronostic et prédictif de réponse aux traitements pour les patients atteints de PDAC. Par ailleurs, des résultats préliminaires indiquent que l'expression de DDB2 peut également moduler l'effet radio sensibilisant de l'olaparib, ce qui représente une piste intéressante à explorer pour élargir l'indication de cette thérapeutique dans le PDAC.



## Effets de médicaments homéopathiques sur l'immunité tumorale - Étude dans un modèle 3D multicellulaire

**Solène DEBASLY<sup>1</sup>**

Damien RIOULT<sup>2</sup>, Christine TERRY<sup>3</sup>, Benoit LANGLOIS<sup>1</sup>, Laurent MARTINY<sup>1</sup>, Christophe SCHNEIDER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR 7369, Reims, France

<sup>2</sup> Plateau technique mobile en cytométrie environnementale MOBICYTE, UFR Sciences exactes et naturelles, Université de Reims Champagne-Ardenne/INERIS, Reims, France

<sup>3</sup> Plateforme PICT, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

Contact : [solene.debasly@univ-reims.fr](mailto:solene.debasly@univ-reims.fr)

Le système immunitaire est défini comme une ligne de défense contre les troubles de l'organisme. C'est pourquoi, l'immunothérapie est devenue une méthode de choix dans le traitement de diverses pathologies. Elle a pour but de stimuler les réponses immunitaires dirigées spécifiquement contre des pathogènes. Dans le traitement du cancer, l'efficacité de l'immunothérapie peut être attribuée à l'activation des lymphocytes T qui vont reconnaître les antigènes des cellules cancéreuses et la modulation du système immunitaire par blocage des points de contrôle. Ces événements vont avoir lieu dans le microenvironnement tumoral, composé des vaisseaux sanguins, des fibroblastes synthétisant la matrice extracellulaire ou encore des cellules immunitaires qui excrètent des cytokines et chimiokines. Tous ces composants permettent une communication étroite rendant ce microenvironnement propice au développement tumoral. Afin de mimer au mieux ce microenvironnement, nous avons développé un modèle complexe original en 3D faisant intervenir trois acteurs majeurs. Ainsi, un modèle de sphéroïde multicellulaire contenant des cellules de cancer colorectal ou mammaire et des fibroblastes a été mis au point. L'ajout de PBMCs activés, purifiés à partir de donneurs de sang vient complexifier ce modèle. A l'aide de ce modèle, ainsi qu'à travers l'étude directe sur les PBMCs (sécrétion des cytokines, étude du métabolisme, ...) nous avons pu identifier plusieurs médicaments homéopathiques potentiellement modulateurs de l'immunité. Afin de caractériser au mieux les réponses observées, le recours à des méthodes les plus fines est nécessaire. La cytométrie en flux est alors une des techniques de choix pour caractériser au mieux ce modèle. Ainsi, ce modèle d'étude et ces méthodes d'analyses vont nous permettre d'étudier l'impact des médicaments sur l'immunité tumorale. Ceci pourrait permettre d'encourager le recours à l'homéopathie comme un soin de support sur les effets des traitements existants.



## Development of a patient-derived model biobank to provide an accurate tool deciphering brain tumor initiation, progression, and therapeutic resistance

### **Marlene DESCHUYTER**

Thibaut WOLF, Benoit LHERMITTE, Damien REITA, Quentin FUCHS, Marina PIERREVELCIN, Sophie FOPPOLO, Monique DONTENWILL, Natacha ENTZ-WERLÉ

*Laboratoire de bioimagerie et pathologie - UMR 7021, Faculté de pharmacie, Illkirch-Graffenstaden, France*

**Contact :** [deschuyter@unistra.fr](mailto:deschuyter@unistra.fr)

Brain cancers are the most incident and deadliest tumor types in pediatric and young adult populations. Among them, several histotypes are characterized by their molecular drivers and co-alterations currently guiding our therapeutic strategies. Due to inter- and intra-tumoral heterogeneity, those tumors are becoming rapidly chemo- and radioresistant. To encompass all their intrinsic and extrinsic mechanisms of therapeutic resistances, there is an urgent need to generate accurate brain tumors' modeling to predict therapeutic responses. Patient-derived cell lines (PDCL) remain for now the most reliable model to estimate and mimic evolutive situation. Main difficulties rely on the derivation methods themselves (2D vs. 3D, in vitro vs. in vivo), but also on the methods to validate their molecular similarities comparatively to the primary tumors. Here we collected, through the PEDIAMODECAN program, 105 fresh brain tumors (e.g., 34 low-grade gliomas (LGG), 24 high-grade gliomas, 19 ependymomas, 19 medulloblastomas, 9 other rare entities) to generate PDCL and patient-derived xenografts (PDX). Using Next-Generation Sequencing, methylome assay and spatial transcriptomic we were in capacity to underline similarities with initiated samples. Looking to derivation itself, we successfully maintained 80% samples in 2D cultures and 54% were derived in PDX. As expected, the LGG group shows the higher percentage of failure of PDX generation (90%) and all established LGG PDCLs were limited to a low number of passages. Nevertheless, for high-grade subtypes, PDX generation rate increased to 85,7%. No correlation was observed between derivation success and time between surgical removal and dissociation process. Whereas PDX histology was reproducing the same microscopic features than the primary tumors, methylome assay proves to be a good method to confirm original histotype group. Those primary models afford a large biobank reproducing the diversity of pediatric brain tumors.



## Impact of the T310K-mutation of the HPV16-E2 protein on E2/E2BS interaction and E6 oncogene expression

**Nolwen DI DOMIZIO<sup>1</sup>**

Marine OLIVIER<sup>1</sup>, Jean-Luc PRETET<sup>1,2,3</sup>, Quentin LEPILLER<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> *Carcinogénèse associée aux HPV - EA3181, Besançon, France*

<sup>2</sup> *CNR HPV, France*

<sup>3</sup> *Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire, CHRU Besançon, France*

<sup>4</sup> *Laboratoire de virologie, CHRU Besançon, France*

Contact : [nolwen.di\\_domizio@edu.univ-fcomte.fr](mailto:nolwen.di_domizio@edu.univ-fcomte.fr)

**Background** HPV16 is a leading cause of anogenital and oropharyngeal cancers but the level of oncogenicity may depend on variations inside the HPV16 genome. By studying a cohort of HPV16-infected patients, our group previously described a T310K mutation inside the HPV16-E2 protein. This latter protein plays a key role for the regulation of E6 and E7 viral oncogenes through its fixation on E2 binding sites (E2BS) located in the Long Control Region (LCR) of the HPV16 genome. The aim of this study was to determine the phenotypic impact of the T310K mutation on the E2/E2BS interaction.

**Materials and methods** T310K mutation was reproduced in a pCI-neo-plasmid containing E2 by directed mutagenesis. Appropriate expression of the T310K mutated and non-mutated plasmids was investigated by RT-PCR and western blotting. A second plasmid containing the HPV16-LCR and the Luciferase gene (Luc) was used as a reporter. Co-transfection of these 2 plasmids was performed on U-2 OS cells (HPV negative). CaSki cells were used as a model of HPV-positive cells.

**Results** Co-transfection of the non-mutated pCI-neo-E2 plasmid and the reporter plasmid triggered the expression of the Luc gene, due an appropriate fixation of E2 on E2BS. By contrast, the expression of Luc was abolished in the presence of the T310K-mutated form of E2, suggesting a lack of fixation of this mutated E2 on E2BS. In the model of HPV16+ CaSki cells, expression of E6 was not influenced by the presence of the T310K-mutated or the non-mutated forms of E2.

**Discussion/conclusion** Our results suggest that the T310K mutation in HPV16-E2 protein blocks the appropriate fixation of E2 on E2BS and may favor a deregulated expression of E6 and E7 oncogenes. Further model of HPV-positive cells are needed to confirm these results.



