

# 14<sup>e</sup> FORUM CANCÉROPÔLE Est

27 > 28 novembre 2025

CCI - BESANÇON



CANCÉROPÔLE Est

Régions Bourgogne-Franche-Comté / Grand Est



# Sommaire

<b>Edito</b>	<b>3</b>
<b>Comité scientifique</b>	<b>4</b>
<b>Programme du 14<sup>ème</sup> Forum</b>	<b>5</b>
<b>Résumés des interventions et communications orales sélectionnées</b>	
• Conférences d'ouverture	9
• Sessions « Projets Emergence »	11
• Session « Exposome »	16
• Session du réseau Parcours de santé / SHSESP	21
• Session « Modèles expérimentaux et innovations technologiques »	27
• Session « Communications sélectionnées »	35
• Session « Nouveaux talents de notre Cancéropôle »	45
• Conférence de clôture	50
<b>Résumés des posters</b>	<b>52</b>
<b>Equipe du Cancéropôle Est</b>	<b>102</b>
<b>Associations de patients présentes</b>	<b>103</b>
<b>Nos partenaires</b>	<b>104</b>

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



# Edito

Cette année marque un jalon important : **le Cancéropôle Est fête ses 20 ans**. Depuis sa création en 2005, en cohérence avec la structuration nationale autour de la lutte contre le cancer, nos missions sont restées les mêmes : rassembler, mobiliser et innover pour faire avancer la recherche et améliorer la prise en charge des patients.

Au fil des années, nous avons construit un réseau solide, favorisé les synergies et soutenu des projets ambitieux. Nos journées scientifiques, et en particulier le Forum, sont devenues un rendez-vous incontournable pour la communauté des chercheurs de notre écosystème. Cette 14<sup>e</sup> édition sera l'occasion de revenir sur deux décennies d'engagement et de se projeter vers l'avenir.

Cette 14<sup>e</sup> édition du Forum démarra avec une rétrospective et des perspectives pour les 20 ans du Cancéropôle Est et de l'INCa par les Prs Pierre FUMOLEAU (directeur scientifique du Cancéropôle Est) et Norbert IFRAH (président de l'INCa), suivies par un zoom sur la prise en charge des patients en région Franche-Comté par le Pr Christophe BORG (CHRU Besançon). Le programme comprendra 3 sessions spécifiques : l'exposome, la précarité et l'innovation technologique. Ce Forum sera aussi l'occasion de mettre en lumière les projets « Emergence » financés par le Cancéropôle Est, de valoriser les chercheurs récemment recrutés et d'offrir aux jeunes chercheurs la possibilité de présenter leurs travaux, que ce soit à l'oral ou lors des sessions posters. Enfin, la Dr Sarah WATSON (Institut Curie) clôturera l'événement par une conférence sur l'apport de l'intelligence artificielle dans la prise en charge des patients.

Pour marquer cet anniversaire, nous avons conçu un livret, une vidéo et des posters retracant notre histoire, avec la participation des acteurs qui ont contribué à l'élan initial. Ce fil rouge accompagnera l'ensemble du programme de cette 14<sup>e</sup> édition.

Nos partenaires institutionnels et industriels ainsi que des associations de patients qui soutiennent les actions du Cancéropôle actuelles ou à venir seront également présents.

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. Merci à toutes celles et tous ceux qui contribuent à cette dynamique. Nous vous attendons nombreux pour célébrer et construire l'avenir !

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



# Comité scientifique

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

**Magalie BONNET** (UMLP, Besançon)

**Muriel BARBERI-HEYOB** (CRAN, Nancy)

**Christine CLAVEL** (CHU, Reims)

**Stéphane DEDIEU** (MEDyC, Reims)

**François GHIRINGHELLI** (CGFL, Dijon)

**Yann GODET** (RIGHT, Besançon)

**Alexandre HARLE** (ICL, Nancy)

**Catherine LEJEUNE** (UBE, Dijon)

**Gabriel MALOUF** (ICANS, Strasbourg)

**Sophie MARTIN** (OnKO 3T, Strasbourg)

**Jean-Louis MERLIN** (ICL, Nancy)

**Daniel METZGER** (IGBMC, Strasbourg)

**Catherine PAUL** (CTM, Dijon)

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

Coordination du Cancéropôle Est

# 14<sup>e</sup> FORUM CANCÉROPÔLE Est

27 > 28 novembre 2025

CCI - BESANÇON



20 ans  
CANCÉROPÔLE Est

## Programme

### Jeudi 27 novembre

- 9h30** **Café d'accueil**
- 10h** **Ouverture du 14<sup>ème</sup> Forum**
- 10h30** **20 ans d'actions du Cancéropôle Est**  
**Pierre FUMOLEAU** (*directeur scientifique du Cancéropôle Est*)
- 11h** **Conférences d'ouverture**  
Modérateurs : **Pierre OUDET / Pierre FUMOLEAU**  
20 ans de politique coordonnée de lutte contre le cancer et après  
**Norbert IFRAH** (*président de l'Institut national du cancer*)  
Bilan de l'impact sanitaire d'une organisation territoriale des soins : les résultats de l'Institut de cancérologie de Franche-Comté  
**Christophe BORG** (*CHRU Besançon*)
- 12h30** **Présentation de projets « Emergence »**  
Modératrice : **Catherine PAUL**  
Développement de peptides antitumoraux ciblant l'interaction pro-cathepsine D/LRP-1  
**Nicolas ETIQUE** (*MEDyC, Reims*)  
Induction de la plasticité des lymphocytes T régulateurs par la chimiothérapie  
**Frédérique VEGRAN** (*CTM, Dijon*)
- 13h-14h30** **Pause déjeuner**



14h30

### Session « Exosome »

Modérateurs : **Dominique VUITTON / Wilfrid BOIREAU**

Du concept à la pratique : opérationnaliser l'exosome pour étudier les liens entre environnement et cancers

**Vincent BESSONNEAU** (EHESP, Rennes)

Environnement et cancer du sein

**Carole MATHELIN** (ICANS, Strasbourg)

### Communication sélectionnée

De l'exposition environnementale aux biomarqueurs : les vésicules extracellulaires contenant des mitochondries comme médiatrices de la toxicité des HAP

**Camille CHAUVIN** (Iset, Rennes)

### Présentation des associations de patients présentes au Forum

15h45

### Pause café et session posters

16h45

### Session du réseau Parcours de santé / Sciences humaines et sociales, épidémiologie, santé publique

Modérateurs : **Didier TRUCHOT / Magalie BONNET / Catherine LEJEUNE / Christine ROTONDA**

### Précarité et cancer

Keynote - Précarité et cancer : un cumul des désavantages du diagnostic à l'après-cancer

**Gwenn MENVIELLE** (INSERM | Gustave Roussy | Université Paris Saclay)

Projet CAPS - Renforcer l'accès aux dépistages des cancers du sein, colorectal et du col de l'utérus des personnes en situation de précarité : littératie et participation action

**Sabrina ANCEL** (Promotion Santé BFC) et **Maggie CHEVASSU** (CPTS Grand Lons)

### Dispositifs d'accompagnement des patients : communications sélectionnées

Le cancer colorectal : étude des liens entre anxiété et activités physiques dans la période de l'après cancer colorectal

**Fabienne LEMETAYER** (2LPN, Metz)

Et pourquoi pas un programme d'éducation thérapeutique pour les patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers ?

**Amandine BAURAND** (CHU Dijon)

SOS-DETEQT - Intérêt de l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé pour identifier précocement les besoins en soins oncologiques de support des patient·e·s suivie·s en oncologie médicale

**Sophie PAGET-BAILLY, Joëlle FRITZSCH et Magalie PAGNOT** (UMQVC, CHRU Besançon)

18h30

### Fin de la journée

20h

### Soirée conviviale à la Citadelle



## Vendredi 28 novembre

8h30

### Session « Experimental and technological models » (session en anglais)

Modérateurs : **Eric DECONINCK / Sophie MARTIN**

Keynote - Engineering function and safety into CAR T cells for cancer immunotherapy

**Melita IRVING** (*Ludwig Institute for Cancer Research, University of Lausanne*)

Antibody-Vincristine conjugates as potent anticancer therapeutic agents

**Héloïse CAHUZAC** (*UMR 7199, Strasbourg*)

GD2.CAR-T cell antitumor efficacy in the immunosuppressive microenvironment of glioblastoma

**Loïc REPPEL** (*IMoPA, Nancy*)

#### Communications sélectionnées

Development of a complex vascular microarchitecture in a physiological microdevice to study the impact of a tumoral context on the brain angiogenesis and blood-brain barrier

**Thomas SIVIER** (*FEMTO-ST, Besançon*)

Shutting down melanoma's transcriptional engine: super-enhancers disruption with synthetic ecteinascidins

**Julian OBID** (*IGBMC, Strasbourg*)

External Beam Radiotherapy Primes PDL1–Targeted Radionuclide Therapy in Preclinical Colorectal Cancer

**Céline MIRJOLET** (*CGFL, Dijon*)

10h

#### Pause café

10h30

### Session Communications sélectionnées

Modérateurs : **Patrick HILLON / Yann GODET**

IA et cytométrie en flux : développement d'un outil d'aide au diagnostic des hémopathies lymphoïdes B chroniques

**Laurent MAUVIEUX** (*HUS, Strasbourg*)

Contrôle réversible d'un CAR T cell anti-CD123 à l'aide du dasatinib

**Charles-Frédéric MANTION** (*RIGHT, Besançon*)

Rôle de NLRP3 dans la biologie des lymphocytes T CD8

**Lylou MILIAN** (*CTM, Dijon*)

Peripheral positioning of lysosomes promotes melanoma aggressiveness

**Katerina JERABKOVA-RODA** (*UMR 1109, Strasbourg*)

LRP-1 un régulateur majeur du micro-environnement tumoral dans le cancer du sein triple négatif

**Maxence MOCQUERY-CORRE** (*MEDyC, Reims*)

Étude de la survie à l'aide de la biopsie liquide chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique : résultats préliminaires de l'étude pilote PAN-CGE-BLISS

**Andréa WITZ** (*ICL, Nancy*)



## 11h30 Présentation de projets « Emergence »

Modérateur : **Daniel METZGER**

Approches transcriptomiques pour la caractérisation du potentiel évolutif de lésions préneoplasiques cutanées, les kératoses actiniques

**Hélène DUBOIS-POT-SCHNEIDER** (CRAN, Nancy)

Profilage moléculaire des tumeurs desmoïdes : mutations fréquentes des gènes de remodelage de la chromatine et identification d'un sous-type immuno-myogénique

**Justine GANTZER** (IGBMC, Strasbourg)

## 12h-14h Pause déjeuner et session posters

## 14h Nouveaux talents de notre Cancéropôle

Modératrices : **Christiane MOUGIN / Muriel BARBERI-HEYOB**

Pre-encoded differentiation capacity of circulating T cells into TRM cells defines the outcome of immune checkpoint inhibitors

**Syrine ABDELJAOUED** (RIGHT, Besançon)

Towards new therapeutic opportunities in prostate cancer : revisiting lipid metabolism  
**Ludovic ENKLER** (CRBS, Strasbourg)

Developing alpha-radiotherapy for pancreatic cancer  
**Sophie POTY** (ICMUB, Dijon)

Simulations Monte Carlo pour la dosimétrie multi-échelle  
**Joël DAOUK** (CRAN, Nancy)

## 15h Conférence de clôture

Modérateur : **Pierre FUMOLEAU**

L'IA : une nouvelle arme contre le cancer

**Sarah WATSON** (Institut Curie, Paris)

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





# Conférences d'ouverture



## **Bilan de l'impact sanitaire d'une organisation territoriale des soins : les résultats de Institut de Cancérologie de Franche-Comté**

**Christophe BORG**

*CHRU Besançon, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, France*

Contact : [xtoph.borg@gmail.com](mailto:xtoph.borg@gmail.com)

L'objectif de l'Institut Régional de Cancérologie pour la Franche Comté, qui est unique en France, est de prendre en charge les patients de manière homogène sur l'ensemble du territoire. Dans ce contexte, le patient, où qu'il soit, verra un médecin spécialiste de sa prise en charge. Ce programme médical régional a déjà fait les preuves de son efficacité puisque l'évaluation des taux standardisés de mortalité a montré que la mortalité par cancer en Franche-Comté diminuait de manière plus importante que les moyennes nationales et de manière homogène sur l'ensemble des territoires de Franche-Comté. Notre équipe travaille en coordination avec deux services d'hospitalisation conventionnelle (CHU de Besançon et Hôpital Nord Franche-Comté) pour la prise en charge des complications des maladies et du traitement. Actuellement, les nouveaux traitements comme l'immunothérapie donnent des toxicités de plus en plus variées et de plus en plus complexes, et la présence de ces hospitalisations coordonnées garantit aux patients la prise en charge de ces effets secondaires de manière efficace. Au total, le service d'oncologie médicale contribue à générer la prescription de 53 000 chimiothérapies intraveineuses par an ; l'inclusion annuelle de plus de 500 patients dans des essais cliniques interventionnels.



# Sessions « Projets Emergence »



## Communication sélectionnée

### **Développement de peptides antitumoraux ciblant l'interaction pro-cathepsine D/LRP-1**

#### **Nicolas ETIQUE**

Tesnim AL-KHALIFA<sup>1</sup>, Elodie LELIÈVRE<sup>2</sup>, Stéphanie BAUD<sup>1</sup>, Lise CHAZÉE<sup>1</sup>, Adeline PORCHERIE<sup>3</sup>, Bruno KIEFFER<sup>4</sup>, Albin JEANNE<sup>3</sup>, Stéphane DEDIEU<sup>1</sup> et Nicolas ETIQUE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyc - UMR CNRS 7369, Université de Reims Champagne Ardennes, Reims, France

<sup>2</sup> SATT Nord, Lille, France

<sup>3</sup> Apmonia Therapeutics, Reims, France

<sup>4</sup> Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France

Contact : [nicolas.etique@univ-reims.fr](mailto:nicolas.etique@univ-reims.fr)

La cathepsine D est une endopeptidase aspartique lysosomale soluble, reconnue comme un marqueur de mauvais pronostic dans de nombreux cancers, en particulier dans le cancer du sein. Dans un contexte tumoral, elle est anormalement surexprimée et sécrétée sous une forme immature, la pro-cathepsine D, dans le compartiment extracellulaire. Cette forme sécrétée exerce une activité paracrine en stimulant la prolifération des fibroblastes, qui à leur tour favorisent activement la progression tumorale. Ce mécanisme repose sur une interaction directe entre la pro-cathepsine D et un récepteur abondamment exprimé à la surface des fibroblastes, le récepteur LRP-1. Dans ce contexte, notre objectif a été de développer des peptides à visée antitumorale capables de bloquer spécifiquement l'interaction entre la pro-cathepsine D et LRP-1.

Pour ce faire, nous avons combiné des approches *in silico* et des techniques de biophysique expérimentale, afin de caractériser finement cette interaction et d'identifier les résidus clés. À partir de ces données structurales, nous avons conçu une série de cinq peptides dérivés du récepteur LRP-1, susceptibles d'antagoniser spécifiquement l'interaction avec la pro-cathepsine D. Nous avons d'abord évalué l'affinité de ces peptides pour la pro-cathepsine D, avant d'étudier leur capacité à bloquer cette interaction ainsi que ses effets mitogènes sur les fibroblastes. Enfin, nous avons testé leur efficacité à inhiber la croissance tumorale, à la fois *in vitro* sur des modèles d'organoides, et *in vivo* dans un modèle murin syngénique orthotopique de cancer du sein.

Parmi les cinq peptides testés, deux candidats se sont révélés particulièrement efficaces. Ils bloquent l'interaction pro-cathepsine D/LRP-1 et ralentissent significativement la croissance tumorale dans un modèle de cancer du sein triple négatif. Ces premiers résultats sont très prometteurs et ouvrent la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique ciblant le microenvironnement tumoral.



## Communication sélectionnée

### Induction de la plasticité des lymphocytes T régulateurs par la chimiothérapie

**Frédérique VEGRAN**

*Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [frederique.vegran@inserm.fr](mailto:frederique.vegran@inserm.fr)

Le cancer colorectal demeure l'un des cancers les plus meurtriers à l'échelle mondiale, et ce malgré les nombreuses stratégies thérapeutiques actuellement disponibles, parmi lesquelles figure les agents chimiothérapeutiques dont l'oxaliplatin (OXA). Au-delà des caractéristiques intrinsèques des cellules tumorales, il est désormais largement admis que le microenvironnement tumoral joue un rôle fondamental dans la progression de la maladie et dans la réponse aux traitements. Ce microenvironnement comprend différents acteurs, dont des cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg), connus pour leur capacité à inhiber l'immunité antitumorale. La plasticité des Treg, reste encore largement méconnue. Une meilleure compréhension de ce phénomène pourrait permettre d'exploiter cette plasticité dans le but d'améliorer l'efficacité des traitements du cancer colorectal.

Nos analyses par RT-qPCR ont révélé une surexpression de plusieurs gènes de pluripotence clés, spécifiquement dans les Treg suite à une exposition à l'OXA. Cette induction de l'expression génique a été confirmée au niveau protéique. Nous avons pu montrer que l'OXA induisait cet état via la voie PI3K/AKT. Par ailleurs, nos analyses transcriptomiques n'ont pas mis en évidence de transdifférenciation spontanée des Treg traitées vers d'autres sous-populations de lymphocytes CD4. En revanche, elles ont révélé l'acquisition d'un phénotype dit « fragile » associé à une activité pro-inflammatoire accrue.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'OXA pourrait conférer une plasticité fonctionnelle aux Treg, modulant leur rôle et pourquoi pas la réponse thérapeutique dans le cancer colorectal. Ces observations ouvrent des perspectives pour mieux comprendre les interactions entre chimiothérapie, immunité et microenvironnement tumoral, et pour développer de nouvelles stratégies combinatoires visant à améliorer la prise en charge de cette pathologie.



## Communication sélectionnée

### Approches transcriptomiques pour la caractérisation du potentiel évolutif de lésions préneoplasiques cutanées, les kératoses actiniques

**Hélène DUBOIS-POT-SCHNEIDER**

Grégoire KHAIRALLAH, Cyril BRZENCZEK, François PLÉNAT, Frédéric MARCHAL et Marine AMOUROUX

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

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

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents parmi les populations à peau claire. Parmi eux, les carcinomes épidermoïdes (CE) dérivent majoritairement de lésions précancéreuses appelées Kératoses Actiniques (KA), dont le principal facteur étiologique est le rayonnement ultraviolet solaire. Une KA non traitée peut évoluer selon trois modalités : persister, régresser spontanément ou progresser en CE *in situ* ou invasif. Cependant aucun critère anatomopathologique ne permet à l'heure actuelle de discriminer les KA qui vont évoluer (et qu'il faudrait réséquer), de celles qui vont régresser, pour lesquelles on pourrait éviter des délabrements chirurgicaux inutiles.

Pour combler cette lacune, nous avons entrepris récemment une caractérisation moléculaire de ces lésions précancéreuses et montré, pour la première fois, que les KA se distinguent selon 2 profils transcriptomiques différents : un profil proche de celui caractérisant la peau saine, et correspondant aux KA qui pourraient être non évolutives (appelées KA non lésionnelles : KANL), et un profil proche de celui des CE, et correspondant aux KA qui seraient à risque d'évoluer vers un CE (appelées KA lésionnelles : KAL) (Dubois-Pot-Schneider et al., IJMS, 2023). Ces observations confirment notre hypothèse selon laquelle les KA ne peuvent pas être considérées comme une classe unique. Très récemment, grâce au soutien du Cancéropôle Est, nous avons réalisé une étude de faisabilité de la caractérisation par transcriptomique spatiale de 4 échantillons de patients inclus dans notre étude : 2 CE, 1 KAL et 1 KANL. Les résultats, qui permettent de caractériser l'hétérogénéité tumorale, méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre d'échantillons.

A terme, l'objectif est de proposer un ensemble de marqueurs fiables permettant de discriminer les 2 classes de KA et qui pourront être visualisés grâce à un test diagnostique compatible avec les analyses anatomopathologiques réalisées en routine clinique.



## Communication sélectionnée

### Profilage moléculaire des tumeurs desmoïdes : mutations fréquentes des gènes de remodelage de la chromatine et identification d'un sous-type immuno-myogénique

**Justine GANTZER<sup>1</sup>**

Xiaofan LU<sup>1</sup>, Damien PLASSARD<sup>1</sup>, Amal EL AMRI<sup>1</sup>, Gabriel G. MALOUF<sup>1</sup>, Noëlle WEINGERTNER<sup>2</sup>, Antonin FATTORI<sup>2</sup>, Marie-Pierre CHENARD<sup>2</sup>, Erik-A. SAULEAU<sup>2</sup>, Afshin GANGI<sup>2</sup>, Jean-Emmanuel KURTZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France

<sup>2</sup> Hôpitaux universitaires de Strasbourg HUS, France

Contact : [justine.gantzer@chru-strasbourg.fr](mailto:justine.gantzer@chru-strasbourg.fr)

**Contexte.** Les tumeurs desmoïdes (TD) sont localement agressives touchant majoritairement des femmes entre 30 et 40 ans. L'évolution tumorale reste hétérogène, mais surtout imprévisible. Les données disponibles sur les altérations génétiques en dehors des mutations de CTNNB1 et APC restent limitées, et les sous-types transcriptomiques demeurent insuffisamment caractérisés. **Méthode.** Nous avons réalisé une analyse intégrative des données cliniques, de séquençage ciblé par panel de gènes, par séquençage de l'ARN et du profilage de la méthylation de l'ADN d'une cohorte de 76 d'échantillons. **Résultats.** Des mutations récurrentes de gènes du remodelage de la chromatine, touchant principalement KMT2C, ont été mises en évidence dans environ 50% des TDs. Nos résultats montrent que les TD sauvage présentent généralement un meilleur pronostic que celles mutées CTNNB1 ou APC. Deux sous-types transcriptomiques distincts ont pu être définis : l'immuno-myogénique et le mésenchymateux-like. Le premier est caractérisé par l'activation de la myogenèse, une infiltration immune, la surexpression de voies de réponse immunitaire et de gènes de points de contrôle immunitaires, mais aussi par un profil « métastable ». À l'inverse, le sous-type mésenchymateux-like se distingue par une surexpression de marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse. Le profilage épigénétique révèle, dans le sous-type immuno-myogénique, des enhancers différenciellement méthylés associés à la myogenèse et aux réponses immunitaires par rapport au sous-type mésenchymateux-like.

**Discussion/conclusion.** Notre étude souligne non seulement l'importance des altérations épigénétiques dans ces tumeurs, mais aussi l'existence d'un sous-type immuno-myogénique dont l'identification pourrait orienter vers des stratégies thérapeutiques personnalisées comme l'immunothérapie, améliorant ainsi la compréhension de la pathogenèse et des approches de traitement des tumeurs desmoïdes.



# Session « Exposome »



## Du concept à la pratique : opérationnaliser l'exposome pour étudier les liens entre environnement et cancers

**Vincent BESSONNEAU**

*Directeur du département des sciences en santé environnemental, EHESP, Rennes, France*

*Directeur du LERES, plateforme technologique de l'IRSET et de l'infrastructure nationale France Exposome*

Contact : [vincent.bessonneau@ehesp.fr](mailto:vincent.bessonneau@ehesp.fr)

Les récents progrès en spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR), couplés au développement d'outils bio-informatiques avancés, permettent aujourd'hui de détecter simultanément plusieurs dizaines de milliers de signaux chimiques dans des matrices biologiques. Ces approches « non ciblées », sans a priori sur les composés recherchés, ouvrent de nouvelles perspectives pour la caractérisation globale de l'exposome chimique et la compréhension de son rôle dans le développement des maladies chroniques.

Cette présentation sera centrée sur plusieurs exemples concrets de mise en œuvre du concept d'exposome, illustrant comment les analyses non ciblées par SMHR peuvent être mobilisées pour identifier des expositions chimiques et leurs effets biologiques dans le cadre d'études de cohortes. À travers ces exemples, nous mettrons en évidence les apports de ces approches exploratoires pour générer de nouvelles hypothèses de recherche sur les liens entre l'environnement et le cancer du sein.

Nous présenterons, également, un panorama des infrastructures et plateformes analytiques qui se structurent aujourd'hui en France et en Europe pour soutenir la caractérisation de l'exposome chimique, ainsi que les défis associés à l'intégration de multiples composantes de l'environnement — chimiques, nutritionnelles, sociales et psychosociales — dans une vision unifiée de l'exposome humain.



## Environnement et cancer du sein

**Carole MATHELIN**

*Institut de cancérologie Strasbourg Europe ICANS, Strasbourg, France*

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

En France, le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Chaque année plus de 60 000 femmes sont concernées par cette maladie et 12 000 en décèdent. Dans 25% de ces cas, l'origine du cancer trouve une explication dans la présence de facteurs de risque connus (obésité, diabète de type 2, consommation d'alcool, nulliparité, antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, mutations génétiques, sédentarité, déséquilibre alimentaire...). Pour les 75% de cas restants, aucun de ces facteurs de risque n'est présent.

De plus, les caractéristiques anatomo-cliniques des cancers du sein se modifient au cours des années. Désormais, les études épidémiologiques montrent une augmentation avec une incidence qui a presque doublé en 3 décennies (de 29 000 à plus de 60 000 nouveaux cas/an). De plus, les cancers du sein apparaissent chez des femmes de plus en plus jeunes (l'incidence dans le Bas-Rhin a doublé en 40 ans pour les femmes de moins de 40 ans) mais également de plus en plus au-delà de 75 ans. Certaines tumeurs appartenant à la catégorie des tumeurs dites triple-négatives s'avèrent particulièrement agressives.

De nombreuses études épidémiologiques incriminent des perturbateurs endocriniens (PE) retrouvés dans des pesticides, des PFAS (Substances Per- et Polyfluoroalkylées) et certains métaux présents dans notre quotidien au travers des denrées alimentaires, des produits d'hygiène, de l'eau, de l'air que nous respirons.

Des pistes environnementales sont ainsi avancées. Une observation allant dans le sens d'un impact fort de l'environnement sur le cancer du sein concerne les femmes nées dans un pays à faible incidence de cancers du sein migrant dans un pays à forte incidence. Les études montrent qu'après 10 à 15 ans de vie dans le pays d'adoption, ces femmes acquièrent le niveau de risque du pays d'accueil. Les agricultrices et les femmes d'agriculteurs, exposés aux pesticides, ont plus de cancers du sein que la population générale et ont des taux de mortalité plus élevés dans des cohortes américaines. L'étude française Nutri-Net Santé incluant presque 70 000 participants dont 78% de femmes suivies durant 7 ans, a montré un risque de cancer du sein significativement diminué de 25 % chez les femmes les plus consommatrices de produits issus de l'agriculture biologique, une agriculture réduisant fortement l'utilisation de pesticides. Cependant ces corrélations ne suffisent pas à apporter de véritables preuves scientifiques de lien de cause à effet chez la femme entre PE et cancers du sein.



...

La recherche que nous menons vise à étudier ces corrélations entre PE et cancer du sein dans une cohorte de 1385 échantillons tumoraux et/ou péritumoraux provenant de 931 patientes opérées pour un cancer du sein ou pour une pathologie mammaire bénigne ou une stratégie chirurgicale de réduction de risque. L'aspect innovant de cette recherche réside dans le dosage de PE directement dans les tissus. Le dosage des pesticides et des PFAS est réalisé par spectrométrie de masse couplée soit à une chromatographie liquide soit à une chromatographie gazeuse pour analyser plusieurs centaines de pesticides et PFAS. Le Laboratoire GIRPA, leader dans le domaine de dosage des pesticides et des PFAS, notre prestataire lauréat suite à un appel d'offre, a conçu, développé et optimisé un protocole dédié à notre étude. Ce protocole permet le dosage de 577 pesticides différents (9 acaricides, 127 fongicides, 183 herbicides, 139 insecticides, 71 insecticides/acaricides, 2 acaricides/fongicides, 1 anticoagulant, 5 fongicides/produits divers, 40 Produits divers) ainsi que des 4 PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS) prioritaires selon l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) dans 100 mg de tissu mammaire, cancéreux et sain, avec des limites de détection et des limites de quantifications très basses.

Le dosage de 30 métaux et métalloïdes, parmi lesquels se trouvent l'arsenic, l'aluminium, le mercure, le plomb et le cadmium, reconnus comme métallo-estrogènes, est réalisé par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif ou ICP-MS. Le Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance de CHU de Limoges est notre partenaire lauréat pour le dosage des métaux et métalloïdes dans les tissus mammaires. Il a conçu, développé et optimisé un protocole dédié à notre étude et qui permet de doser 30 métaux et métalloïdes dans 50 mg de tissu mammaire avec des limites de détection et des limites de quantification très basses.

Dans notre présentation, nous ferons un point sur les molécules responsables d'altérations de la santé du sein (au sein du groupe des pesticides, PFAS et métaux). Ce travail pourrait permettre de mieux cibler des actions de santé publique et de prévention primaire : modification de l'utilisation de certains produits, adaptation des pratiques alimentaires ou bien encore modifications des comportements lors des périodes de vulnérabilité (adolescence, grossesse, péri-ménopause).