## Caractérisation moléculaire de l'effet anti-cancéreux du G-1, agoniste du récepteur des œstrogènes GPER, dans les glioblastomes

**Hélène DUBOIS-POT-SCHNEIDER<sup>1</sup>**

Alex HIRTZ<sup>1</sup>, Yann BAILLY<sup>1</sup>, Fabien RECH<sup>1,2</sup>, Julien PIERSON<sup>1</sup>, Hélène DUMOND<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, CNRS, CRAN, Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CHRU Nancy, Service de neurochirurgie, Nancy, France

Contact : [helene.dubois-pot-schneider@univ-lorraine.fr](mailto:helene.dubois-pot-schneider@univ-lorraine.fr)

Le glioblastome (GBM) est la tumeur cérébrale primaire la plus fréquente chez l'adulte. Malgré le traitement conventionnel, qui consiste en une résection chirurgicale suivie d'une radiochimiothérapie concomitante, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5%. Peu de facteurs de risque sont clairement identifiés, mais les femmes sont 1,4 fois moins touchées que les hommes, ce qui suggère que la signalisation hormonale, et en particulier celle des œstrogènes, pourrait avoir des propriétés protectrices. De plus, une forte expression du récepteur aux œstrogènes couplé aux protéines G (GPER) est associée à une meilleure survie globale, en particulier chez les femmes (x2) qui produisent une plus grande quantité d'œstrogènes. Nous avons montré l'effet antitumoral de l'agoniste G-1 de GPER *in vivo* dans un modèle de xénogreffe et caractérisé son mécanisme d'action moléculaire *in vitro* par analyse transcriptomique. Selon la dose de G1 utilisée, et la durée du traitement, différents processus sont affectés : synthèse des lipides et des stéroïdes et/ou division cellulaire. Nous avons également identifié pour la première fois un marqueur d'exposition au G-1 dans les glioblastomes: ANGPTL4. Son induction par le G-1 a également été validée dans des lignées primaires de GBM et des échantillons de patients cultivés *ex vivo*.



## Projet Emergence

# Impact des œstrogènes et progestatifs dans la progression des gliomes de bas grade

## Hélène DUMOND<sup>1</sup>

Alex HIRTZ<sup>1</sup>, Fabien RECH<sup>1,2</sup>, Hélène DUBOIS-POT-SCHNEIDER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, CNRS, CRAN, Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CHRU Nancy, Service de neurochirurgie, Nancy, France

Contact : [helene.dumond@univ-lorraine.fr](mailto:helene.dumond@univ-lorraine.fr)

Le sexe féminin, la prise de contraceptifs oraux ou de traitement substitutif de la ménopause contenant des œstrogènes et des progestatifs sont corrélés à un risque moindre de développer un glioblastome et à un meilleur pronostic en réponse au traitement anticancéreux. Paradoxalement, la grossesse est associée à la croissance et à la progression des gliomes de bas grade. Jusqu'à présent, ces observations contradictoires n'ont pu être reliées à l'expression et la fonctionnalité des formes canoniques de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone, recherchées en clinique pour le diagnostic d'autres cancers. Ce projet proposait pour la première fois d'analyser les liens entre gliomes de bas grade et mécanismes d'action des hormones, grâce à la collaboration entre le service de neuro-oncologie du CHRU de Nancy et des biologistes cellulaires et moléculaires du CRAN. Les prélèvements de gliomes de bas grade ont été collectés à la résection, l'expression et l'activité des isoformes de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone analysées. Les données obtenues ont été complétées avec celles disponibles dans les bases publiques. Les résultats obtenus ont permis de faire émerger de nouveaux biomarqueurs prédictifs de l'évolution tumorale.



## Précarité apprise et dépistage des cancers liés au tabagisme : Résultats d'une étude qualitative

**Manon FONTAINE<sup>1</sup>**

Karl-Leo SCHWERING<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut la Personne en médecine, Paris, France

<sup>2</sup> Université Sorbonne Paris Nord / UTRPP, Paris, France

Contact : [manon.fontaine@u-paris.fr](mailto:manon.fontaine@u-paris.fr)

Des programmes nationaux de dépistage par scanner thoracique sont en cours d'évaluation dans de nombreux pays occidentaux, car son potentiel à réduire la mortalité due au cancer du poumon a été démontré. Toutefois, ces stratégies préventives sont porteuses d'un conflit potentiel entre les intérêts collectifs et individuels, notamment car une procédure bénéfique pour la santé publique peut être préjudiciable à de nombreux individus pris individuellement. La plupart des études sur le dépistage du cancer lié au tabac se concentrent sur l'amélioration des procédures en termes de santé publique, et prennent plus rarement en compte les implications subjectives. Par cette recherche qualitative visant à évaluer l'expérience des participants à un essai de dépistage des cancers liés au tabagisme, nous avons gagné en compréhension sur l'expérience subjective du dépistage et les processus psychologiques sous-jacents. Une théorisation ancrée de la « précarité apprise » a été développée à partir de l'analyse inductive et itérative de 46 entretiens menés auprès de 22 personnes (entre 55 et 85 ans, anciennement ou actuellement grosses fumeuses), à trois moments du processus de dépistage (T0, +1 mois, +1 an). Trois catégories conceptuelles ont émergé : « Confrontation à la précarité », « Traitement psychique de la précarité », « Apprendre de la précarité ». Les réactions subjectives des personnes au dépistage des cancers liés au tabagisme dépendent de la façon dont leur perception de leur santé et de leurs perspectives de santé a été façonnée par des expériences antérieures de confrontation à la précarité (vulnérabilité biologique et mortalité) et par les stratégies psychologiques développées. Inversement, l'expérience du dépistage peut devenir un moment propice à l'apprentissage en ce qui concerne le développement et la consolidation de stratégies d'adaptation pour faire face à la fragilisation progressive du corps et à la perspective de la mort.



## Projet Emergence

# Gestion des patients avec protéine C réactive élevée après chirurgie colorectale éleative: étude prospective (GESPACE)

## David GOZALICHVILI<sup>1</sup>

Isabelle FOURNEL<sup>2</sup>, David ORRY<sup>3</sup>, Nathan MORENO-LOPEZ<sup>4</sup>, Pablo ORTEGA-DEBALLON<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Service de Chirurgie générale et digestive, CHU de Dijon, Dijon, France

<sup>2</sup> Inserm CIC1432, Dijon, France

<sup>3</sup> Service de Chirurgie cancérologique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>4</sup> Inserm UMR 1231, Université de Bourgogne, Dijon, France

Contact : [david.gozalichvili@chu-dijon.fr](mailto:david.gozalichvili@chu-dijon.fr)

**Contexte** La fistule anastomotique est la complication la plus redoutée après chirurgie colorectale programmée. La protéine C réactive (CRP) s'est avéré un marqueur précoce et fiable pour alerter de la survenue de complications infectieuses de la chirurgie colorectale. Mais la démarche diagnostique à mettre en place en cas de CRP élevée n'est pas codifiée. Un algorithme de prise en charge clinique proactive est proposé et sera évalué de façon prospective pour vérifier si le diagnostic précoce se traduit en un bénéfice clinique pour les patients.

**Méthodes** Un algorithme clinique est mis en place pour les seuls patients présentant une CRP > 125 au 4<sup>ème</sup> jour postopératoire d'une colectomie et ayant accepté de participer à l'étude GESPACE. Il implique la réalisation d'un scanner en urgence suivie d'un traitement adapté selon le résultat (antibiotiques, drainage radiologique, endoscopie ou reprise chirurgicale +/- démontage de l'anastomose +/- stomie. Le succès (critère de jugement principal) est défini comme la proportion de ces patients avec une durée totale d'hospitalisation inférieure à 15 jours pendant le premier mois postopératoire. Les critères secondaires sont l'applicabilité du protocole en conditions réelles, le nombre de stomies créés, la durée d'hospitalisation en réanimation. Le calcul du nombre de sujets est fait à 105 patients.

**Résultats.** 106 patients ont été inclus dans l'étude et répartis en deux groupes comparatifs selon le respect ou non du protocole de prise en charge. L'indication de la résection digestive était carcinologique chez 74 patients (70%). Il n'y avait pas de différence significative de la durée d'hospitalisation selon que le protocole soit respecté ou pas (14 et 15 jours, respectivement). L'endoscopie s'est avérée non faisable, que ce soit par refus du patient, du chirurgien, de l'endoscopiste, ou pour des problèmes d'organisation. Les deux groupes ne différaient en aucun autre point (morbi-mortalité, passage en réanimation, stomies).