## Communication sélectionnée

# From exposure to biomarkers: mitochondria-containing extracellular vesicles as mediators of PAH toxicity

**Camille CHAUVIN<sup>1</sup>**

VIDAL Eugénie<sup>2</sup>, AMESSIRD Hicham<sup>2</sup>, GUILLOUZOUIC Joan<sup>1</sup>, GENET Valentine<sup>1</sup>, BUREL Agnès<sup>3</sup>, SOLER Nina<sup>3</sup>, BARATHON Florian<sup>1</sup>, SERGENT Odile<sup>1</sup>, PODECHARD Normand<sup>1</sup>, SPARFEL-BERLIVET Lydie<sup>1</sup>, BRUNEL Benjamin<sup>2</sup>, BOIREAU Wilfrid<sup>2</sup> and LE FERREC Eric<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de recherche en santé, environnement, travail IRSET - UMR\_S1085, Rennes, France

<sup>2</sup> Institut FEMTO-ST, Université Marie et Louis Pasteur, Besançon, France

<sup>3</sup> MRic Cell Imaging Platform, BIOSIT, Université de Rennes, France

Contact : [camille.chauvin@univ-rennes.fr](mailto:camille.chauvin@univ-rennes.fr)

Chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), food persistent pollutants, can lead to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, endothelial damage. Some PAHs, particularly benzo[a]pyrene (B[a]P), are implicated in carcinogenesis. Investigating the impact of PAH mixtures is essential to reflect the human exposome. Endothelial cells, sensitive to circulating toxicants, respond to PAHs by over-producing extracellular vesicles (EVs). EVs may carry mitochondrial components (Mito-EVs), reflecting mitochondrial status and contributing to intercellular communication. This study examined how PAH mixtures influence EV release and mitochondrial cargo in human endothelial cells.

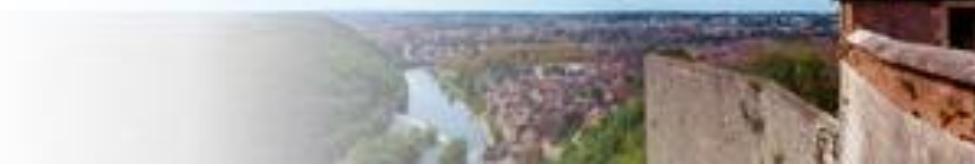
HMEC-1 cells were exposed to B[a]P, 4-PAH or 18-PAH mixture (100 nM;24h). EV and Mito-EV concentration, size and morphology were assessed. EV subpopulations were separated by density gradient ultracentrifugation (DGUC). Nanoparticle tracking analysis, flow cytometry, western blot, Raman spectroscopy were used to evaluate mitochondrial content, functionality, protein composition and chemical alterations. Surface plasmon resonance (SPR) was used to detect and characterize EV phenotypes based on specific ligands grafted on SPR biochips.

PAH exposure increased EV and Mito-EV release. DGUC allowed separation of Mito-EVs from other EVs, enabling characterization of size, abundance and mitochondrial cargo. Raman spectroscopy revealed changes in protein quantity and structure, allowing differentiation between exposure to different PAHs. We monitored in a multiplex format EVs interaction on numerous ligands from crude samples (conditioned media). SPRi experiments revealed differences in responses for potential markers.

Characterizing EV subpopulations sheds light on endothelial responses to PAHs, notably by detecting EVs subpopulations in crude media. Our study highlights the potential of Mito-EVs as biomarkers and opens the way to their potential detection in body fluids for diagnosis purposes.



# Session du réseau « Parcours de santé » Sciences humaines et sociales, épidémiologie, santé publique



## Keynote

### Précarité et cancer : un cumul des désavantages du diagnostic à l'après-cancer

#### Gwenn MENVIELLE

*Directrice de recherche INSERM, groupe de recherche « Cancer survivorship », INSERM U981 – Gustave Roussy – Université Paris Saclay, France*

Contact : [gwenn.menvielle@inserm.fr](mailto:gwenn.menvielle@inserm.fr)

La situation sociale constitue un déterminant majeur du pronostic en oncologie. Les personnes issues de milieux socialement défavorisés sont confrontées à un cumul de désavantages tout au long de leur parcours de soins, depuis le dépistage jusqu'à la survie.

Tout d'abord, les données épidémiologiques montrent une participation moindre aux programmes de dépistage chez les populations précaires, y compris lorsqu'il existe un programme de dépistage organisé. En conséquence, les cancers sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé, réduisant les chances de traitement curatif. Au-delà du diagnostic, les inégalités persistent dans l'accès aux traitements, que ce soit le délai de traitement ou la qualité des soins reçus incluant l'accès aux traitements innovants, même en France où il existe un système de couverture santé universel.

Les conditions de vie précaires aggravent les effets délétères du cancer et de ses traitements, et les patients défavorisés rapportent une qualité de vie plus altérée après le diagnostic. En particulier, la précarité agit comme un frein à l'accès aux soins de support (psychologiques, diététiques, socio-esthétiques...), pourtant essentiels pour améliorer la qualité de vie et limiter les séquelles. Au final, on observe une surmortalité par cancer chez les personnes socialement défavorisées, sans que le stade au diagnostic ou les traitements reçus expliquent totalement ces différences.

Ces inégalités, qui se construisent tout au long du parcours de soins, résultent d'une combinaison de caractéristiques propres au patient, de déterminants structurels, mais également de facteurs liés aux pratiques professionnelles. Ces inégalités soulignent la nécessité d'une approche globale et équitable de la prise en charge oncologique.



## **Renforcer l'accès aux dépistages des cancers du sein, colorectal et du col de l'utérus des personnes en situation de précarité : Littératie et participation action – Promotion Santé Bourgogne-Franche-Comté**

**Sabrina ANCEL<sup>1</sup> et Maggie CHEVASSU<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Responsable des activités et du développement, Promotion Santé BFC – Antennes Nord Franche-Comté et Jura, Belfort, France

<sup>2</sup> Chargée de mission, CPTS du Grand Lons, Lons-le-Saunier, France

Contact : [s.ancel@promotion-sante-bfc.org](mailto:s.ancel@promotion-sante-bfc.org)

L'association Promotion Santé Bourgogne-Franche-Comté, en partenariat avec la coordination du Contrat Local de Santé du Pays Lédonien et la Communauté Professionnelle Territoriale de Santé du Grand Lons, a mené une expérimentation visant à améliorer l'accès aux dépistages organisés des cancers du sein, colorectal et du col de l'utérus entre 2019 et 2021. L'action s'est déroulée dans un quartier prioritaire de la ville de Lons-le-Saunier (Jura), en s'appuyant sur une méthode de résolution de problèmes centrée sur l'humain, le Design Thinking, qui vise à concevoir des solutions innovantes en partant des besoins des usagers.

Un collectif réunissant des professionnels de santé et des habitants-usagers-citoyens a été constitué pour concevoir l'action de manière collaborative. Accompagnés durant dix séances par la chargée de projet de l'antenne jurassienne de Promotion Santé, les participants ont exploré les freins et leviers liés au dépistage, défini les messages clés à transmettre, et conçu un modèle de communication adapté au contexte local.

L'action a permis de faire évoluer les représentations autour du dépistage, de favoriser le dialogue entre usagers en situation de précarité et professionnels de santé, et de renforcer les compétences des acteurs impliqués en matière de mobilisation communautaire.

Cette démarche souligne l'intérêt d'impliquer les habitants dès la conception des projets de santé pour construire des réponses ancrées dans les réalités du terrain, valoriser l'expertise des citoyens et favoriser l'appropriation des enjeux de prévention.



## Communication sélectionnée

### Le cancer colorectal : étude des liens entre anxiété et activités physiques dans la période de l'après cancer colorectal

**Fabienne LEMETAYER**

*Laboratoire lorrain de psychologie et neurosciences de la dynamique des comportements 2LPN, Metz, France*

Contact : [fabienne.lemetayer@univ-lorraine.fr](mailto:fabienne.lemetayer@univ-lorraine.fr)

L'objectif principal du projet CACENA était d'explorer la nature des liens entre la motivation à s'engager dans une activité physique (AP) et les émotions négatives perçues dans la période de l'après-cancer colorectal (CCR). Dans cette perspective d'analyse, trois études ont été réalisées. La première étude a consisté en une scoping review, portant sur les liens entre anxiété perçue et AP dans la période post-CCR. Elle a été réalisée sur la base des 13 articles retenus. L'analyse de ces articles a montré des liens contrastés oscillant entre des liens positifs entre AP et anxiété d'une part et l'absence de liens d'autre part. La très grande variabilité des approches méthodologiques semble à l'origine de ces résultats contrastés. Aucune étude française n'a été identifiée sur ce sujet. Une deuxième étude a été réalisée en ligne à partir de questionnaires auto-rapportés sur la motivation à s'engager dans une AP et sur la santé émotionnelle des personnes avec un passé de CCR, en ayant recours à une approche comparative avec des personnes sans passé de CCR. Les analyses en réseaux réalisées ont permis de révéler des liens significativement plus intenses entre les variables émotionnelles négatives (anxiété, dépression et inquiétudes liées à la maladie) et la motivation à la pratique d'une AP dans le groupe des participants post-CCR, en comparaison de l'autre groupe de participants. La troisième et dernière étude a consisté à mener des entretiens auprès de personnes avec un passé de CCR sur l'anxiété liée aux parcours de soins et leur motivation à pratiquer ou à s'engager dans une AP dans la période post-CCR. Ces entretiens ont révélé que, quelle que soit l'intensité de l'anxiété perçue durant le parcours de soins, elle n'était pas un frein à la motivation à la pratique d'une AP dans la période de l'après-CCR. Cette motivation nécessite cependant d'être encouragée par des professionnels de santé pour sa mise en œuvre.



## Communication sélectionnée

### Et pourquoi pas un programme d'éducation thérapeutique pour les patients porteurs d'une prédisposition génétique aux cancers ?

#### Amandine BAURAND

Sophie NAMBOT, Léa PATAV, Amandine BEAUDOUIN, Juliette SANTENARD, Manon REDA, Allan LANÇON, Emmanuelle HENRIAT, Théo GAUMET, Hélène SFEIR, Morgane GARDIEN, Laure MONTENOT, Cécile ANDRIOT, Evelyne BILLOT

*Centre de génétique, CHU Dijon, France*

*Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [amandine.baurand@chu-dijon.fr](mailto:amandine.baurand@chu-dijon.fr)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est encore peu développée en oncogénétique. Pourtant vivre avec une prédisposition génétique au cancer implique de mobiliser de nombreuses compétences d'adaptation (gestion à long terme d'un risque chronique, acceptation d'un avenir incertain, adhésion à une surveillance médicale).

En 2023-2024, l'équipe d'oncogénétique clinique du CHU de Dijon et du Centre Georges-François Leclerc a mis en œuvre un programme d'ETP, destiné aux patientes symptomatiques porteuses d'une variation pathogène ou probablement pathogène des gènes BRCA1, BRCA2 ou PALB2.

Intitulé PROGENE (PROgramme d'Éducation Thérapeutique pour les personnes porteuses d'une prédisposition GENEtique au cancer du sein et/ou de l'ovaire), ce programme a pour ambition d'aider les patientes à mieux comprendre et s'approprier leur prédisposition génétique afin de devenir actrices de leur prise en charge.

8 patientes ont été incluses dans le programme et ont participé à 6 ateliers collectifs, suivis d'une séance individuelle d'évaluation.

Les modules ont abordé des thématiques clés telles que la gestion des émotions, les bases de la génétique appliquée au cancer, l'intérêt du suivi médical et radiologique, les options de chirurgie de réduction de risque, les aides sociales disponibles et le rôle de l'activité physique adaptée dans la prévention.

Parmi les points forts identifiés figurent la complémentarité des intervenants, la pertinence des thèmes abordés en adéquation avec leurs besoins, la dynamique de groupe, et un accompagnement personnalisé.

Fort de cette première session réussie, un second cycle est prévu pour 2025. L'expérience PROGENE confirme la pertinence de l'ETP en oncogénétique comme outil d'accompagnement essentiel dans la prévention. Elle permet aux patientes de mieux comprendre leur situation, d'adhérer au parcours de soins, de réduire leur anxiété face au risque, et d'adopter une posture active et éclairée vis-à-vis de leur santé.



## Communication sélectionnée

### **SOS-DETEQT - Intérêt de l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé pour identifier précocement les besoins en soins oncologiques de support des patient·e·s suivi·e·s en oncologie médicale**

**Sophie PAGET-BAILLY, Joëlle FRITZSCH et Magalie PAGNOT**

Camille DECOCK, Aline CHASSAGNE, Aurélia MEURISSE, Caroline OUTHIER, Marlène BARATA, Dewi VERNEREY

*Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie, CHRU Besançon, France*

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

**Contexte.** La faisabilité de l'utilisation des résultats rapportées par les patient·e·s dans la prise en charge des patient·e·s suivi·e·s pour un cancer ainsi que son intérêt en termes d'amélioration de la communication, de la qualité de vie (QdV) et de la survie globale ont été démontrés. De nouvelles recherches s'intéressent à définir la pertinence de cette démarche dans des contextes spécifiques. Ainsi, l'objectif principal de SOS-Deteqt est d'évaluer l'intérêt de l'utilisation par infirmier·ère des scores de QdV comme aide à l'identification des besoins en soins oncologiques de support (SOS) en début de prise en soins.

**Méthodes.** SOS-Deteqt est une cohorte prospective, bicentrique de patient·e·s suivi·e·s pour un cancer localement avancé ou métastatique débutant un traitement systémique au CHU de Besançon ou au GHT de Vesoul.

Le logiciel CHES est utilisé lors du Temps d'Accompagnement Soignant pour l'administration du questionnaire EORTC QLQC30 aux patient·e·s et la présentation graphique des scores de QdV aux infirmier·ère·s.

Les plans personnalisés en SOS proposés par l'infirmier·ère avant et après la prise de connaissance des résultats seront comparés pour répondre à l'objectif principal.

Les objectifs secondaires sont notamment d'identifier les freins et facilitateurs de la mise en œuvre de cette démarche à l'aide d'une analyse qualitative, décrire les besoins et recours en termes de SOS et soins non programmés, évaluer la satisfaction des soignant·e·s et des patient·e·s.

**Résultats.** Les inclusions ont débuté en mai 2024 et 81 patients ont été inclus au 23/09/2025, sur l'objectif des 93 patients à inclure. Quinze infirmier·ère·s participent à l'étude. Tous les entretiens qualitatifs auprès des infirmier·ère·s ont été réalisés.

**Discussion.** Cette étude devrait permettre de déterminer si l'utilisation des données de QdV aide les infirmier·ère·s dans l'évaluation des besoins en SOS des patient·e·s, en fournissant un outil standardisé mettant la QdV des patient·e·s au centre de la prise en soins.



# Session « Modèles expérimentaux et innovations technologiques »



## Keynote

### Engineering function and safety into CAR T cells for cancer immunotherapy

#### Melita IRVING

*Ludwig Institute for Cancer Research, University of Lausanne, Suisse*

Contact : [Melita.Irving@unil.ch](mailto:Melita.Irving@unil.ch)

T cells face significant challenges in the solid tumor microenvironment including immunosuppressive signals, metabolic constraints, and limited tumor infiltration, which collectively reduce their efficacy. To overcome these barriers, my lab has developed strategies to make T-cell therapies safer, more controllable, and more potent. Central to this work is the engineering of remote-control CAR designs, including the STOP-CAR, the inducible on/off-switch iONØ-CAR, and the DROP-CAR, for which clinically approved drugs can rapidly and reversibly switch-on or switch-off T-cell activity. Complementing these designs, armored CAR- and affinity-enhanced TCR-T cells integrating cytokine support, metabolic enhancement, and checkpoint blockade can improve T-cell fitness, persistence, and anti-tumor activity, directly addressing the limitations imposed by the suppressive tumor microenvironment. These innovations are supported by advanced engineering platforms including optimized viral and non-viral gene delivery systems along with CRISPR- and base-editing strategies for specific gene knockout. By combining molecular design with robust functional validation, both *in vitro* and *in vivo*, we have established a pipeline for developing next-generation T-cell therapies that are precise, potent, and safe. Collectively, my lab aims to expand the therapeutic potential of adoptive T-cell therapy for difficult-to-treat solid tumors.



## Antibody-Vincristine Conjugates as potent Anticancer Therapeutic Agents

**Héloïse CAHUZAC**

*Laboratoire Chimie biofonctionnelle de mission, CBST UMR 7199, Université de Strasbourg, France*

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

Vincristine is a widely used chemotherapeutic agent, but its clinical application is limited by systemic toxicity and poor efficacy in solid tumors. To overcome these drawbacks, we developed vincristine-based antibody-drug conjugates (ADCs) as a novel therapeutic strategy. In a preclinical HER2-positive breast cancer xenograft model, our vincristine-ADCs induced complete tumor regression within 9 days following a single injection, clearly surpassing the efficacy of the benchmark ADCs trastuzumab emtansine (Kadcyla®) and trastuzumab deruxtecan (Enhertu®). Strikingly, this potent antitumor activity was achieved with excellent tolerability, as no signs of toxicity were observed in treated animals over a 60-day follow-up period. These results establish vincristine as a promising ADC payload, combining potent efficacy with a favorable safety profile. Vincristine-based ADCs thus represents a strong candidate for further development as next-generation targeted therapies for solid tumors.



## **GD2.CAR-T cell antitumor efficacy in the immunosuppressive microenvironment of glioblastoma**

### **Loïc REPPEL**

*Ingénierie moléculaire, cellulaire et physiopathologie IMoPA - UMR 7365 CNRS, Université de Lorraine, Nancy, France  
CHRU Nancy, Unité de thérapie cellulaire et banque de tissus UTCT, Intégrateur biothérapie-bioproduction MTInov, Nancy, France*

Contact : [loic.reppel@univ-lorraine.fr](mailto:loic.reppel@univ-lorraine.fr)

Glioblastomas (GBMs) are the most common and aggressive brain tumors with current treatments resulting in recurrences in over 90% of cases. These therapeutic failures are partly attributed to the GBM immunosuppressive tumor microenvironment (TME). Several studies have demonstrated the efficacy and safety of GD2.CAR-T cells for the treatment of GBMs. However, recurrences occur in every in vivo applications. Besides these observations, the GBM TME impact on the sustainability of the curative effect remains poorly studied. In our work, we sought to investigate the role of myeloid derived suppressor cells (MDSCs), a predominant cell type in the GBM TME, in the acquisition of resistance and in the GBM recurrence after CAR-T cell therapy. Through this work, we generated a complex in vitro GBM model including GBM GD2 positive cell lines and GBM induced monocytic-like MDSCs (m-MDSCs) in normoxia and hypoxia conditions to evaluate GD2.CAR-T cell antitumor efficiency. GD2 CAR-T cells exerted a specific and efficient antitumor activity in GD2-positive GBM in vitro model. However, GBM induced m-MDSC seemed to be able to alter their functions. In the future, we will characterize these GBM-induced m-MDSCs in depth to understand their mechanism of action and attempt to inhibit their suppressive function. This complex in vitro model could enable the development a combined strategy, associating GD2.CAR-T cells and an anti-TME agent, thereby improving the management of GBM patients.



## Communication sélectionnée

### **Development of a complex vascular microarchitecture in a physiological microdevice to study the impact of a tumoral context on the brain angiogenesis and blood-brain barrier**

**Thomas SIVIER**

Maxime GOURGUES, Franck CHOLLET, Vincent HUMBLOT, Thérèse LEBLOIS, Agathe FIGAROL

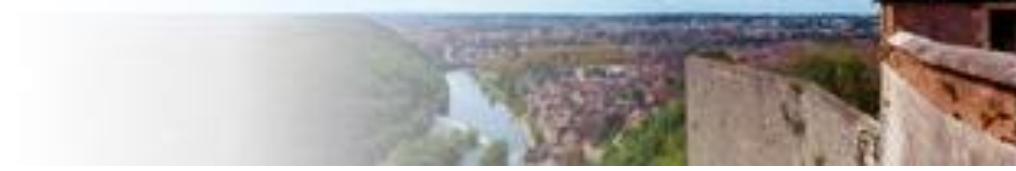
*Institut FEMTO-ST, Besançon, France*

Contact : [thomas.sivier@femto-st.fr](mailto:thomas.sivier@femto-st.fr)

The blood-brain barrier (BBB) strictly controls exchanges between the blood and the brain to block most external aggressions. However, glioblastoma multiforme, the most common and aggressive primary brain cancer, modifies its microenvironment and the BBB with an uncertain evolution. Organs-on-chips are innovative biotechnological tools that reproduce an organ *in vitro*, helping to understand many pathological mechanisms. Developing a BBB-on-chip (BBBBoC) model is particularly relevant to compare its function in healthy and tumoral contexts.

An initial BBBBoC model was designed with a straight hollow channel surrounded by a hydrogel matrix containing cancer and supporting cells: astrocytes and pericytes. This channel, seeded with endothelial cells, should act as an arteriole when perfused with nutritive medium mimicking blood flow. Complexifying the channel design is required to bring the model closer to physiological reality. Sacrificial materials were compared as templates for complex channels: carbohydrate glass, gelatin, and mixed waxes. They were evaluated regarding synthesis, molding (in a PDMS mold from 3D-printing), demolding, shape retention, and dissolution. Their biocompatibility was assessed on glioblastoma (U87-MG), brain endothelial cells (HBMEC), and astrocytes using a live-dead dyeing kit. Gelatin appeared to be the optimal choice for the BBBBoC model to generate a complex channel network after its dissolution with albumin.

Capillarization assays are underway to evaluate endothelial cell organization in the channels, with emphasis on tight junctions. In parallel, different hydrogel compositions using hyaluronic acid are being tested. A dedicated chip-holding device was developed to enhance reproducibility. The model integrity will be validated using fluorescent dextran and nanoparticles before introducing cancer cells. In a longer term, this system could become an innovative tool for disease modeling and drug screening.



## Communication sélectionnée

### Shutting down melanoma's transcriptional engine: super-enhancers disruption with synthetic ecteinascidins

**Jolian OBID**

Max CIGRANG, Maguelone NOGARET, Frédéric COIN

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France*

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

Transcriptional addiction is a cancer hallmark, defined as the strong dependence of cancer cells on the high transcriptional activity of specific oncogenes promoting their proliferation and survival. This phenomenon is often mediated by super-enhancers (SEs), large enhancer clusters densely occupied by ubiquitous transcription factors and coactivators that form transcriptional condensates driving robust oncogenic expression. Despite recent efforts to develop pharmacological compounds disrupting SE-driven oncogenic transcription, such as CDK7 and BRD4 inhibitors, their clinical success has been limited due to poor pharmacokinetics and short half-lives.

Skin cutaneous melanoma (SKCM) represents a compelling model of transcriptional addiction, given its capacity to transition between cellular states via SE-associated transcriptional reprogramming, posing a challenge for current therapeutic strategies. To overcome this challenge, we developed two synthetic derivatives of lurtinectedin, a transcriptional inhibitor from the ecteinascidin drug family, currently approved for the treatment of advanced small cell lung cancer. Our results demonstrate that these newly developed ecteinascidins, along with the parent compound lurtinectedin, exhibit potent anti-tumor effects in melanoma, reducing tumor growth and extending survival in xenograft models resistant to standard therapies. Mechanistically, our RNA-seq and chem-map analyses reveal that synthetic ecteinascidins disrupt transcriptional condensates and suppress SE-mediated oncogene expression in melanoma cells. They achieve this by directly binding to the promoters of genes encoding transcription factors and coactivators that regulate SEs activity, thereby blocking their expression and recruitment to oncogenic SEs.

Our findings have led to the initiation of clinical trials evaluating one derivative, PM54, in multiple cancer types (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05841563).



## Communication sélectionnée

### **PRIOR - Intérêts de combiner une radiothérapie externe avec une RIV anti-PD-L1-177Lu dans le cancer colorectal : preuve de concept préclinique**

#### **Céline MIRJOLET**

Pierre-Simon BELLAYE<sup>1</sup>, Alexia TAVARES<sup>2</sup>, Riad LADJOHOUNLOU<sup>2</sup>, Mathieu MOREAU<sup>1</sup>, Claire BERNHARD<sup>3</sup>, Alexandre DIAS<sup>1</sup>, Mickael CHARON<sup>3</sup>, Alexandre COCHET<sup>4</sup>, Jérémy BAUDE<sup>2,5</sup>, Céline MIRJOLET<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université Bourgogne Europe, Centre Georges-François Leclerc, Unicancer, IMATHERA, UMR CNRS 6302, Dijon, France

<sup>2</sup> Université Bourgogne Europe, Centre Georges-François Leclerc, Unicancer, Unité X-Rain, IMATHERA, UMR INSERM 1231, TIRECs team, Dijon, France

<sup>3</sup> Université Bourgogne Europe, Institut de chimie moléculaire, UMR CNRS 6302, Dijon, France

<sup>4</sup> Université Bourgogne Europe, Centre Georges-François Leclerc, Unicancer, Département de médecine nucléaire, Dijon, France

<sup>5</sup> Université Bourgogne Europe, Centre Georges-François Leclerc, Unicancer, Département de radiothérapie, Dijon, France

Contact : [cmirjolet@cgfl.fr](mailto:cmirjolet@cgfl.fr)

Contexte : Le cancer colorectal métastatique (mCRC) reste l'un des cancers les plus fréquents et les plus létals. Si la radiothérapie externe (RT) occupe une place bien établie dans sa prise en charge, l'escalade de dose demeure limitée par la toxicité potentielle liée à l'irradiation des organes à risque voisins. La radiothérapie interne vectorisée (RIV) permet de délivrer un rayonnement cytotoxique de façon sélective aux cellules tumorales via un vecteur moléculaire reconnaissant une protéine exprimée par la cellule cancéreuse, couplé à un radionucléide thérapeutique.

Objectif. Fournir une preuve de concept de la combinaison *in vivo* RT +RIV ciblant PD-L1.

Méthodes. Un anticorps anti-PD-L1 a été bioconjugué avec un chélateur (DOTAGA) puis radiomarqué soit avec l'<sup>111</sup>In (imagerie SPECT), soit avec le <sup>177</sup>Lu(RIV). Des tumeurs murines CT26 ont été greffées en sous-cutanée chez des souris Balb/c. La biodistribution de l'<sup>111</sup>In-mAb-PD-L1 puis l'évaluation de l'efficacité de la RIV par <sup>177</sup>Lu-mAb-PD-L1 ont été réalisées 6 jours après une séance de 8Gy de RT. Un test de saturation d'épitope a été mené par co-administration d'un excès d'anticorps non marqués.

...



...

**Résultats.** La RT a induit une augmentation significative de l'expression de PD-L1 dans les tumeurs, entraînant une captation accrue des anticorps anti-PD-L1 radiomarqués ( $^{111}\text{In}$  ou  $^{177}\text{Lu}$ ). Une forte fixation splénique des anticorps radiomarqués a cependant limité l'efficacité de la combinaison RT + RIV anti-PD-L1, en réduisant l'infiltration intratumorale des lymphocytes T CD8+ en lien avec une lymphopénie. L'administration concomitante d'un excès  $15\times$  d'anticorps anti-PD-froid a diminué significativement la captation splénique tout en préservant la fixation tumorale, restaurant ainsi l'efficacité de la combinaison RT + RIV anti-PD-L1.

**Conclusion.** La combinaison de la RT et de la RIV anti-PD-L1 présente des effets synergiques prometteurs, mais nécessite une stratégie de blocage pour optimiser son efficacité.



# Session « Communications sélectionnées »



## Communication sélectionnée

### IA et cytométrie en flux : développement d'un outil d'aide au diagnostic des hémopathies lymphoïdes B chroniques

**Laurent MAUVIEUX<sup>1</sup>**

Raoul HERBRECHT<sup>2</sup>, Alice EISCHEN<sup>1</sup>, Anne-Cécile GALOISY<sup>1</sup>, Delphine ROLLAND<sup>1</sup>, Carine GERVAIS<sup>1</sup>, Sarah HUEBER-BONNOT<sup>1</sup>, Alina NICOLAE<sup>1</sup>, Luc-Matthieu FORNECKER<sup>2</sup>, Razvan BIZOI<sup>3</sup>, Thibaut FABACHER<sup>1</sup>, Laurent MIGUET<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux universitaires de Strasbourg HUS, France

<sup>2</sup> Institut de cancérologie Strasbourg Europe ICANS, Strasbourg, France

<sup>3</sup> DBSYS, Strasbourg, France

Contact : [laurent.mauvieux@chru-strasbourg.fr](mailto:laurent.mauvieux@chru-strasbourg.fr)

**Contexte.** Le diagnostic précis des hémopathies lymphoïdes B chroniques (HLB) reste complexe en raison de phénotypes qui se chevauchent entre leurs différents sous-types. L'apprentissage automatique (ML) offre des outils prometteurs pour 1) évaluer les marqueurs utilisés au diagnostic et 2) affiner l'analyse en cytométrie en flux. Nous avons ainsi évalué l'apport des algorithmes de ML pour estimer la valeur diagnostique de l'intégration de marqueurs récents : CD148, CD180 et CD200 dans le panel standard de phénotypage des B-CLPD.

**Méthodes.** Différents modèles ont été entraînés sur les données de 480 patients atteints d'HLB, notamment les algorithmes XGBoost et DecisionTree. Les modèles ont convergé vers l'utilisation de deux marqueurs catégoriels (CD5, CD10) et la mesure des quantiles d'intensité de fluorescence correspondant à l'expression de trois marqueurs quantitatifs (CD20, CD180, CD200) afin de classifier six sous-types de HLB. Ils ont ensuite été appliqués à une cohorte indépendante de 433 patients, analysée sur une plateforme de cytométrie différente.

**Résultats.** L'algorithme DecisionTree a obtenu la meilleure précision (exactitude moyenne 0,88) dans la cohorte de validation. La spécificité varie selon les sous-types de 0,95 (lymphome lymphoplasmocytaire(LPL)) à 1 (leucémie à tricholeucocytes(LT)), et la sensibilité de 0,75 (LPL) à 1 (LT). Le modèle DecisionTree a surpassé le score de Matutes pour l'identification de la leucémie lymphoïde chronique ( $p=0,029$ ). Dans plus de la moitié des cas, le diagnostic a été déterminé avec quasi-certitude à partir des seules données de cytométrie. Dans les autres cas, nous proposons une approche hiérarchique intégrant différents examens complémentaires.

**Discussion.** Cette étude propose une stratégie optimisée par ML pour la classification des HLB. Nous avons également construit une interface interactive qui fournit des prédictions diagnostiques associées aux valeurs prédictives positives et indice de pureté de Gini.