## Incidence et tendances du premier carcinome basocellulaire en France entre 1980 et 2019 : une étude à partir de registres en population

**Karima HAMMAS<sup>1</sup>**

Charlée NARDIN<sup>2</sup>, Séverine BOYER<sup>1</sup>, Catherine MICHEL<sup>3</sup>, François AUBIN<sup>2</sup>, Anne-Sophie WORONOFF<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Registre des cancers du Haut-Rhin, GHRMSA, Mulhouse, France

<sup>2</sup> Dermatologie, Inserm U1098, CHU de Besançon, Université de Franche-Comté, Besançon, France

<sup>3</sup> Dermatologie, GHRMSA, Mulhouse, France

<sup>4</sup> Registre des tumeurs du Doubs, CHU de Besançon, Besançon, France

Contact : [karima.hammas@ghrmsa.fr](mailto:karima.hammas@ghrmsa.fr)

**Contexte** Le carcinome basocellulaire (CB) est la tumeur maligne la plus répandue dans le monde. Dans la plupart des pays, les CB ne sont que partiellement ou pas du tout enregistrés et les données sur l'incidence sont rares.

**Méthodes** Cette étude en population a utilisé les données des deux seuls registres des cancers français (Doubs et Haut-Rhin) qui enregistrent en routine les CB. Les taux d'incidence standardisés (TIS) sur l'âge ont été calculés pour 100 000 personnes-années (p-a). Les tendances et les pourcentages de variations annuelles ont été estimés à l'aide d'une analyse de type joinpoint.

**Résultats** Au total, 49 065 patients ont été diagnostiqués d'un premier CB au cours de la période d'étude. L'âge médian au diagnostic était de 69 ans et les CB étaient principalement localisés au niveau de la tête et du cou (68,8%). Dans le Doubs, entre 1980 et 2016, le TIS des CB est passé de 59,9 à 183,1 pour 100 000 p-a. L'augmentation annuelle chez les hommes était de 5,72% avant 1999 et de 1,49% après 1999, et chez les femmes de 4,56% avant 2001 et de 1,31% après 2001. Dans le Haut-Rhin, le TIS est passé de 139,2 en 1991 à 183,6 pour 100 000 p-a en 2019. Le TIS a augmenté annuellement chez les hommes de 2,30 % avant 2000 et de 0,33 % après 2000 ; chez les femmes, il a augmenté de 0,97 % sur l'ensemble de la période (1991-2019). À partir de 60 ans, les hommes présentaient des taux d'incidence beaucoup plus élevés que les femmes, l'écart maximal entre les sexes étant observé chez les patients les plus âgés.

**Conclusion** L'incidence du CB a augmenté depuis 1980 et continue d'augmenter, en particulier chez les hommes et les personnes âgées. Un ralentissement a été observé autour de l'année 2000, pouvant résulter des politiques de prévention. Cette étude, la première en France à présenter des estimations d'incidence du CB à partir de données exhaustives en population, permet de souligner la nécessité de maintenir des stratégies de prévention efficaces.



## Effet du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique sur la fatigue neuromusculaire et les dommages musculaires chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

**Elyse HUCTEAU<sup>1,2,3</sup>**

Joris MALLARD<sup>1,2,3</sup>, Chiara BARBI<sup>4</sup>, Massimo VENTURELLI<sup>4</sup>, Roland SCHOTT<sup>1</sup>, Xavier PIVOT<sup>1</sup>, Fabrice FAVRET<sup>2,3</sup>, Guillaume P DUCROCQ<sup>2,3</sup>, Stéphane P DUFOUR<sup>2,3</sup>, Allan F PAGANO<sup>2,3</sup>, Thomas J HUREAU<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France

<sup>2</sup> Biomedicine Research Center of Strasbourg (CRBS), UR 3072, « Mitochondrie, Stress oxydant, Protection musculaire », University of Strasbourg, France

<sup>3</sup> Faculty of Sport Sciences, European Center for Education, Research and Innovation in Exercise Physiology (CEERIPE), University of Strasbourg, France

<sup>4</sup> Department of Neurosciences, Biomedicine, and Movement, University of Verona, Italy

Contact : [e.hucteau@icans.eu](mailto:e.hucteau@icans.eu)

**Introduction** Afin de lutter contre le déconditionnement musculaire observé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie, le pédalage excentrique est intéressant de par la forte contrainte neuromusculaire qu'il permet d'induire tout en minimisant la contrainte cardiorespiratoire. L'objectif était d'étudier les réponses neuromusculaires et cardiorespiratoires du pédalage excentrique versus concentrique, encore inconnues chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

**Méthode** Neuf patientes atteintes d'un cancer du sein ont réalisé trois sessions de pédalage: une session excentrique (EXC), et deux sessions concentriques réalisées à la même puissance (CON PUISS) ou à la même consommation d'oxygène (CON VO<sub>2</sub>). La fatigue neuromusculaire, centrale et périphérique ont été quantifiés avant et après l'exercice à l'aide de stimulations électriques nerveuses. La consommation d'oxygène a été mesurée pendant l'exercice. Les dommages musculaires systémiques ont été quantifiés par l'activité de la créatine kinase (CK) et du lactate déshydrogénase (LDH).

**Résultats** La fatigue neuromusculaire était plus importante en EXC ( $P < 0,001$ ) et peut s'expliquer par une augmentation de la fatigue centrale ( $P < 0,001$ ). La fatigue périphérique était similaire entre EXC et CON PUISS ( $P > 0,99$ ), mais était plus faible en CON VO<sub>2</sub> ( $P < 0,001$ ). La consommation d'oxygène était deux fois plus élevée en CON PUISS qu'en EXC et CON VO<sub>2</sub> ( $P < 0,001$ ). Aucun changement d'activités de la CK et du LDH n'a été rapporté.

**Conclusion** Le pédalage excentrique permet d'induire une fatigue neuromusculaire plus importante que le pédalage concentrique (à même puissance ou à même VO<sub>2</sub>), avec des dommages musculaires limités. A la même puissance, le pédalage excentrique permet une forte réduction des contraintes cardiorespiratoires, ce qui semble particulièrement intéressant pour contrecarrer le déconditionnement musculaire des patientes atteintes d'un cancer du sein.



## Chitosan-based hydrogel formulation for subcutaneous administration of monoclonal antibodies

**Guillaume JACQUOT<sup>3,4,5</sup>**

Thomas GRÉA<sup>1,2</sup>, Arthur DURAND<sup>1,6</sup>, Clélia MATHIEU<sup>3,5</sup>, Adeline GASSER<sup>3,5</sup>, Chen ZHU<sup>3,5,7</sup>, Mainak BANERJEE<sup>3,5,7</sup>, Elyse HUCTEAU<sup>3,8</sup>, Joris MALLARD<sup>3,8</sup>, Bogdan V. POPESCU<sup>3,5</sup>, Eloise THOMAS<sup>9</sup>, David KRYZA<sup>9,10</sup>, Jacqueline SIDI-BOUMEDINE<sup>9,10</sup>, Giuseppe FERRAUTO<sup>11</sup>, Eliana GIANOLIO<sup>11</sup>, Guillaume FLEITH<sup>12</sup>, Jérôme COMBET<sup>12</sup>, Susana BRUN<sup>13</sup>, Stéphane ERB<sup>5,14,15</sup>, Sarah CIANFERANI<sup>5,14,15</sup>, Loïc J. CHARBONNIÈRE<sup>7</sup>, Lyne FELLMANN<sup>16</sup>, Céline MIRJOLET<sup>17,18</sup>, Laurent DAVID<sup>2</sup>, Olivier TILLEMENT<sup>1</sup>, François LUX<sup>1,19</sup>, Sébastien HARLEPP<sup>3,5</sup>, Xavier PIVOT<sup>3,5</sup>, Alexandre DETAPPE<sup>3,5,7</sup>