## Communication sélectionnée

### Contrôle réversible d'un CAR T cell anti-CD123 à l'aide du dasatinib

**Charles-Frédéric MANTION<sup>1</sup>**

Sabeha BIICHE<sup>1</sup>, Xavier ROUSSEL<sup>1,2</sup>, Gwenael ROLIN<sup>1,3,4</sup>, Agathe LEJEUNE<sup>1</sup>, Tony LABAIGT<sup>1,2</sup>, Elodie BÔLE-RICHARD<sup>5</sup>, Etienne DAGUINDAU<sup>1,2</sup>, Bernard ROYER<sup>1,6</sup>, Florian RENOSI<sup>1,7</sup>, Olivier ADOTEVI<sup>1,8</sup>, Romain LOYON<sup>1</sup>, Maxime FREDON<sup>1,9,†</sup>, Francine GARNACHE-OTTOU<sup>1,7,†</sup>

<sup>1</sup> Université Marie et Louis Pasteur, EFS, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, France

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

<sup>3</sup> DimaCell Imaging Resource Center, Besançon, France

<sup>4</sup> INSERM CIC-1431, CHRU Besançon, France

<sup>5</sup> FC Innov', Bionoveo, Besançon, France

<sup>6</sup> Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, CHRU Besançon, France

<sup>7</sup> Laboratoire d'hématologie et d'immunologie cellulaire, CHU Besançon, France

<sup>8</sup> Service d'oncologie médicale, CHRU Besançon, France

<sup>9</sup> CARLA Biotherapeutics, Besançon, France

<sup>†</sup> Ont contribué également à ce travail

**Contact :** [charlesmantion@icloud.com](mailto:charlesmantion@icloud.com)

Les CAR T cells ciblant CD123 sont une approche prometteuse pour le traitement des leucémies à cellules dendritiques plasmacytoïdes (LpDC) et des leucémies aiguës CD123+. Cependant, l'environnement pro-inflammatoire résultant de l'activation des CAR T cells peut conduire à l'expression de CD123 sur certaines cellules endothéliales, pouvant entraîner une toxicité « on-target/off-tumor ». Pour résoudre cela, nous avons évalué la capacité du dasatinib à contrôler la fonctionnalité d'un CAR T cell (CAR123) in vitro.

Nous avons évalué la capacité du dasatinib à contrôler l'activation (CD25/CD69), la dégranulation (CD107a), la sécrétion de cytokiniques (IFN-γ et TNF-α) et la fonction cytotoxique du CAR123 face à des lignées cellulaires CD123+. La réduction par le dasatinib de l'induction d'expression de CD123 sur la lignée endothéliale HMEC-1 a été évaluée dans un modèle de tricultures en transwell. Afin d'évaluer si le dasatinib peut réduire les toxicités on-target/off-tumor, des cocultures ont été réalisées et la viabilité cellulaire évaluée en temps réel par microscopie Incucyte.

L'utilisation du dasatinib a permis de contrôler l'activation, la dégranulation, la sécrétion cytokinique et la cytotoxicité des CAR123. Une gamme de dose spécifique a permis de réduire la sécrétion cytokinique avec un impact limité sur la cytotoxicité. Ces doses permettent de réduire considérablement l'induction de l'expression de CD123 sur les cellules endothéliales. Une dose précise du dasatinib a permis un contrôle de la toxicité du CAR123 sur les cellules endothéliales HMEC-1 avec un impact réduit sur la fonction cytotoxique sur les cellules leucémiques.

Ces données suggèrent que des faibles doses de dasatinib peuvent être utilisées pour réduire les toxicités endothéliales du CAR123 sans compromettre son efficacité antitumorale. Dans le cas de toxicités aigües incontrôlables, le dasatinib peut également être utilisé à des doses plus élevées pour inhiber complètement le CAR123 temporairement.



## Communication sélectionnée

### Role of NLRP3 in CD8 T cell biology

**Lylou MILIAN<sup>1</sup>**

Romain BOIDOT<sup>2</sup>, Frédérique VÉGRAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMR INSERM 1231, TIRECs team, Dijon, France

<sup>2</sup> Unité de biologie moléculaire, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

Contact : [lylou.milian@gmail.com](mailto:lylou.milian@gmail.com)

Immunotherapy using immune checkpoint inhibitors (ICIs) has recently emerged as a promising therapeutic option for many cancers. However, response rates rarely exceed 40%, notably due to the inability of CD8 T lymphocytes to infiltrate the tumor site. The NLRP3 protein is a member of the Nod-like receptor family, and its role has been particularly well described in myeloid cells, where it can form the NLRP3 inflammasome, involved in the maturation of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ . In lymphoid cells, our team has observed that NLRP3 is induced via an IL-2/STAT5-dependent pathway during T cell activation. It plays an inflammasome-independent role as a transcription factor in Th2 lymphocytes (Bruchard et al., 2015). In Th17 lymphocytes, NLRP3 is involved in the TGF $\beta$  pathway, leading to an increase in their immunosuppressive functions (Accogli et al., 2025). However, data regarding its function in CD8 T cells remain scarce.

We have shown that the IL-2/STAT5 pathway regulates NLRP3 expression in CD8 T cells. In CD8cre x NLRP3<sup>flox</sup> mice that we generated, we observed slower tumor growth in certain tumor models. Three key observations are associated with this delay. First, we noted an increased infiltration of CD8 T cells into the tumors, which was not due to enhanced proliferation, but rather to CXCR3 overexpression. In addition, CD8cre NLRP3<sup>flox</sup> cells displayed increased cytokine production and reduced exhaustion. At the molecular level, it appears that a TCR-IRF4-Tbx21 axis-dependent pathway is modulated by NLRP3, leading to these phenotypic changes.

In conclusion, our study highlights the essential role of NLRP3 in regulating CD8 T cell biology, particularly in the tumor context. These findings open new perspectives for enhancing the efficacy of immunotherapy, especially by targeting NLRP3 regulation in CD8 T cells to boost their anti-tumor response.



## Communication sélectionnée

### Peripheral positioning of lysosomes promotes melanoma aggressiveness

Katerina JERABKOVA-RODA<sup>1-6</sup>

Marina PERALTA<sup>1-5\$£</sup>, Kuang-Jing HUANG<sup>1-5£</sup>, Clara BOURGEAT MAUDRU<sup>1-5£</sup>, Louis BOCHLER<sup>1-5£</sup>, Antoine MOUSSON<sup>3,7£</sup>, Ignacio BUSNELL<sup>1-5</sup>, Rabia KARALI<sup>3,7</sup>, Hélène JUSTINIANO<sup>3,7</sup>, Lucian-Mihai LISII<sup>3,7</sup>, Philippe CARL<sup>3,7</sup>, Vincent MITTELHEISSER<sup>1-5</sup>, Nandini ASOKAN<sup>1-5</sup>, Annabel LARNICOL<sup>1-5</sup>, Olivier LEFEBVRE<sup>1-5</sup>, Hugo LACHUER<sup>6,8#</sup>, Angélique PICHOT<sup>2,3,4,9</sup>, Tristan STEMMELLEN<sup>2,3,4,9</sup>, Anne MOLITOR<sup>2,3,4,9,10</sup>, Léa SCHEID<sup>12</sup>, Quentin FRENGER<sup>2-4</sup>, Frédéric GROS<sup>2-4</sup>, Aurélie HIRSCHLER<sup>11</sup>, François DELALANDE<sup>11</sup>, Emilie SICK<sup>3,7</sup>, Raphaël CARAPITO<sup>2,3,4,9,10</sup>, Christine CARAPITO<sup>11</sup>, Dan LIPSKER<sup>12</sup>, Kristine SCHAUER<sup>\*6,8</sup>, Philippe RONDE<sup>\*3,7</sup>, Vincent HYENNE<sup>\*1-5,13</sup>, Jacky G. GOETZ<sup>\*1-5</sup>

<sup>£</sup> These authors contributed equally to this work

<sup>\*</sup> These authors contributed equally to this work

<sup>1</sup> Tumor Biomechanics, Strasbourg, France

<sup>2</sup> INSERM UMR\_S1109, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Université de Strasbourg, France

<sup>4</sup> Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg FMTS, France

<sup>5</sup> Equipe labellisée Ligue contre le cancer

<sup>6</sup> Institut Curie, PSL, CNRS, UMR144, Paris, France

<sup>7</sup> CNRS UMR7021, Faculté de pharmacie, Illkirch, France

<sup>8</sup> Institut Gustave Roussy, INSERM UMR1279, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

<sup>9</sup> Plateforme GENOMAX, Institut thématique interdisciplinaire (ITI) de médecine de précision de Strasbourg Transplantex NG, Fédération hospitalo-universitaire OMICARE

<sup>10</sup> Service d'immunologie biologique, Plateau technique de biologie, Pôle de biologie, Nouvel hôpital civil, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

<sup>11</sup> Laboratoire de spectrométrie de masse bio-organique LSMBO, IPHC, UMR 7178, CNRS, Université de Strasbourg, Infrastructure nationale de protéomique ProFI - FR2048, Strasbourg, France

<sup>12</sup> Faculté de médecine, Université de Strasbourg et Clinique dermatologique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

<sup>13</sup> CNRS, SNC5055, Strasbourg, France

Current address :

<sup>#</sup> Université de Paris, CNRS, Institut Jacques Monod, Paris, France

<sup>\$</sup> Epigenetics and Neurobiology Unit, European Molecular Biology Laboratory, Rome, Italy

**Contacts :** [katerina.jerabkova@inserm.fr](mailto:katerina.jerabkova@inserm.fr), [kristine.schauer@gustaveroussy.fr](mailto:kristine.schauer@gustaveroussy.fr), [philippe.ronde@unistra.fr](mailto:philippe.ronde@unistra.fr), [hyenne@unistra.fr](mailto:hyenne@unistra.fr), [jacky.goetz@inserm.fr](mailto:jacky.goetz@inserm.fr)

...



...

Emerging evidence suggests that the function and position of organelles are pivotal for tumor cell dissemination. Among them, lysosomes stand out as they integrate metabolic sensing with gene regulation and secretion of proteases. Yet, how their function is linked to their position and how this controls metastasis remains elusive. Here, we analyze lysosome subcellular distribution in patient-derived melanoma cells and patient biopsies and show that lysosome spreading scales with melanoma aggressiveness. Peripheral lysosomes promote matrix degradation and cell invasion which is directly linked to the lysosomal and cell transcriptional programs. Using chemo-genetical control of lysosome positioning, we demonstrate that perinuclear clustering impairs lysosome secretion, matrix degradation and invasion. Impairing lysosome spreading significantly reduces invasive outgrowth in two *in vivo* models, mouse and zebrafish. Our study provides a direct demonstration that lysosome positioning controls cell invasion, illustrating the importance of organelle adaptation in carcinogenesis and suggesting its potential utility for diagnosis of metastatic melanoma.

Nature Communications (2025). DOI: 10.1038/s41467-025-58528-5



## Communication sélectionnée

### LRP-1 un régulateur majeur du micro-environnement tumoral dans le cancer du sein triple négatif

Maxence MOCQUERY-CORRE<sup>1</sup>

Lucille CARTIER<sup>2</sup>, Abdel-Ilah AZIZ<sup>1,3\*</sup>, Alexandre BERQUAND<sup>1\*</sup>, Julie CLACHET<sup>1</sup>, Chloé JEAN<sup>1,4</sup>, Anne-Aurélie RAYMOND<sup>5</sup>, Hassan EL BTAOURI<sup>1</sup>, Jean-William DUPUY<sup>5</sup>, Cathy HACHET<sup>1</sup>, Lise CHAZÉE<sup>1</sup>, Katia SAVARY<sup>1</sup>, Camille BOULAGNON ROMBI<sup>1</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>2,6</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>2</sup>, Olivier MICHEAU<sup>7</sup>, Stéphane DEDIEU<sup>1</sup>, Jérôme DEVY<sup>1\*</sup>, and Jessica THEVENARD-DEVY<sup>1\*</sup>

\* les auteurs ont contribué de façon équivalente

<sup>1</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR CNRS 7369, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

<sup>2</sup> Institut Jean Godinot, Unicancer, Reims, France

<sup>3</sup> Université Mohammed VI Polytechnique, Ben Guerir, Maroc

<sup>4</sup> Centre de recherche en sciences et technologies de l'information et de la communication - EA 3804, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

<sup>5</sup> Oncoprot Platform, TBM-Core US 005, Bordeaux, France

<sup>6</sup> Immuno-régulation dans les maladies auto-immunes inflammatoires et le cancer IRMAIC - EA 7509, Université de Reims Champagne-Ardenne, France

<sup>7</sup> Protéines de choc thermique : mort cellulaire, différenciation cellulaire et propriétés tumorigéniques HSP-PATHIES, Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France

Contact : [maxence.mocquery-corre@univ-reims.fr](mailto:maxence.mocquery-corre@univ-reims.fr)

Les cancers du sein triple négatifs (CSTN) représentent un sous-type particulièrement agressif avec peu de solutions thérapeutiques. Nous avons mis en évidence une expression du récepteur LRP-1 (Low Density lipoprotein Receptor-related Protein 1) par les cellules tumorales de biopsies de CSTN. Nous nous sommes intéressés au décryptage du rôle de ce récepteur dans la progression tumorale des CSTN, en combinant des approches *in vitro*, *in vivo* et de protéomiques. Les études réalisées sur des lignées cellulaires (HS578T et 4T1) exprimant ou non LRP-1 ont permis de mettre en évidence le rôle pro-tumoral de LRP-1 grâce à sa capacité à réguler l'invasion, la migration, la rigidité cellulaire et l'organisation de la membrane plasmique des cellules tumorales. Les résultats obtenus à partir de modèles 3D démontrent sa capacité à moduler le microenvironnement en régulant la réticulation du collagène de type I. L'analyse protéomique des cellules 4T1 a permis de renforcer ces observations et d'identifier les signatures moléculaires impliquées dans la modulation de la MEC (HYAL1), la migration (NRP1), l'inflammation (MYD88) et la transition épithélio-mésenchymateuse (SMAD3). *In vivo*, des greffes de cellules 4T1 chez la souris soulignent le rôle pro-tumoral de LRP-1 en favorisant le dépôt de collagène intra- et péri-tumoral et en régulant l'infiltration lymphocytaire (CD8+, NK).

...



...

L'étude des profils cytokiniques de ces cellules a mis en évidence une modulation de la sécrétion de plusieurs cytokines par LRP-1 (CXCL11, CCL2, IL-6, VEGF), permettant de compléter les résultats obtenus *in vivo*. En conclusion, ces résultats mettent en évidence, pour la première fois, le rôle de LRP-1 dans l'agressivité des CSTN via ses capacités à contrôler le remodelage de la MEC et l'infiltration immunitaire. LRP-1 pourrait constituer une cible thérapeutique dans le cadre du développement de stratégies thérapeutiques innovantes, incluant des approches basées sur l'utilisation d'immunothérapies.



## Communication sélectionnée

### Étude de la survie à l'aide de la biopsie liquide chez les patients opérés d'un adénocarcinome canalaire pancréatique : résultats préliminaires de l'étude pilote PAN-CGE-BLISS.

Andréa WITZ<sup>1,2</sup>

Margaux BETZ<sup>1,2</sup>, Julie DARDARE<sup>1,2</sup>, Florence SCHAFFNER<sup>3</sup>, Marie ROUYER<sup>1</sup>, Marie HUSSON<sup>1</sup>, Pauline GILSON<sup>1</sup>, Jean-Louis MERLIN<sup>1,2</sup>, Alexandre HARLÉ<sup>1,2</sup> ; PANCREAS-CGE Investigators (Bruno HEYD<sup>4</sup>, Christophe BORG<sup>4</sup>, Francine FEIN<sup>4</sup>, Christelle D'ENGREMONT<sup>4</sup>, Anne-Claire DUPONT-GOSSART<sup>4</sup>, Philippe BACHELLIER<sup>5</sup>, Pietro ADDEO<sup>5</sup>, François FAITOT<sup>5</sup>, Ahmet AYAV<sup>6</sup>, Olivier BOUCHE<sup>7</sup>, Sophie DEGUELTE<sup>7</sup>, Tullio PIARDI<sup>7</sup>, Patrick DUFOUR<sup>8</sup>, François GHIRINGHELLI<sup>9</sup>, Patrick RAT<sup>10</sup>, Sylvain MANFREDI<sup>10</sup>, Serge FRATTE<sup>11</sup>)

<sup>1</sup> Service de médecine de précision et recherche translationnelle, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup> CNRS UMR 7039 CRAN Université de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>3</sup> Cancéropôle Est, Strasbourg, France

<sup>4</sup> CHRU de Besançon, Besançon, France

<sup>5</sup> Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

<sup>6</sup> CHRU de Nancy – Hôpital Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>7</sup> CHU Robert Debré, Reims, France

<sup>8</sup> Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

<sup>9</sup> Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France

<sup>10</sup> CHU de Dijon, France

<sup>11</sup> Hôpital Nord Franche-Comté, Montbéliard, France

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

L'ADN libre circulant (cfDNA) semble être une alternative intéressante aux marqueurs tumoraux classiques pour suivre l'évolution tumorale. Toutefois, son intérêt chez les patients opérés d'un cancer du pancréas reste peu exploré. Ainsi, notre étude visait à évaluer l'utilisation du cfDNA et des altérations génomiques comme biomarqueurs chez ces patients.

Un total de 15 patients inclus dans l'étude PANCREAS-CGE (NCT02818907) ont été étudiés. Les tissus tumoraux ont été analysés par un panel de 679 gènes (Agilent). Des prélèvements sanguins ont été réalisés à quatre temps : à l'inclusion, après traitement, après chirurgie et après chimiothérapie adjuvante. Sur 59 prélèvements, 26 ont pu être séquencés (panel de 147 gènes, SOPHiA DDM™). Les associations entre concentration en cfDNA/présence d'ADN tumoral circulant (ctDNA) et paramètres cliniques ont ensuite été étudiées.

...



...

Des mutations du gène KRAS ont été retrouvées pour 67 % des patients. Une faible concentration en cfDNA à l'inclusion (<0,4 ng/µL) était corrélée à une survie globale (OS) significativement plus longue (44,5 vs 24,3 mois, HR=0,154 (IC95%=0,027-0,885), p=0,036). Après chirurgie, l'OS médiane atteignait 45,9 mois chez les patients avec une faible concentration en cfDNA (<1,05 ng/µL) contre 23,7 mois chez ceux à forte concentration (HR=0,170 (0,034-1,438), p=0,0140). Une augmentation postopératoire du cfDNA d'au moins un facteur 2 était associée à une moins bonne OS (27,2 vs 45,9 mois, HR=0,2 (0,042-0,964), p=0,0281). Après chimiothérapie adjuvante, la concentration de cfDNA avec un seuil de 0,25 ng/µL et la clairance du ctDNA ont permis de prédire la survie sans maladie (HR=0,136 (0,039-0,474), p=0,0247).

Pour conclure, la quantification du cfDNA et le suivi du ctDNA constituent ainsi des outils non invasifs pour guider la prise en charge des patients opérés d'un cancer du pancréas et soutenir l'intégration de la biopsie liquide dans ce contexte.



# Session « Nouveaux talents de notre Cancéropôle »



## Pre-encoded differentiation capacity of circulating T cells into TRM cells defines the outcome of immune checkpoint inhibitors

**Syrine ABDELJAOUED<sup>1\*</sup>**

Emilien LALOY<sup>1</sup>, Antoine EL KADDISI<sup>1,2</sup>, Jean René PALLANDRE<sup>1</sup>, Franck MONNIEN<sup>1,3</sup>, Laurie SPEHNER<sup>1,4</sup>, Virginie MOUGEY<sup>1,5</sup>, Angélique VIENOT<sup>1,2,4</sup>, Romain LOYON<sup>1</sup>, Marie KROEMER<sup>1,2,6</sup>, Zaher LAKKIS<sup>1,7</sup>, Christophe BORG<sup>1,2,4\*</sup>

<sup>1</sup> Université Marie et Louis Pasteur, EFS, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, France

<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, University Hospital of Besançon, France

<sup>3</sup> Department of Pathology, University Hospital of Besançon, France

<sup>4</sup> Clinical Investigational Center, CIC-1431, Besançon, France

<sup>5</sup> ITAC platform, University of Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

<sup>6</sup> Department of Pharmacy, University Hospital of Besançon, France

<sup>7</sup> Department of Digestive and Oncologic Surgery, Liver Transplantation Unit, University hospital of Besançon, France

Contact : [abdeljaoued.syrine@hotmail.fr](mailto:abdeljaoued.syrine@hotmail.fr)

Tissue resident memory (TRM) T cells have emerged as key players in cancer immunosurveillance, and their presence has been linked to a favorable clinical outcome and immunotherapy response in solid cancer patients. Recent data based on the single cell RNAseq/TCRseq analysis of T cell clonal dynamics in cancer patients before and after anti-PD-1 treatment showed that the T cell response to checkpoint blockade (ICI) derives from a distinct repertoire of T cell that may have just recently entered the tumor. Therefore, we sought to investigate the predictive value of the pre-encoded differentiation capacity of circulating T cells into TRM cells regarding immune checkpoint inhibitors response. Blood samples from 3 independent gastrointestinal cancer patients' cohorts, treated or not with combination therapy using Nivolumab and Ipilimumab, were used for in vitro generation of TRM cells. Strikingly, only generation of CXCR6-PD1+ TRM cells was significantly associated with favorable response to ICI, however CXCR6+PD1- TRM population was associated with treatment resistance. CXCR6-PD1+ TRM showed higher functionality and cytotoxicity inversely to CXCR6+PD1- TRM. These observations were further backboned by scRNA sequencing and flow cytometry analyses, revealing that CXCR6+PD1- TRM exhibited a terminally exhausted phenotype contrarily to CXCR6-PD1+ TRM that exhibited a progenitor exhausted phenotype. CXCR6+PD1- TRM cells also showed limited Ki67 expression in a kinetic model, and acquired exhausted associated features faster compared to CXCR6-PD1+ TRM cells. Interestingly, scRNAseq/TCRseq analyses of TRM cells in colorectal cancer samples showed that CXCR6+PD1- TRM cells were bystander and didn't show any De novo clonal expansion post immunotherapy.

We demonstrated for the first time that the pre-encoded differentiation capacity of circulating T cells into CXCR6-PD1+ TRM cells defines the outcome of immune checkpoint inhibitors in MSIhigh metastatic CRC patients. CXCR6-PD1+ TRM cells exhibited a 'stem-like' phenotype, with higher functionality, cytotoxicity, and proliferation capacity.



## Towards new therapeutic opportunities in prostate cancer: revisiting lipid metabolism

**Ludovic ENKLER**

*Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg CRBS, Université de Strasbourg, France*

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

Prostate cancer (PCa) is the second most diagnosed cancer globally and the fifth leading cause of cancer-related deaths, with mortality rising by 3.6% annually since 2005. This slow-growing malignancy develops over decades before causing symptoms. Treatment options range from active surveillance and surgery/radiotherapy for localized disease, to androgen deprivation therapy for advanced cases, and chemotherapy for castration-resistant PCa (CRPC) or metastatic CRPC (mCRPC). But there are to date no specific therapeutic tools to cure PCa.

PCa cells undergo distinctive metabolic reprogramming affecting various aspects of lipid metabolism. Among them, FA  $\beta$ -oxidation serves as the primary energy source in early-stage PCa and is essential for maintaining its malignant phenotype throughout evolution to metastasis. However, despite advances in understanding metabolism, little is known about FA storage and inter-organelle transport in PCa. Identifying proteins involved in mitochondria-lipid droplets contacts and lipid handling is therefore crucial. To address these gaps and understand PCa metabolic plasticity, our lab focuses on three areas: (1) characterizing organelle ultrastructure and dynamics; (2) mapping the protein landscape and enrichment at contact sites during metabolic adaptation; and (3) developing novel PCa treatment strategies.

By comparing healthy and cancer cell lines under various growth conditions, we demonstrate that mitochondria and LD differ significantly in cancer cells. Our findings confirm that cancer cell lines quickly adapt to FA oxidation through changes in both their proteome and organelle structure, establishing more contact sites that reflect PCa's metabolic shift toward FA utilization. This adaptation correlates with altered ATP synthesis through a yet-unknown mechanism. Additionally, analysis of cancer cell lines and patient-derived tissues reveals a potential connection between lipid metabolism, intracellular trafficking and inflammation that we could leverage as new therapeutic target.



## Développement de la radiothérapie alpha pour le traitement du cancer pancréatique

**Sophie POTY**

*Université Bourgogne Europe, CNRS, Institut de chimie moléculaire de l'Université de Bourgogne ICMUB, UMR 6302, Dijon, France*

Contact : [sophie.poty@u-bourgogne.fr](mailto:sophie.poty@u-bourgogne.fr)

Le cancer du pancréas, et en particulier l'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC), demeure l'un des cancers les plus agressifs et les plus difficiles à traiter. La radiothérapie interne vectorisée (RIV) représente une approche prometteuse permettant de délivrer sélectivement des radionucléides au sein de la tumeur grâce à des vecteurs spécifiques. Parmi les différents types d'émetteurs utilisés, les émetteurs alpha présentent un intérêt particulier en raison de leur fort pouvoir cytotoxique et de leur portée tissulaire très limitée, permettant d'épargner les tissus sains environnants.

Dans nos travaux récents, nous avons démontré l'efficacité thérapeutique d'un anticorps anti-CA19.9 radiomarqué pour cibler les cellules tumorales pancréatiques. Grâce à l'optimisation d'une approche de préciblage, nous avons obtenu une excellente efficacité antitumorale tout en réduisant significativement les toxicités, notamment l'hématotoxicité, souvent associées à la RIV. Par ailleurs, nous avons montré qu'à dose équivalente, les émetteurs alpha offraient une supériorité thérapeutique marquée par rapport aux émetteurs bêta.

Afin de mieux adresser la complexité et l'hétérogénéité du PDAC, notamment son microenvironnement riche en fibroblastes activés, nous avons développé une stratégie complémentaire de radiothérapie interne ciblant la protéine d'activation des fibroblastes (FAP). Cette approche a conduit à une prolongation significative de la survie dans des modèles précliniques de tumeurs pancréatiques.

Enfin, je présenterai le projet MULTI-PRIT, financé par une ANR JCJC, qui vise à développer une approche de radiothérapie interne multimodale combinant le ciblage du compartiment tumoral et stromal. Cette stratégie intégrée a pour objectif d'améliorer l'efficacité thérapeutique globale et de poser les bases d'une future translation clinique dans le traitement du cancer pancréatique.



## Simulations Monte Carlo pour la dosimétrie multi-échelle

**Joël DAOUK**

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [joel.daouk@univ-lorraine.fr](mailto:joel.daouk@univ-lorraine.fr)

La dosimétrie précise constitue un enjeu majeur pour l'évaluation des effets biologiques des rayonnements ionisants, en particulier dans le contexte des thérapies internes vectorisées et de la radiobiologie. Nous présentons l'intérêt de la plateforme Monte Carlo GATE (Geant4 Application for Tomographic Emission) pour la réalisation d'études de dosimétrie multi-échelle permettant de relier les dépôts d'énergie à différentes échelles biologiques ; depuis l'organisme entier jusqu'au niveau sub-cellulaire.

À l'échelle macroscopique, des simulations sur rat numérique permettent d'estimer la distribution de dose absorbée pour différents radioisotopes, en intégrant la cinétique des vecteurs radiopharmaceutiques selon différents modèles. Il est ainsi possible d'optimiser les expérimentations précliniques sur la base de ces simulations. A l'échelle nanoscopique, un couplage avec des modèles de radiolyse de l'eau permet de simuler la production et la dynamique des espèces radiolytiques ( $\bullet\text{OH}$ ,  $e^-aq$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , etc.) afin de mieux comprendre les processus radiobiologiques conduisant à la mort cellulaire.

Cette approche intégrée illustre le potentiel de GATE comme outil de recherche translationnelle, capable de relier la physique à la biologie des effets des rayonnement. Elle ouvre la voie à une meilleure compréhension des relations dose-effet et à l'optimisation des protocoles, notamment de radiothérapie interne vectorisée et de curiethérapie.

Mots-clés : Monte Carlo, GATE, dosimétrie multi-échelle, radiolyse, radiobiologie, simulation numérique.



# Conférence de clôture



## L'IA : une nouvelle arme contre le cancer

**Sarah WATSON**

*Institut Curie, Paris, France*

Contact : [sarah.watson@curie.fr](mailto:sarah.watson@curie.fr)

L'intelligence artificielle connaît depuis quelques mois un développement exponentiel dans de multiples domaines, dont celui de la santé. En cancérologie, les applications de l'IA touchent l'ensemble des étapes du parcours de soin, de la prévention au traitement, en passant par le diagnostic et la stratification des patients. Certaines de ces applications sont déjà utilisées en routine clinique et permettent d'améliorer la prise en charge des patients. La conférence donnera une vision globale de l'impact actuel et attendu de l'IA en cancérologie, ainsi que des challenges organisationnels et éthiques associés à son utilisation.