<sup>1</sup> Institut Lumière Matière, UMR5306, Université Claude Bernard Lyon1-CNRS, Université de Lyon, Villeurbanne, France, <sup>2</sup> Université Claude Bernard Lyon 1, INSA Lyon, Université Jean Monet, CNRS, UMR 5223 Ingénierie des matériaux polymères (IMP), Villeurbanne, France, <sup>3</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France, <sup>4</sup> Nano-H, St Quentin Fallavier, France, <sup>5</sup> Strasbourg Drug Discovery and Development Institute (IMS), Strasbourg, France, <sup>6</sup> MexBrain, Villeurbanne, France, <sup>7</sup> Equipe de synthèse pour l'analyse, Institut pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC), UMR 7178 CNRS/Université de Strasbourg, Strasbourg, France, <sup>8</sup> Biomedicine Research Centre of Strasbourg (CRBS), Mitochondria, oxidative stress, and muscular protection laboratory (UR 3072), Strasbourg, France, <sup>9</sup> LAGEPP Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR5007, Villeurbanne, France, <sup>10</sup> Imthernat Platform, Hospices civils de Lyon, Lyon, France, <sup>11</sup> Molecular Imaging Center, Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, University of Turin, Turin, Italy, <sup>12</sup> Université de Strasbourg, CNRS, Institut Charles Sadron (UPR22), Strasbourg, France, <sup>13</sup> Poly-Dtech, Strasbourg, France, <sup>14</sup> Laboratoire de spectrométrie de masse bio-organique, IPHC UMR 7178, Université de Strasbourg, CNRS, Strasbourg, France, <sup>15</sup> Infrastructure nationale de protéomique ProFI -FR2048, Strasbourg, France, <sup>16</sup> SILABE, Université de Strasbourg, Niederhausbergen, France, <sup>17</sup> Radiation Oncology Department, Preclinical Radiation Therapy and Radiobiology Unit, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, <sup>18</sup> TIReCS team, Inserm UMR 1231, Dijon, France, <sup>19</sup> Institut universitaire de France (IUF), Paris, France

Contact : [g.jacquot@icans.eu](mailto:g.jacquot@icans.eu)

Subcutaneous (SC) administration of monoclonal antibodies (mAbs) is an established approach for enhancing therapeutic outcomes and patient adherence to treatment. The FDA-/EMA-approved enzymatic approach using recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) for mAbs SC delivery involves the degradation of hyaluronate of the extracellular matrix to increase tissue permeability, compared to the free SC administration. However, this approach lacks tunable release properties and necessitates individual optimization for each mAb. To overcome this drawback, polysaccharide hydrogels, formed by physical interchain interactions, are possible alternatives because they exhibit favorable tunable physicochemical and biodegradability properties. To date, none were found to exhibit simultaneously biocompatibility, biodegradability, and controlled release properties for large protein after SC delivery ( $\geq 150$  kDa).

Here, we report the development of a novel two-component hydrogel comprising chitosan and chitosan@DOTAGA that can be minute-mixed with mAbs formulations initially developed for intravenous (IV) administration to repurpose them as novel tunable SC formulations.



We validated this hydrogel formulation in mice with mAbs (trastuzumab, trastuzumab biosimilars, rituximab) and in nonhuman primates (NHPs) with trastuzumab administered with clinically-relevant volumes of hydrogel confirming the biodegradability and biocompatibility of this material. Further, pharmacokinetic studies in mice and in NHPs demonstrated the ability to achieve tunable controlled release, based on the hydrogel formulation, a feat currently unattainable with rHuPH20, but also the possibility to obtain comparable pharmacokinetic parameters to that of the rHuPH20+mAbs formulation for a faster clinical translation approval. These results suggest the potential for rapid translational application to humans and open possibilities for the clinical development of this novel formulation for subcutaneous (SC) biosimilars.



## Projet Emergence

# Nano-formulation d'agrégats-J de vert d'indocyanine pour l'amélioration de la photo-stabilité et des propriétés photothermique dans une lignée d'adénocarcinome de pharynx

**Henri-Pierre LASSALLE<sup>1</sup>**

Yann BERNHARD<sup>2</sup>, Nadia CANILHO<sup>2</sup>, Stéphanie GRANDEMANGE<sup>1</sup>, Marie MILLARD<sup>1,2</sup>, Maxime MOURER<sup>2</sup>, Stéphane PARANT<sup>2</sup>, Andréa PASC<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, CNRS, CRAN UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CNRS, L2CM UMR 7053, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Contact : [henri-pierre.lassalle@univ-lorraine.fr](mailto:henri-pierre.lassalle@univ-lorraine.fr)

Extension de la thérapie photodynamique ne nécessitant pas d'oxygène pour interagir avec les cellules, la thérapie photothermique (PTT) est basée sur l'augmentation de la température à l'intérieur des cellules cancéreuses. Cette thérapie anticancéreuse est une approche prometteuse dû à son faible effet invasif et à son utilisation dans la région du proche infrarouge (NIR) permettant une pénétration en profondeur dans les tissus biologiques.

Le vert d'indocyanine (ICG) est un agent de contraste fluorescent cliniquement approuvé pour la réalisation d'angiographie oculaire et pour la mesure du volume et débit sanguin. L'ICG présente également un effet photothermique intéressant. Cependant, sa rapide photodégradation, son instabilité en solution corrélée à une rapide clairance dans l'organisme (2-4min en circulation), ont conduit à l'utilisation d'agrégats « J » d'ICG (ICG-J) comme nouvel agent photothermique. Décrit depuis quelques années, ces agrégats présentent un décalage du spectre d'absorbance vers le rouge (passent de 785 nm à 890 nm) et une meilleure efficacité photothermique 1. Malheureusement, son manque de stabilité en solution et en présence de protéines plasmatiques ont conduit à une efficacité limitée in vivo 2.

Notre stratégie est donc de combiner les avantages des ICG-J tout en améliorant leur stabilité et leur capacité thermique grâce à une stabilisation par des molécules cationiques de calix[4]arène (CX) en réalisant une nanopréciipitation ICG-J/CX. Cette stratégie se base sur les travaux réalisés en 2016 par l'équipe de Yasuda qui a mis en évidence une amélioration de la stabilité ainsi que des propriétés optiques de l'ICG après une complexation avec des molécules de CX 3.

Le but de cette étude est donc de déterminer si la nanopréciipitation ICG-J/CX influence et améliore les propriétés physico-chimiques, photostabilité, accumulation et efficacité photothermique in vitro.



## Atteintes neurotoxiques chimio-induites des sels de platine sur le système nerveux entérique

**David LIU**

Georg MELLITZER, Véronique DEVIGNOT

*Interface de recherche fondamentale et appliquée en cancérologie IRFAC - Inserm U1113, Strasbourg, France*

Contact : [david.liu@etu.unistra.fr](mailto:david.liu@etu.unistra.fr)

Les cancers du tractus gastro-intestinal représentent dans le monde plus de 3,5M de nouveaux cas en 2020 et comprennent principalement les cancers colorectaux (CRC), gastriques et œsophagiens. Avec l'évolution des traitements, la survie s'est progressivement améliorée : 63% à 5 ans pour les CRC, mais reste encore <30% à 5 ans pour les cancers œsogastriques. Cette évolution fait considérer ces pathologies sous le prisme des maladies chroniques. Ainsi, l'objectif de survie globale seul est aujourd'hui insuffisant et il est nécessaire de considérer les objectifs de qualité de vie.

Parmi l'arsenal thérapeutique, les sels de platine ont un rôle prédominant. Malgré le développement de nouvelles molécules telles que l'oxaliplatine, leur usage reste limité par les effets secondaires dont les neuropathies chimio-induites. Du fait de cette neuropathie cumulative, la neurotoxicité représente le deuxième facteur limitant les protocoles thérapeutiques après les toxicités hématologiques.

Le système nerveux entérique (SNE) - qualifié de « second cerveau » - est composé de 400 à 600M de neurones, il s'agit d'un système nerveux intégratif contrôlant les fonctions gastro-intestinales. Il n'est pas exempt d'atteinte neurotoxique au cours des traitements et peut participer aux effets secondaires invalidants.