# Posters



Nom	Titre	Ville
ALDRIN Katell	Engineering a Micro-Physiological System with controlled oxygen levels for immunotherapies evaluation on liver metastatic tissues	BESANCON
AZIZ Abdelilah	Targeting CD160 as an Immunotherapy Approach to modulate tumour Angiogenesis and Improve Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer	REIMS
BERNEDE Ronan	Remodeler le microenvironnement immunitaire des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou avec les microARN	STRASBOURG
BETZ Margaux	Suivi de l'évolution tumorale des cancers du sein ER+/HER2- : Qu'est-ce que l'ADNtc peut nous dire sur le génome de la tumeur ? Résultats de l'étude CICLADES-CE	NANCY
BRIOT Tristan	Modélisation in vitro du microenvironnement post-chirurgical du glioblastome : effet de l'association radiothérapie–nanoparticules d'or	NANCY
COURSEYRE Manon	Bispidine Radiotracers as 64/67Cu Theranostic Tools in Multiple Myeloma	STRASBOURG
D'AGOSTINO Mattia	Structural characterization of the Melanoma-related lncRNA LENT reveals dual pH-dependent conformations	STRASBOURG
DOGNY Hugo	Les peptides d'élastine dans l'adénocarcinome pulmonaire associé à l'emphysème induisent un phénotype immunorégulateur sur les macrophages	REIMS
DOUDOU TELLAI Amina	Impact of Folate Deficiency on RNA m6A Methylation in a hepatocarcinoma cell model	NANCY
EL KHALOUI EL KHADDAR Fatima	Structural characterization of the pioneer transcription factor SOX with nucleosome	STRASBOURG
FALAISE Auréana	CAF-derived LRP1 regulates tumor vascular remodeling through galectin-1 and hornerin	REIMS
FIEVET Ghislain	The XAI Triad: Models, Importances, and Significance at Scale	NANCY
FRELET-BARRAND Annie	White light spectroscopy for monitoring and quality control of cultures of mammalian cells / CAR-T cells: an old/new technique	BESANCON
GANTNER Alice	Understanding the antitumoral impact of the G protein-coupled estrogen receptor expression on glioblastoma	NANCY



Nom	Titre	Ville
GERARD Léo	Un outil original d'aide à la décision par reconnaissance automatique de la parole pour faciliter la chirurgie cérébrale en condition éveillée	NANCY
GERMAIN Elodie	A Resveratrol and Omega-3 Fatty Acids Formulation with anti-angiogenic properties exhibits anticancer activity through an induction of DNA damage and cell death pathways in murine colorectal cancer cells	DIJON
GUELTON Alexandra	The rate of medullary mesenchymal stromal cell senescence in patients with acute myeloid leukemia is associated with their outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	NANCY
HAMMAS Karima	CancerWatch : améliorer la qualité et la rapidité des données sur le cancer en Europe pour renforcer la lutte contre la maladie	MULHOUSE
HENNA Juliette	Contribution of autophagy proteins to the extracellular release of the protumoral HSP110 protein.	DIJON
HUBSCH Clémence	Metabolic evaluation of the relationship between macrophages and osteosarcoma tumor cells	STRASBOURG
JUNG Alain	Analyse par transcriptomique spatiale du dynamisme du paysage immunitaire dans le microenvironnement de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou chez des patients bénéficiant d'une immunothérapie	STRASBOURG
KOTAICH Nour	Expression and Modulation of Galectin-9 Isoforms in Triple-Negative Breast Cancer	REIMS
LAASSILI Chaimaa	Radiotherapy-Induced Galectin-9 Triggers TLR4-LRP1 Internalization and Tumor Cell Activation in TNBC	REIMS
LAGARDE Aurélien	Technological Innovation in Lung Cancer Research: A Patient-Derived 3D Bioprinted Model	STRASBOURG
LASSALLE Henri-Pierre	Nanoparticules polymériques réticulées à base de dérivés d'ICG comme agents de thérapie photothermique.	NANCY
LESSURE Lysiane	Effet des inhibiteurs de NRP1 sur un modèle 3D de méningo-encéphalome	NANCY
LIBONI Cristina	CD24-mediated differential platelets-tumor cells binding tunes metastatic progression	STRASBOURG



Nom	Titre	Ville
MALLAH Hamza	PARPi and ARPI combination in ARPI pretreated metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Preclinical data supporting the efficacy through Androgen Receptor Regulation	STRASBOURG
MAZEL Benoit	Étude EX <sup>2</sup> TRICAN : identification de facteurs de prédisposition génétique par séquençage d'exome constitutionnel dans les phénotypes extrêmes de cancer	DIJON
MAZERBOURG Sabine	Identification de la tubuline comme une cible du composé anticancéreux AB186 par une analyse protéomique basée sur une approche Surface Plasmon Resonance (SPR)-Mass Spectrometry (MS)	NANCY
MEYER Mélina	Activité anticancéreuse d'agrégats J de vert d'indocyanine par effet photothermique sur des modèles 3D de sphéroïdes en coculture	NANCY
MIALHE Aurélie	Métabolisme de la phosphatidylcholine dans le cancer colorectal : biomarqueur potentiel pour la prédiction de la réponse thérapeutique et cible potentielle pour contrer la résistance à la chimiothérapie	DIJON
MICHEL Cassandra	Monitoring des acides nucléiques circulants chez des patients atteints de cancer du pancréas borderline inclus dans l'essai PANDAS-PRODIGE 44 : étude Trans-PANDAS	NANCY
NAMBOT Sophie	INFOGene : Étude des préférences des patients sur les modalités d'information avant une analyse d'exome théranostique	DIJON
OVERS Alexis	Dynamic DNA Methylation Changes during Colorectal Oncogenesis with Insights from Adenoma Stages	BESANCON
PIERSON Julien	Développement et validation d'un modèle de glioblastome opéré chez la souris immunodéprimée.	NANCY
RENAUX TORRES Marie Charlotte	Utilisation des données massives hospitalières pour répondre à des questions de recherche clinique : approche méthodologique développée dans l'étude PACANTICO (thromboprophylaxie primaire ambulatoire dans l'adénocarcinome avancé du pancréas)	REIMS
RENAUX TORRES Marie Charlotte	Exploring mirtazapine's effect on appetite and weight in cancer patients: a systematic review	REIMS
RENAUX TORRES Marie Charlotte	Investigating the orexigenic potential of olanzapine in cancer patients (olanzapriz): a systematic review	REIMS



Nom	Titre	Ville
ROTONDA Christine	PSYCANCER-EMDR : Psychothérapie EMDR des troubles anxiodépressifs chez des femmes atteintes du cancer du sein invasif. De l'étude pilote à l'essai randomisé	METZ
ROUMIEUX Mathilde	Role of DDR1 in colorectal cancer progression and identification of a new DDR1-associated partner	REIMS
SALMANLI Chinar	Generative Modeling (AI) for the Analysis of Single-Cell RNA-seq Data of Radioresistant malignant pediatric brain tumors	STRASBOURG
YANUSHKO Darya	HIF1 inhibition targets tumoral and myeloid cells, and is a promising therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer	STRASBOURG



## Engineering a Micro-Physiological System with controlled oxygen levels for immunotherapies evaluation on liver metastatic tissues

**Katell ALDRIN<sup>1</sup>**

Louna BLASCO<sup>1</sup>, Muhammad HAMIDULLAH<sup>1</sup>, Thérèse LEBLOIS<sup>1</sup>, Vincent HUMBLOT<sup>1</sup>, Syrine ABDELJAOUED<sup>2</sup>, Christophe BORG<sup>2</sup>, Franck CHOLLET<sup>1</sup>, Agathe FIGAROL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Marie et Louis Pasteur, CNRS, Institut FEMTO-ST, Besançon, France

<sup>2</sup> Université Marie et Louis Pasteur, EFS, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, France

Contact : [katell.aldrin@femto-st.fr](mailto:katell.aldrin@femto-st.fr)

Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed and the second most fatal cancer worldwide [1]. The leading cause of CRC-related death is liver metastases, occurring for 50% of the patients [2]. In the search for more effective therapies, tissue-resident memory (TRM) T cells have emerged as a promising approach, as preclinical studies have demonstrated their high tumor-infiltrating capacity [3]. Across drug development phases, Micro-Physiological Systems (MPS) are rising as alternatives to conventional *in vivo* models, reducing inter-species variability and ethical concerns [4]. Designed to recreate *in vitro* the microenvironment of biological tissues, they present a tissue-specific microarchitecture and composition, as well as key physiological features. However, most of these systems lack an accurate control of oxygen levels, despite its importance in many physiological and pathological processes [5].

This work is part of the Biolmp project (FEDER BFC000802), aiming to improve biopharmaceuticals manufacturing. We focus on the development of a MPS to mimic a CRC-liver-metastatic microenvironment. A microfluidic chip will reproduce a perfusable vascular network, mimicking blood flow around liver metastatic tissue, under near-physioxic conditions. Numerical simulations have been conducted to optimize the chip architecture. Oxygen levels will be controlled by i) limiting the gaseous exchange using an air-tight casing around the chip and ii) by flowing an oxygen scavenging solution near the cells. Finally, integration of optical sensors (O<sub>2</sub>, pH) will enable close monitoring of oxygen levels and medium acidification during the cell culture.

- [1] F. Bray et al. CA: A Cancer Journal for Clinicians 68, 394-424 (2018)
- [2] H. Zhou et al. Signal Transduct Target Ther. 7 (2022)
- [3] S. Abdeljaoued et al. OncoImmunology 14, 2455176 (2025)
- [4] Z. Baka et al. Prog. in Biomed. Eng. 4, 032001 (2022)
- [5] V. Palacio-Castañeda et al. Lab. Chip, 22, 1068 (2022)



## Targeting CD160 as an Immunotherapy Approach to modulate tumour Angiogenesis and Improve Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer

**Abdelilah AZIZ**

Maxence MOCQUERY-CORRE<sup>2</sup>, Chloé JEAN<sup>2</sup>, Lise CHAZÉE<sup>2</sup>, Jessica THEVENARD-DEVY<sup>2</sup>, Rachid EL FATIMY<sup>1</sup>, Armand BENSUSSAN<sup>1</sup>, Sanae BEN MKADDEM<sup>1</sup>, Jérôme DEVY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medical Sciences, UM6P Hospitals, Mohammed VI Polytechnic University, Benguerir, Morocco

<sup>2</sup> Université de Reims-Champagne-Ardennes, UMR CNRS/URCA 7369 MEDyC, Reims, France

Contact : [abdelilah.aziz@univ-reims.fr](mailto:abdelilah.aziz@univ-reims.fr)

Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype with limited treatment options and poor clinical outcomes. While immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown promise in TNBC, many patients remain unresponsive, highlighting the urgent need for new immunotherapeutic targets and mechanisms.

CD160, a GPI-anchored receptor expressed on cytotoxic immune and endothelial cells, we have recently proposed CD160 as a novel immune checkpoint inhibitor in solid tumors (Scheffges, Devy, et al, 2024). In this study, we investigated CD160 as a dual therapeutic target in TNBC, combining immunoregulatory and anti-angiogenic potential.

Using a novel high-affinity monoclonal antibody against CD160, we demonstrate that targeting this receptor significantly inhibits pathological angiogenesis and promotes vascular normalization in vitro and ex vivo, without inducing cytotoxicity. These effects may contribute into the improvement of tumour perfusion, hence to enhanced immune infiltration and ultimately improving patient survival.

To better understand CD160's mechanism of action, we explored its molecular interactions in human endothelial cells. Super-resolution microscopy and functional assays revealed that CD160 physically associates with LRP1, identifying it as a potential co-receptor involved in its vascular effects.

These findings support the development of CD160-targeted immunotherapy as a promising strategy for TNBC, acting both as an immune checkpoint inhibitor and a modulator of the tumour vasculature.

References: Scheffges C, Devy J, Giustiniani J, Francois S, Cartier L, Merrouche Y, Foussat A, Potteaux S, Bensussan A, Marie-Cardine A. Identification of CD160-TM as a tumor target on triple negative breast cancers: possible therapeutic applications. Breast Cancer Res. 2024 Feb 15;26(1):28. doi: 10.1186/s13058-024-01785-x. PMID: 38360636; PMCID: PMC10870674.



## Remodeler le microenvironnement immunitaire des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou avec les microARN

**Ronan BERNEDE**

Ombeline CONRAD, Mickaël BURGY, Ambrosia MUSCH, L. SUTTER, Coralie MOLLARD, Vincent FLACHER, Christelle THIBAULT-CARPENTIER, Gilles LAVERNY, Thibaut WOLF, Philippe SCHULTZ, Marie-Pierre CHENARD, Sophie MARTIN

*Laboratoire Onko-3T, LBP - UMR 7021 CNRS, Illkirch, France*

Contact : [ronan.bernede@etu.unistra.fr](mailto:ronan.bernede@etu.unistra.fr)

Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) sont des cancers hautement hétérogènes, présentant un fort potentiel de rechute. Les patients atteints de récidive locorégionale ou métastatique (LR/M) de CETEC ont un pronostic défavorable, avec une survie médiane n'excédant pas 15 mois. Ils sont traités par immunothérapie anti-PD-1, notamment avec le pembrolizumab ou le nivolumab. Cependant, ces traitements ne sont efficaces que chez 15 à 20 % des patients. Il est donc nécessaire de développer des stratégies pour restaurer ou potentialiser les effets de l'immunothérapie en ciblant notamment le microenvironnement immunitaire tumoral.

Les microARNs (miRs), de petits ARN non codants, représentent de bons candidats. Les miRs sont impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes et sont fréquemment dérégulés dans les cancers.

Notre équipe a montré que la disparition de miR-30a-3p et miR-30e-3p dans les CETEC était associée à un mauvais pronostic et à un risque accru de rechutes locorégionales et de métastases (Conrad et al., 2023). Plus récemment, nous avons démontré le potentiel immunomodulateur des miR-30a/e-3p dans un modèle 3D de tumoroïdes immunocompétents. En effet, les miR-30a/e-3p sont responsables d'une attraction et d'une infiltration plus importante des lymphocytes T au sein du tumoroïde. Des études du transcriptome et du sécrétome ont démontré que la surexpression du miR-30e-3p dans les cellules tumorales induisent la surexpression de cytokines pro-inflammatoires comme CXCL10 et CCL5, responsables de l'attraction de cellules immunitaires. Enfin, dans notre modèle 3D de tri-culture, composé de cellules tumorales, de macrophages et de lymphocytes T, les miR-30a/e-3p ont entraîné une diminution de la viabilité des cellules tumorales traitées avec du pembrolizumab.

L'impact important des miR-30a/e-p dans le remodelage du micro-environnement tumoral met en lumière leur rôle de sensibilisateurs aux immunothérapies.



## **Suivi de l'évolution tumorale des cancers du sein ER+/HER2- : Qu'est-ce que l'ADNtc peut nous dire sur le génome de la tumeur ? Résultats de l'étude CICLADES-CE**

**Margaux BETZ**

Vincent MASSARD, Andréa WITZ, Julie DARDARE, Cassandra MICHEL, Jean-Louis MERLIN, Alexandre HARLÉ

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Institut de cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

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

L'étude CICLADES-CE a évalué la concordance entre les mutations détectées dans les échantillons tissulaires et dans l'ADN tumoral circulant (ADNtc) de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (CSM), positif pour le récepteur à l'oestrogène et négatif pour le récepteur HER2 (ER+/HER2-). L'utilité de l'ADNtc pour décrire l'évolution tumorale et les changements dynamiques survenant lors d'une première ligne d'hormonothérapie (HT) combinée aux inhibiteurs de CDK4/6 a été analysé.

Dix-neuf patientes avec un CSM ER+/HER2- traitées par HT + inhibiteurs de CDK4/6 ont été incluses. Les prélèvements de tissus et les prélèvements longitudinaux de plasma ont été analysés. Un séquençage par profilage génomique complet avec un panel de 519 gènes a été utilisé pour les tissus, et un séquençage ciblé de 35 gènes a été réalisé pour les plasmas.