A l'aide d'une combinaison d'analyses sur le modèle murin mais aussi sur des échantillons humains nous montrons que les protocoles oncologiques à base de sels de platine provoquent des lésions du SNE. Après une phase aiguë inflammatoire, une phase de mort cellulaire survient impliquant les effecteurs de la famille des facteurs de transcription de p53. De plus, nous montrons que ces processus sont accessibles par des moyens pharmacologiques existants.

Au total ces travaux mettent en évidence et explorent l'atteinte chimio-toxique des chimiothérapies sur le SNE dans le modèle murin et chez l'Homme mais ouvrent aussi des voies à d'éventuelles thérapeutiques permettant sa protection.



## A single chemotherapy administration impairs skeletal muscle mitochondria and increases apoptosis in patients with breast cancer

**Joris MALLARD<sup>1,2,3</sup>**

Elyse HUCTEAU<sup>1,2,3</sup>, Laura BENDER<sup>3</sup>, Fabien MOINARD-BUTOT<sup>3</sup>, Emma ROCHELLE<sup>1</sup>, Lauréline BOUTONNET<sup>1</sup>, Antoine GRANDPERRIN<sup>1,2</sup>, Roland SCHOTT<sup>3</sup>, Carole PFLUMIO<sup>3</sup>, Philippe TRENSZ<sup>3</sup>, Michal KALISH-WEINDLING<sup>3</sup>, Anne-Laure CHARLES<sup>1</sup>, Bernard GÉNY<sup>1,2</sup>, Fabrice FAVRET<sup>1,2</sup>, Xavier PIVOT<sup>3</sup>, Thomas J HUREAU<sup>1,2</sup>, Allan F PAGANO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Biomedicine Research Center of Strasbourg (CRBS), UR 3072, « Mitochondrie, Stress oxydant, Protection musculaire », University of Strasbourg, France

<sup>2</sup> Faculty of Sport Sciences, European Center for Education, Research and Innovation in Exercise Physiology (CEERIPE), University of Strasbourg, France

<sup>3</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France

Contact : [j.mallard@icans.eu](mailto:j.mallard@icans.eu)

**Background** Breast cancer patients are treated with sequential administrations of epirubicin-cyclophosphamide (EC) and paclitaxel (TAX). The chronic effect of this treatment induces skeletal muscle mitochondrial alterations, but the specific effect due to each type of chemotherapy agent is unknown. Thus, this study aimed to investigate the effect of a single administration of EC or TAX on skeletal muscle mitochondria.

**Method** Twenty breast cancer patients were included and allocated to the EC or TAX group. Skeletal muscle biopsies were collected from the vastus lateralis before the first administration of EC or TAX (pre) and 4 days later (post). Mitochondrial respiratory capacity recording, reactive oxygen species production, western blotting and histological analyses were performed.

**Results** Mitochondrial respiratory capacity was reduced only post-EC (-29%;  $p < 0.05$ ). If H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production was unchanged post-EC, an increase was observed post-TAX (+25%;  $p < 0.05$ ). We found a decrease in mitochondrial content, as shown post-EC by a decrease in the protein levels of citrate synthase (-53%;  $p < 0.01$ ) and VDAC (-39%;  $p < 0.01$ ). Despite no changes in mitochondrial fission, a decrease in the expression of mitochondrial fusion was found post-EC (OPA1; -60%;  $p < 0.01$ ). We explored several markers of mitophagy and found reductions post-EC in the protein levels of PINK1 (-63%;  $p < 0.01$ ) and Parkin (-56%;  $p = 0.01$ ), without changes post-TAX. An increasing trend in Bax protein level was found post-EC (+96%;  $p = 0.07$ ) and post-TAX (+77%;  $p = 0.07$ ). If an increasing trend in TUNEL-positive signal was observed post-EC (+68%;  $p = 0.08$ ), upregulation was highlighted post-TAX (+86%;  $p < 0.01$ ), suggesting activation of the apoptosis process.

**Discussion** We demonstrated that a single administration of EC induced substantial mitochondrial alterations in the skeletal muscle of breast cancer patients in only 4 days while TAX administration did not worsen these alterations.



## Role of cardiolipin metabolism in the resistance to anticancer agents

**Aline MATHEY<sup>1,2</sup>**

Virginie AIRES<sup>1,2</sup>, Aurélie MIALHE<sup>1,2</sup>, François HERMETET<sup>1,2</sup>, Jean-Paul PAIS DE BARROS<sup>1,2,3</sup> & Dominique DELMAS<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Université de Bourgogne, Dijon, France

<sup>2</sup> Inserm Research Center U1231 - Cancer and Adaptive Immune Response Team, Bioactive Molecules and Health Research Group, Dijon, France

<sup>3</sup> Inserm Research Center U1231 - Lipidomic Analytical Platform, Dijon, France

<sup>4</sup> Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

Contact : [aline.mathey52@gmail.com](mailto:aline.mathey52@gmail.com)

Lipid metabolic reprogramming is now well-recognized as a major feature of malignancy and therapy resistance. Aside from exacerbated de novo lipogenesis, cardiolipin (CL) metabolism could represent a potential therapeutic target. These mitochondria-specific phospholipids are notably involved in the stabilization of the respiratory chain complexes, mitochondrial dynamics and the regulation of apoptotic cell death. Some studies have suggested that alterations in CL content and/or composition may be linked with resistance of tumor cells to chemotherapies. However, the mechanisms underlining CL alterations as well as those linking these metabolic disturbances and chemoresistance are not yet fully understood. Among anticancer drugs used in clinical trials, Aplidin® (APL), a marine-derived depsipeptide, shows a therapeutic efficacy limited in solid tumors thus requiring the identification of new therapeutic targets. Hence, we sought to better understand the role of CL metabolism in cancer cell resistance to APL using two human cervical cancer models: the APL-resistant HeLa cell line (APLR) and the sensitive one (WT); and athymic Nude mice bearing WT and APLR tumors.

Lipidomic analyses revealed that APLR cells display decreased levels of total CL as compared to WT cells associated with a shift from CL species enriched in palmitoleic acid to oleic acid-containing CL species in APLR cells. We next found that these alterations are correlated with a modulation of CL-metabolizing enzymes, which seems to be confirmed in xenograft mouse models. Finally, our research showed that APL-resistant phenotype is defined by an alteration of mitochondrial respiration and an inactivation of APL-induced mitochondrial apoptotic pathway.

Altogether, our findings provide a deeper insight into the existing relationships between CL metabolism and the resistance of tumor cells to chemotherapeutic drugs, thus highlighting new potential therapeutic targets to restore tumor sensitivity.





## Dépistage du Cancer du Poumon par scanner thoracique faible dose dans le Haut-Rhin: présentation du protocole de l'étude DeCanPHaR

### Clément PALPACUER<sup>1</sup>

Clara BIZOT<sup>2</sup>, Karima HAMMAS<sup>3</sup>, Didier DEBIEUVRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GHRMSA, Mulhouse, France

<sup>2</sup> Cabinet de médecine générale, Colmar, France

<sup>3</sup> Registre des cancers du Haut-Rhin - GHRMSA, Mulhouse, France

Contact : [clement.palpacuer@ghrmsa.fr](mailto:clement.palpacuer@ghrmsa.fr)

**Contexte** Le cancer du poumon est diagnostiqué à un stade avancé chez environ deux patients sur trois, avec une survie à 5 ans de 5%. Dans le cas d'un diagnostic à un stade plus précoce, le pronostic est meilleur, avec une survie à 5 ans de 90%. Depuis 2022, la Haute Autorité de Santé encourage les expérimentations en vie réelle du dépistage par scanner thoracique faible dose. Pour la première fois dans le Grand-Est, un protocole évaluant l'adhésion d'un programme de dépistage dans le Haut-Rhin (N°ClinicalTrials.gov NCT06020443) a été mis en place grâce à un financement de la Ligue contre le Cancer.

**Méthodes** Les patients à haut-risque de cancer du poumon seront identifiés par les médecins généralistes. Les personnes âgées de 50 à 74 ans fumant ou ayant fumé (sevrage <15ans) plus de 15 cigarettes/jour pendant >25ans (ou >10cigarettes/jour pendant >30ans), remplissant les critères d'éligibilité se verront prescrire un scanner thoracique faible dose. Une aide au sevrage sera proposée. La dose d'irradiation du scanner ne devra pas dépasser 100 mGy.cm de Produit Dose Longueur. La fréquence des scanners de dépistage sera définie selon les résultats des scanners précédents et conformément aux recommandations de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie thoracique (classiquement, deux scanners à un an d'intervalle puis tous les deux ans). La constitution d'une collection biologique est prévue pour le dosage de biomarqueurs sanguins.

**Critères de jugement** Le taux de patients ayant réalisé le premier scanner de dépistage et les scanners suivants sera mesuré. L'adhérence au sevrage tabagique sera évaluée. La comparaison des stades au diagnostic avant-après la mise en place du dépistage sera étudiée à l'aide des données du Registre des Cancers du Haut-Rhin.

**Perspectives** 18 médecins généralistes participent au programme. 126 patients seront recrutés. L'étude a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes et les premières inclusions vont débiter.



## Impact of the DDR1 receptor in metastatic progression of colorectal cancer

**Mathilde ROUMIEUX<sup>1</sup>**

Christophe SCHNEIDER<sup>1</sup>, Hamid MORJANI<sup>2</sup>, Guillaume COLLIN<sup>2</sup>, Laurent DUCA<sup>1</sup>, Stéphane DEDIEU<sup>1</sup>, Aline APPERT-COLLIN<sup>1\*</sup>, Amar BENNASROUNE<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> UMR CNRS 7369 Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC, UFR Sciences exactes et naturelles, Reims, France

<sup>2</sup> BioSpecT-EA7506, Biospectroscopie translationnelle, Université de Reims Champagne Ardenne URCA, UFR de Pharmacie, Reims, France

\* The authors contributed equally to this work

Contact : [mathilde.roumieux@univ-reims.fr](mailto:mathilde.roumieux@univ-reims.fr)

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide after breast and lung cancers. Interactions between the tumor microenvironment and the extracellular matrix (ECM) play a key role in controlling tumor initiation and progression. ECM provides structural scaffold and regulates cellular functions through specific proteins. Fibrillar collagen is the main component of the ECM and previous studies have shown an increase of type I collagen in tumor tissues compared to normal tissues. Cells interact with fibrillar collagen via their transmembrane receptors, that include integrins and discoidin-domain receptors (DDR1 and DDR2). DDR1 is expressed in colon carcinoma and modulates matrix remodeling to promote metastasis in invasive colon carcinoma. A clinical study conducted by our research team on a cohort of 292 CRC patients showed that DDR1 is highly expressed in CRC tissues and its overexpression is associated with shorter event free survival. The aim of this work is to assess the involvement of DDR1 in cell migration and invasion in colorectal cancer cells. To investigate the role of DDR1 in cell migration and invasion, two CRC cell lines, HCT-116 and HT-29 cells, were infected with lentiviruses encoding either a DDR1-GFP fusion protein or DDR1 shRNA to modulate DDR1 expression. Our results show, in a spheroid model deposited on a coating of type I collagen matrix, that DDR1 overexpression in HT-29 cells induces significantly greater spheroid escape and growth. On the other hand, inhibition of DDR1, either by pharmacological inhibitors (DDR1-IN-1 and Nilotinib) or by a shRNA strategy significantly reduces the invasion of HCT-116 cells in a modified Boyden chamber assay. Tracking by time-lapse videomicroscopy of HCT-116 cells seeded within 3D collagen I matrix shows that receptor inhibition induces a decrease of HCT-116 cells invasiveness. To conclude, all these results suggest that DDR1 could play a key role in cell migration and invasion in CRC.



## Rôle pronostique des acides gras polyinsaturés du tissu adipeux chez des patients atteints d'un cancer colorectal

**Cécile ROUX-LEVY<sup>1</sup>**

Christine BINQUET<sup>1,9,10</sup>, Carole VAYSSE<sup>2</sup>, Marie-Lorraine SCHERRER<sup>3</sup>, Ahmet AYAV<sup>4</sup>, Pablo ORTEGA-DEBALLON<sup>1,5</sup>, Zaher LAKKIS<sup>6</sup>, David LIU<sup>7</sup>, Sophie DEGUELTE<sup>8</sup>, Vanessa COTTET<sup>1,9,10</sup>, pour le groupe d'étude AGARIC

<sup>1</sup> Inserm UMR 1231, Université de Bourgogne, LabEx LipSTIC ANR-11-LABX-0021, Dijon, France, <sup>2</sup> ITERG - Team of Nutrition Life Sciences, Bordeaux, France, <sup>3</sup> Regional Hospital Centre Metz Thionville, Hôpital de Mercy, Department of Digestive, Cancer, Bariatric and Emergency Surgery, Ars-Laquenexy, France, <sup>4</sup> University hospital of Nancy, Hôpital Brabois, Department of general and digestive surgery, Vandoeuvre-les-Nancy, France, <sup>5</sup> University hospital of Dijon, Department of digestive surgical oncology, Dijon, France, <sup>6</sup> University hospital of Besançon, Department of general, digestive and oncologic surgery, Besançon, France, <sup>7</sup> University hospital of Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Department of general and digestive surgery, Strasbourg, France, <sup>8</sup> University hospital of Reims, Department of general, digestive and endocrine surgery, Reims, France, <sup>9</sup> Inserm CIC 1432, Clinical epidemiology team, Faculté de médecine de Dijon, Dijon, France, <sup>10</sup> University hospital of Dijon, Dijon, France

**Contact :** [cecile.roux-levy@u-bourgogne.fr](mailto:cecile.roux-levy@u-bourgogne.fr)

Les apports nutritionnels et la dérégulation du métabolisme des acides gras jouent un rôle dans la progression de diverses tumeurs. La consommation des différents types d'acides gras est difficile à évaluer avec précision par les questionnaires alimentaires. Les biomarqueurs biologiques permettent des évaluations objectives des apports, stockage et biodisponibilité. Nous avons étudié l'association entre le risque de décès et la composition en acides gras polyinsaturés (AGPI) du tissu adipeux sous-cutané abdominal.

Dans l'étude multicentrique AGARIC, parmi 203 patients atteints de cancer colorectal ayant eu une chirurgie curative, du tissu adipeux sous-cutané a été prélevé et analysé pour déterminer la composition en AGPI. Un modèle multivarié à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour évaluer les associations entre les AGPI et la survenue de décès.

Après un suivi médian de 45 mois, 76 patients étaient décédés. Ces patients étaient plus souvent des hommes (72,4% vs 57,5%,  $p=0,04$ ), diabétiques (32,9% vs 13,4%,  $p=0,001$ ), âgés (médiane à 74,5 vs 66,6 ans,  $p<0,001$ ) et avec une consommation élevée d'alcool (47,4% vs 30,7%,  $p=0,005$ ). Un risque accru de décès global a été observé avec des concentrations plus élevées d'acide eicosadiénoïque (hazard ratio tertile3 vs tertile1 (HRT3vsT1)=2,12; intervalle de confiance à 95 % (IC)=1,01-4,42;  $p$ -trend=0,04), d'acide adrénique (HRT3vsT1=3,52; 95%-CI=1,51-8,17;  $p$ -trend=0,005), et 22:5 n-6 (HR T3vsT1=3,50; 95%-CI=1,56-7,87;  $p$ -trend=0,002). A l'inverse, le risque de décès était plus faible lorsque des concentrations plus élevées d'acide  $\gamma$ -linoléique (HRT3vsT1=0,52; 95%-CI=0,27-0,99;  $p$ -trend=0,04) et d'acide gras essentiel acide  $\alpha$ -linoléique (HRT3vsT1=0,47; 95%-CI=0,24-0,93;  $p$ -trend=0,03) étaient observées.

Ces résultats reflètent à la fois les habitudes alimentaires et une altération du métabolisme des AG. Nos résultats exploratoires nécessitent d'être confirmés dans de plus larges études avec une exploration des mécanismes en jeu.



## Rôle du récepteur LRP1 dans la transition épithélio-mésenchymateuse induite par le TGFβ1 et dans l'enrichissement en cellules initiatrices de tumeurs dans le cancer du sein triple négatif

**Katia SAVARY<sup>1</sup>**

Rawan MEZHER<sup>1</sup>, Chloé JEAN<sup>1</sup>, Olivier MICHEAU<sup>2</sup>, Lise CHAZEE<sup>1</sup>, Jérôme DEVY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR CNRS 7369 Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC, Reims, France

<sup>2</sup> Inserm UMR1231 LNC, Equipe « Protéines de choc thermique : mort cellulaire, différenciation cellulaire et propriétés tumorigéniques HSP-pathies », Dijon, France

Contact : [katia.savary@univ-reims.fr](mailto:katia.savary@univ-reims.fr)

Par sa capacité à lier et endocyter de nombreux ligands, LRP-1 est décrit pour son rôle pro- ou antitumoral dans différents types de cancers. Notre équipe a récemment mis en évidence que LRP-1 était fortement exprimé dans plusieurs lignées de cancers du sein triple négatif (CSTN) et favorisait le développement tumoral in vivo dans un modèle murin de xénogreffe (MDA-MB-231). Une étude protéomique comparative des sécrétomes des cellules MDA-MB-231 exprimant ou non LRP-1 a souligné le rôle potentiel de ce récepteur dans la modulation des voies de signalisation du TGFβ.

Dans ce contexte, le but de notre étude a été de 1) caractériser le rôle de LRP-1 dans la signalisation du TGFβ, 2) d'étudier les effets de LRP-1 sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et sur l'enrichissement en cellules initiatrices de tumeurs (CIT).

Nous avons montré que l'expression de gènes cibles du TGFβ était significativement diminuée en l'absence de LRP-1 dans la lignée cellulaire HS578T stimulée par TGFβ.

D'un point de vue fonctionnel, l'extinction de l'expression de LRP-1 dans les modèles HS578T, BT20 et 4T1 était associée à une modification d'expression de plusieurs marqueurs mésenchymateux (vimentine, fibronectine...) en faveur d'un phénotype épithélial.

Enfin, nous nous sommes intéressés au rôle de LRP-1 dans l'enrichissement en CIT. Un test ELDA (Extreme Limiting Dilution Analysis) a été mis au point et réalisé sur des cellules HS578T exprimant ou non LRP-1. Les résultats obtenus ont montré que l'extinction de LRP-1 diminuait l'efficacité des cellules à former des mammosphères (MEF), suggérant un rôle de LRP1 dans le maintien de la population de CIT.

En conclusion, nous avons pu montrer, en utilisant plusieurs lignées de CSTN, que LRP-1 potentialise l'expression de gènes cibles du TGFβ. Enfin, en mettant en évidence le rôle de LRP1 dans la TEM et le maintien des CIT, notre étude suggère l'implication directe de LRP1 dans la progression métastatique des CSTN.



## Fourier-transform infrared spectroscopy on urine sample as a new diagnostic tool for urothelial cancer

**Fayek TAHA**

Elie SARKEES, Stéphane LARRÉ, Olivier PIOT, Vincent VUIBLET

*Biospectroscopie translationnelle - EA 7506, Service d'urologie CHU de Reims, France*

Contact : [tahafayek@msn.com](mailto:tahafayek@msn.com)

**Introduction** Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) on biofluid is a method of vibrational analysis giving an absorption spectrum representative of the molecular composition of this one. The presence of a urothelial carcinoma of bladder (UCB) induces molecular alterations in the urine and therefore would induce spectral changes in the urine detectable by means of chemometric approaches. The objective is to evaluate the interest of the analysis of fresh total urine samples by FTIR as a potential diagnostic tool for UCB.

**Methods** We collected urine samples from all consenting patients undergoing cystoscopy in our hospital from October 2020 to June 2021. After a technical phase including drying of samples, urine were analyzed by FTIR. An Extended Multiplicative Signal Correction (EMSC) was applied to the spectra in order to make them comparable and an Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) analysis was used to detect and exclude outliers spectra. Spectra of patients with urothelial tumor of the bladder as well as control samples were selected. Two supervised prediction models were tested (Random Forest and Support Vector Machine) according to a cross-validation at 4 fields after a selection of wavenumbers by a statistical Gini test.

**Results** A total of 650 samples were collected, analyzed by infrared spectroscopy and pre-treated. In the data set for the supervised analysis, 53 samples were included in the tumor group and 50 in the control group. The Support Vector Machine is the model that provides the best classification accuracy with a sensitivity and specificity of 75.5% and 64% respectively. The AUC of the model was 0.757.

**Conclusion** FTIR is a urine analysis method requiring simple preparation and low cost but whose classification accuracy remains to be improved for clinical application in the diagnosis of urothelial tumors of the bladder.



## Biopsies prostatiques ciblées par fusion d'images échographie/IRM (KOELIS<sup>®</sup>) : impact de l'expérience de l'opérateur sur la détection des cancers cliniquement significatifs

### Fayek TAHA

Benjamin BRANCHU, Stéphane LARRÉ

Service d'urologie CHU de Reims, France

Contact : [tahafayek@msn.com](mailto:tahafayek@msn.com)

**Introduction** Il existe peu de données sur l'impact de l'expérience de l'opérateur sur la détection des cancers prostatiques pour les biopsies ciblées par fusion d'images Echographie/IRM Koelis<sup>®</sup>. L'objectif principal est d'évaluer l'impact de l'expérience de l'opérateur sur la détection des cancers cliniquement significatifs (défini par la présence d'un cancer ISUP $\geq$ 2 ou d'une longueur de cancer de 5 m par carotte). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact sur la détection des cancers ISUP $\geq$ 2, de tous les cancers prostatiques et sur la longueur de cancer par carotte.

**Méthode** Des données rétrospectives sur des biopsies réalisées de 2015 à 2021 par les opérateurs ayant réalisés au moins 20 procédures dans notre centre ont été recueillies. Les patients avec au moins une lésion PIRADS  $\geq$  3 ont été inclus. Une courbe ROC sur le critère de jugement principal a été réalisée afin de déterminer le cut-off d'accomplissement de la courbe d'apprentissage (en fonction du nombre de procédures précédemment réalisés). Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction du cut-off : Groupe A (Nombre de procédures réalisés  $\leq$  cut-off) et Groupe B (Nombre de procédures réalisés  $>$  cut-off).

**Résultats** Au total, 403 procédures réalisés par 7 opérateurs différents, représentant 451 lésions ciblées ont été inclus. Le cut-off a été évalué à 40, permettant de diviser la série en deux groupes : Groupe A représentant 241 lésions et Groupe B représentant 210 lésions. Le taux de cancer cliniquement significatifs était significativement amélioré après 40 procédures (A : 44%, B : 26% OR = 2,66[1,65-4,29]), L'amélioration était également significative pour le taux de cancer global (A : 65%, B : 52% OR = 1,76[1,09-2,83]), le taux de cancer ISUP $\geq$ 2 (A : 32%, B : 20% OR = 1,88[1,15-3,07]) et pour la longueur de cancer par carotte (3,59 mm vs 2,34 mm aRR = 1,40[1,26-1,57]).

**Conclusion** Après 40 biopsies ciblées réalisées, la détection des cancers cliniquement significatifs est presque doublée.



## Impact of operator experience on transurethral bladder resection outcome

**Fayek TAHA**

Stéphane LARRÉ

*Service d'urologie CHU de Reims, France*

Contact : [tahafayek@msn.com](mailto:tahafayek@msn.com)

**Introduction** TURB is a procedure requiring technical facility in order to obtain a complete resection and to carry out a deep enough resection in order to visualize the muscle. Our objective is to compare the rate of muscle seen and the rate of residual tumor between senior and junior operators.

**Methods** We included all TURB performed in our Hospital from novembre 2018 to October 2021 whose anatomopathological analysis found a NMIBC. The exclusion criteria were second look TURB, TURB performed by residents, TURB finding a pT2 tumor, TURB not finding a tumor on pathological analysis. Procedures were divided into two groups according to the experience of the operator: "Junior" group (less than two years of experience), and "Senior" group (more than two years of experience). The presence of a residual tumor was defined as the presence of a new urothelial tumor within 4 months.

**Results** A total of 160 patients were included, including 104 in the "Junior" group and 56 in the "senior" group. Baseline characteristics comparison showed no statically significant difference. The rate of muscle seen was significantly higher in the "Senior" group (88% vs 69%  $p < 0.01$ ). The rate of presence of residual tumor was statistically similar in the two groups (33% vs 29%  $p = 0.59$ ). Multivariate analysis found a significant impact of experience on muscle presence (OR = 3.0 [1.19-7.60]  $p = 0.02$ ). However, the impact on the presence of residual tumor was not significant (OR = 1.21 [0.58-2.51]  $p = 0.62$ ).

**Conclusion** Operator experience seems to have an impact on the presence of muscle. TURB is an intervention that may seem simple, requires meticulous learning in order to perform a technical gesture of quality on the oncological level.



## PIRADS $\geq$ 4 MRI lesion: Is performing randomized biopsies still essential?

### Fayek TAHA

Benjamin BRANCHU, Natacha DEMICHEL, Sulaiman GOUDAIMY, Alexandre Patrick BUI, Ophélie DELCHET, Stéphane LARRE

*Service d'urologie CHU de Reims, France*

Contact : [tahafayek@msn.com](mailto:tahafayek@msn.com)

**Introduction** In the era of targeted prostate biopsies, the necessity of performing randomized biopsies systematically is under question. Our objective is to evaluate the rate of csPCa (defined by presence of ISUP  $\geq$  2 prostate cancer) diagnosed only on randomized cores in case of a PIRADS $\geq$ 4 target lesion on MRI. The secondary objective is to evaluate whether specific variables can predict the presence of undetected csPCa in targeted biopsies.

**Methods** Retrospective data on targeted biopsies performed from 2015 to 2021 in our hospital were collected. Procedures were performed with MRI/Transrectal US fusion Trinity platform from Koelis®. All the MRI images were reviewed and the targets were classified using the PIRADS V2.1 classification. Inclusion criteria comprised procedures featuring at least one PIRADS $\geq$ 4 targeted lesion were included. All procedures consisted 1–4 targeted cores and 12-core systematic biopsy.

**Results** We included 358 patients. In 44 patients (12.3% (95% CI = [8.9%-15.7%] )) csPCa was exclusively detected in randomized cores. Among these cases, only 12 patients (27,2%) showed no cancer on the targeted biopsies. Merely 4 patients (9.09 %) lacked csPCa-positive cores on the same side as the index lesion. Factors such as PSA, PSA density, prostate volume, and digital rectal examination showed no significant association with the presence of csPCa exclusively on randomized cores. Likewise, the size, location, and PIRADS classification of the target demonstrated no significant impact.

**Conclusion** Our findings indicate that in 12.3% of cases, targeted biopsies alone are insufficient for detecting the presence of csPCa. As such, systematic biopsies remain necessary to date.





## Impact of GSK3484862-mediated global DNA demethylation in gastric cancer

**Mingyi WU<sup>1</sup>**

Georg MELLITZER<sup>1</sup>, Michaël WEBER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interface de recherche fondamentale et appliquée en cancérologie IRFAC - Inserm U1113, Strasbourg, France

<sup>2</sup> CNRS UMR 7242 Biotechnologie et signalisation cellulaire, Illkirch, France

Contact : [mingyi.wu@etu.unistra.fr](mailto:mingyi.wu@etu.unistra.fr)

Gastric cancer (GC) is the fourth leading cause of cancer death worldwide due to its aggressive nature and lack of more efficient therapies. One of the mechanisms of resistance is aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes (TSGs) leading to transcriptional silencing. Therefore, DNA methyltransferase (DNMT) inhibitors such as decitabine may reverse the hypermethylation state in GC cells. In 2019, a new DNMT inhibitor showing better specificity was discovered, namely GSK3484862 (GSK). This project aims at evaluating the effect of global DNA demethylation mediated by GSK and identifying new hypermethylated TSGs in GC. AGS cells were treated with non-lethal doses of GSK. RT-qPCR shown that the mRNA level of 3 TSG candidates, DAPK1, HoxD10 and Runx3, increased drastically. AGS cells pre-treated with GSK were collected. MTT assay shown increased chemoresistance towards oxaliplatin (OXA) and 5FU. RT-qPCR and western blot indicated that the cotreatment GSK+OXA led to decreased p53 protein level, thus perturbing the expression of p53 downstream targets and impairing caspase-3-dependent apoptosis. However, using GSK alone led to p21 upregulation at protein level. Clonogenic assay shown that GSK reduces cell growth and does not counteract the effect of OXA. Total RNA from GSK- or decitabine-treated AGS cells was sequenced by GenomeEAST platform. STRING database identified 3 genes connected to CDKN1A and/or TP53: CCNA1, TP63 and BNIP3. Potential negative regulators of p53 were also identified. In conclusion, GSK has controversial effects in term of therapeutic interests in gastric cancer because of aggravated chemoresistance but potent cell growth arrest. In order to strengthen chemotherapy, it is more reasonable to target one specific TSG. Hence, the role of 3 newly identified hypermethylated TSGs will be studied in the future. If their tumor suppressor activity is validated, a targeted demethylation approach will be applied to gastric cancer cell lines.



## Le réseau REVE

### **Céline ELIE-CAILLE<sup>1</sup>**

Jessica GOBBO<sup>2</sup>, Vincent HYENNE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut FEMTO-ST Besançon, France

<sup>2</sup> Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>3</sup> Tumor Biomechanics - Inserm U1109, Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg, Strasbourg

Contact : [celine.elie@femto-st.fr](mailto:celine.elie@femto-st.fr)

Le Réseau Est des Vésicules Extracellulaires (REVE) vise à promouvoir la collaboration et le partage des connaissances entre les scientifiques de la grande région, qui s'intéressent et étudient les vésicules extracellulaires (VEs) et dans différents contextes. De ce fait, régional et inclusif, ce réseau offre une opportunité aux chercheurs, ingénieurs, techniciens, étudiants, d'échanger sur leurs problématiques autour des VEs et de faire connaître localement leur expertise. Ceci devrait permettre aux membres de REVE d'identifier « qui fait quoi et comment », pour préparer, processor, analyser, doser et tester les VEs dans un échantillon biologique.

Lancé en 2022, et piloté par Céline Elie-Caille (Domaine analytique, Besançon), Jessica Gobbo (Domaine clinique en cancérologie, Dijon) et Vincent Hyenne (Domaine Biologie cellulaire et Cancérologie, Strasbourg), un recensement a permis d'identifier 80 membres qui constituent aujourd'hui ce réseau.

Une première journée thématique s'est tenue le 20 juin 2023 à Strasbourg, et a réuni environ 35 membres. L'idée était de faire se connaître les personnes de la grande région, travaillant sur les VEs. Ainsi une douzaine de présentations, réparties en sessions dédiées (cardiologie, VEs bactériennes, Cancérologie, Méthodes analytiques et technologies, ...), ont permis de mieux cerner les travaux de chacun. La compagnie Excilone a présenté sa technologie d'analyse des VEs et a sponsorisé la journée.

Une 2e journée s'organisera le 18 décembre 2023, à Besançon, et sera plutôt une journée Utilisateurs et partage d'expertise autour de la biodétection et de la caractérisation nano des VEs. Un fabricant nous accompagnera, dans le cadre de démo et de tests, et en parallèle se tiendront des tables rondes.

Un tel réseau permet à la région d'afficher cette expertise dans le domaine des VEs, dans un paysage national où sont déjà identifiées les activités dans le domaine des VEs en Ile de France, dans le Grand Ouest avec le réseau GOEV et dans le sud (EVOcc).



# Equipe du Cancéropôle Est

**Pierre FUMOLEAU**

Directeur scientifique

**Florence SCHAFFNER**

Directrice scientifique adjointe

**Emmanuelle FAIVRE**

Chargée de mission

**Sarah HUSTACHE**

Directrice administrative

**Frédérique KASRI**

Assistante administrative

**Cancéropôle Est**

3 rue de la Porte de l'Hôpital  
67000 STRASBOURG

[contact@canceropole-est.org](mailto:contact@canceropole-est.org)

**Site internet :**

[www.canceropole-est.org](http://www.canceropole-est.org)



# Associations de patients présentes





# Nos partenaires