Parmi les patientes analysables, 9 présentaient une mutation de PIK3CA dans le tissu et le plasma, au niveau des exons 9 et 20, et 8 ont présenté une rechute avant la fin du suivi. Une seule patiente avait une mutation de PIK3CA à l'inclusion, indétectable dans le reste des prélèvements, et n'a pas montré de rechute au cours du suivi. Une mutation D538G d'ESR1 a été détectée chez une seule patiente à l'inclusion, mais est restée indétectable par la suite. D'autres concordances pathogéniques ont été retrouvées au niveau des gènes ATM, FGFR2, FOXA1, MAP3K1, NF1, TP53 et RB1.

Cette étude valide l'utilisation de l'ADNtc en remplacement des analyses tissulaires dans les CSM ER+/HER2-. De nombreuses concordances ont été retrouvées pour les mutations de PIK3CA, et à l'inverse peu ont été retrouvées pour ESR1. Ceci met l'accent sur l'intérêt d'un suivi longitudinal de l'ADNtc pour visualiser l'évolution tumorale. Pour conclure, l'ADNtc est un outil majeur pour évaluer de façon peu invasive le profil génomique d'une tumeur et pour guider le traitement des patientes avec un CSM ER+/HER2-



## Modélisation *in vitro* du microenvironnement post-chirurgical du glioblastome : effet de l'association radiothérapie-nanoparticules d'or

**Tristan BRIOT**

Alicia CHATEAU, El-Hadi Djermoune, Magalie THOMASSIN, Sophie PINEL

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [tristan.briot@univ-lorraine.fr](mailto:tristan.briot@univ-lorraine.fr)

Le protocole de Stupp, standard thérapeutique du glioblastome (GBM), associe chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Le volume d'irradiation englobe des cellules tumorales infiltrantes résiduelles, en contact étroit avec les astrocytes et la microglie. Les interactions entre cellules de GBM et cellules du parenchyme cérébral instaurent un microenvironnement (ME) pro-tumoral, favorisant la récidive et la résistance aux traitements.

L'objectif de l'étude est de déterminer comment la composition du ME influence la réponse du GBM à la radiothérapie (RT) seule ou combinée à des nanoparticules d'or (AuNPs).

Quatre modèles de sphéroïdes multicellulaires mimant différentes configurations des zones infiltrées ont été développés, associant des cellules tumorales U87, des astrocytes (HA) et des cellules de microglie (HMC3) selon différents ratios : S-U87 (100 % U87), S-111, S-122 et S-155 (U87:HA:HMC3 à 1:1:1, 1:2:2 et 1:5:5). La croissance et l'invasion ont été suivies par microscopie confocale couplée à des algorithmes de segmentation d'image, et leur composition cellulaire déterminée par cytométrie en flux.

L'irradiation (10 Gy) ralentit significativement la croissance tumorale dans tous les modèles (vitesse de croissance réduite de 45–55 %), mais ne diminue l'invasion que dans les tricultures (~ -40%). L'association AuNPs+RT produit l'effet antitumoral le plus marqué, avec une inhibition accrue de la croissance et de l'invasion dans tous les modèles. Cet impact est d'autant plus visible que les modèles sont enrichis en HMC3 et HA : dans les S-155, la réduction de la population tumorale atteint 94 % (vs CTRL) et l'invasion est réduite de 60 %, tout en préservant relativement les populations microgliales et astrocytaires.

Ces résultats suggèrent que l'intérêt de l'association AuNPs+RT est renforcé dans les contextes riches en ME. Des analyses en cours sur la prolifération et la mort des différentes populations cellulaires visent à préciser les processus impliqués.



## Bispidine Radiotracers as 64/67Cu Theranostic Tools in Multiple Myeloma

**Manon COURSEYRE<sup>1</sup>**

Adeline GASSER<sup>1</sup>, Stéphane ERB<sup>2</sup>, Oscar HERNANDEZ-ALBA<sup>2</sup>, David BRASSE<sup>2</sup>, Ali OUADI<sup>2</sup>, Olena VARUK<sup>3</sup>, Alain ROUSSEL<sup>3</sup>, Patricia LE SAEC<sup>4</sup>, Michel CHÉREL<sup>4</sup>, Yannick GUILLOUX<sup>4</sup>, Aline NONAT<sup>2</sup>, Alexandre DETAPPE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire Nanotranslationnel, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

<sup>2</sup> IPHC, Strasbourg, France

<sup>3</sup> LISM, Marseille, France

<sup>4</sup> CRCI2NA, Nantes, France

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

Multiple myeloma (MM) is the second most common blood cancer in the world and is incurable, making early and accurate detection a major challenge for effective management. In clinical use, 18F-FDG, a non-specific radiotracer, is considered the gold standard radiopharmaceutical for PET imaging. Other specific radiopharmaceuticals have been developed for more sensitive imaging by immuno-PET, important for detecting minimal residual disease (MRD). Also, the introduction of radiopharmaceutical therapy, in addition to other therapies, improved patient care, hence showing an increase in median survival.[1]

This study presents a novel immunoradiopharmaceutical, a bispidine-based copper-64/67 conjugated to daratumumab, a CD38-targeting monoclonal antibody, for both specific immuno-PET imaging and potential  $\beta$ - radioimmunotherapy of MM. Different conjugation strategies were employed to attach the bifunctional bispidine ligand (L1), previously identified as a promising 64Cu PET tracer.[2]

A site-specific conjugation to thiol groups was achieved, yielding a degree of labeling (DOL) of 8, as confirmed by SEC-MS. This conjugate maintained a high binding affinity and showed favorable radiolabeling efficiency, serum stability, and pharmacokinetics comparable to unmodified daratumumab. Both 64Cu and 67Cu radiolabeling were successfully achieved with high radiochemical yields (RCY) > 93%. PET imaging in a MM xenograft model confirmed targeted tumor accumulation and lower uptake in the spleen compared to the DOTA chelator, used as a standard for Cu-radiolabeling.

These findings support the clinical potential of bispidine tracers as theranostic radiopharmaceuticals, with ongoing work on nanobody-based tracers to further optimize imaging through improved pharmacokinetics.

[1] a) H. Ludwig et al., *The Oncologist*. 2020, 25, e1406; b) M. Minnix et al., *Nucl. Med.* 2021, 62, 795. [2] a) A. Roux et al., *Org. Biomol. Chem.* 2017, 15, 1475; b) R. Gillet et al., *Inorg*



## Structural characterization of the Melanoma-related lncRNA LENT reveals dual pH-dependent conformations

**Mattia D'AGOSTINO<sup>1</sup>**

Angelita SIMONETTI<sup>1</sup>, Nathan OLEJNICZAK<sup>1</sup>, Isabelle LEBARS<sup>1</sup>, Guillaume BEC<sup>1</sup>, Irwin DAVIDSON<sup>2</sup>, Eric ENNIFAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de biologie moléculaire et cellulaire CNRS IBMC, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France

Contact : [m.dagostino@unistra.fr](mailto:m.dagostino@unistra.fr)

RNAs are naturally flexible and dynamic molecules which have the ability to undergo conformational changes in response to several cellular signals. For this reason, capturing the full complexity of an RNA molecule is challenging; structural studies often focus on individual domains, which can lead to the loss of important information about the overall architecture. In this study, we described the conformational changes of the full-length LENT, a melanoma-related long non-coding RNA (lncRNA). LENT interacts with the G-quadruplex (G4) resolvase DHX36, promoting translation of specific mRNAs which encode for proteins involved in cancer growth, therefore LENT is considered a potential therapeutic target. Here, we use a series of biochemical and biophysical techniques, such as chemical probing, NMR, and UV-melting, in order to gain insights about the complex structural organization of LENT. Our analyses reveal that at different pH, LENT adopts two mutually exclusive secondary structures in-vitro. On one hand at basic pH, LENT folds into a compact architecture containing a pseudoknot, which differs from its organization under acidic conditions, where pseudoknot region reorganizes into a possible triple helix containing a protonated C+·G-C triplet. We hypothesize this may function as a pH-sensitive structural switch. Moreover, we demonstrate that pH fluctuations can regulate LENT's structure and this pH-dependent switch may play a critical role in modulating the interaction with the protein partner, DHX36, having effects in the subsequent regulation of target mRNAs translation. The in-depth characterization of LENT's structure could reveal insights into the design of new potential therapeutic molecules for melanoma.



## Les peptides d'élastine dans l'adénocarcinome pulmonaire associé à l'emphysème induisent un phénotype immunorégulateur sur les macrophages

**Hugo DOGNY<sup>1</sup>**

Caroline FICHEL<sup>1</sup>, L PRINCE<sup>1</sup>, Sandra AUDONNET<sup>2</sup>, Sébastien LE JAN<sup>1</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>1</sup>, Richard LE NAOUR<sup>1</sup>, Arnaud POMMIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immuno-régulation dans les maladies autoimmunes, inflammatoires et le cancer IRMAIC - EA7509, Reims, France

<sup>2</sup> Université de Reims Champagne Ardenne, Plateforme de cytométrie en flux, URCACyt, Reims, France

Contact : [hugo.dogny@etudiant.univ-reims.fr](mailto:hugo.dogny@etudiant.univ-reims.fr)

L'élastine est la protéine qui confère l'élasticité des tissus et est donc très abondante dans les poumons. Dans les maladies inflammatoires pulmonaires chroniques, la dégradation de l'élastine entraîne la rupture des alvéoles pulmonaires, provoquant un emphysème. Les patients atteints d'emphysème ont un risque accru jusqu'à 10 fois de développer un cancer du poumon, en particulier un adénocarcinome pulmonaire (ADC). Au cours de la dégradation alvéolaire, des peptides d'élastine (PE), qui ont une activité biologique sur de nombreuses cellules immunitaires sont produits. Notre hypothèse est que les PE pourraient favoriser le développement de l'ADC en induisant des mécanismes immunorégulateurs.

Pour étudier ces mécanismes, nous avons développé un modèle murin orthotopique d'adénocarcinome pulmonaire, avec ou sans induction préalable d'emphysème. Nous avons observé une augmentation du nombre et de la taille des tumeurs. Cependant, les PE n'agissent pas directement sur la prolifération des cellules cancéreuses ni sur leur expression de molécules immunorégulatrices. Nous avons donc étudié le rôle des PE sur les macrophages alvéolaires (AMs). Nous avons montré que les PE augmentent l'expression de PDL1 et diminuent celle de CD11b à la surface des AMs, suggérant un effet pro-tumoral accru par l'inhibition des lymphocytes T et la phagocytose des cellules cancéreuses. L'étude de l'effet des PE instillés dans les poumons des souris nous a montré que les PE augmentent la proportion des macrophages inflammatoires ainsi que l'expression de VISTA, point de contrôle immunitaire présent sur les monocytes et macrophages non-résidents du poumon.

Ces résultats démontrent que les PE exercent un effet immunomodulateur direct sur les AMs et un effet dans le poumon sur d'autres cellules immunitaires. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déchiffrer précisément les mécanismes par lesquels les PE modulent la réponse immunitaire dans l'ADC associé à l'emphysème.



## Impact of Folate Deficiency on RNA m6A Methylation in a hepatocarcinoma cell model

**Amina DOUDOU TELLAI**

Jean-Pierre BRONOWICKI, Natacha DREUMONT

*Nutrition génétique exposition aux risques environnementaux NGERE - UMR 1256, Vandoeuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [amina.doudou@univ-lorraine.fr](mailto:amina.doudou@univ-lorraine.fr)

Folate is a central cofactor in one-carbon metabolism, required for synthesizing S-adenosylmethionine (SAM), the universal methyl donor. Folate deficiency disrupts methylation potential and can alter the epitranscriptome by modifying N6-methyladenosine (m6A) on mRNAs. This modification is a key regulator of RNA processing and therefore can modulate gene expression. In hepatocellular carcinoma (HCC), where metabolism and epigenetics are closely linked, this relationship remains poorly understood. We investigated how folate deficiency affects m6A methylation and its potential role in hepatocarcinogenesis.

HepG2 cells were cultured with or without folate. SAM concentration was significantly reduced in folate deficient cells, confirming disruption of one-carbon metabolism. Global m6A methylation of polyadenylated RNAs measured by ELISA showed an increase under folate-deficient conditions. We observed this hypermethylation with ETAM-seq of a separate poly(A)+ RNA preparation. Bioinformatic analyses are ongoing to define the most affected genes and pathways and will allow for identification of genes potentially involved in HCC.

These findings suggest that, despite reduced SAM, folate deficiency increases m6A in HepG2 cells, highlighting complex RNA methylation dynamics and potential biomarkers for hepatocarcinogenesis.



## Structural characterization of the pioneer transcription factor Sox with nucleosome

**Fatima EL KHALOUI EL KHADDAR**

Abdul Kareem Mohideen PATEL, Ali HAMICHE

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France*

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

Sox2 is a pioneer transcription factor (PTF) that plays a central role in chromatin remodeling and transcriptional regulation. Its aberrant overexpression is a hallmark of multiple cancers—including lung, breast, glioblastoma, and digestive system tumors—where it drives tumor initiation, progression, metastasis, and therapy resistance, largely through the maintenance of cancer stem cell (CSC) properties and modulation of oncogenic signaling pathways. Despite its clinical relevance, the molecular basis of Sox2–chromatin interactions remains poorly understood.

Here, we resolved at 2.7 Å the cryo-EM structure of the Sox2 HMG domain bound to a reconstituted nucleosome, the highest resolution reported to date for this complex. Sox2 binding to its target site (SHL2) within the nucleosome induces marked DNA deformation, widening the minor groove through clamping and stretching of the DNA backbone. This chromatin invasion mechanism likely facilitates the reprogramming of regulatory elements and activation of oncogenic transcriptional networks in cancer cells.

Mutations or post-translational modifications within the HMG domain—frequently observed in tumors—can alter Sox2 stability, activity, or cofactor interactions, thereby rewiring gene regulatory networks. These structural insights reveal how Sox2 physically remodels chromatin to regulate genes that control proliferation, invasion, and CSC maintenance. By linking high-resolution structural data with Sox2’s oncogenic functions, this study provides a molecular framework for understanding its dual role as oncogene or tumor suppressor in different cancer contexts and suggests potential avenues for therapeutic targeting of Sox2–chromatin interfaces.



## CAF-derived LRP1 regulates tumor vascular remodeling through galectin-1 and hornerin

**Auréana FALAISE<sup>1</sup>**

Julie MARTIN<sup>1</sup>, Christine TERRYN<sup>2</sup>, Cathy HACHET<sup>1</sup>, Louise HUBER<sup>1</sup>, Emilie THIEBAULT<sup>1</sup>, Stéphanie SALESSE<sup>1</sup>, Stéphane DEDIEU<sup>1</sup>, Benoît LANGLOIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR CNRS 7369, Université de Reims Champagne Ardennes, Reims, France

<sup>2</sup> Université de Reims Champagne-Ardenne, URCATech, PICT, Reims, France

Contact : [aureana.falaise@univ-reims.fr](mailto:aureana.falaise@univ-reims.fr)

The limited efficacy of current anti-angiogenic therapies in breast cancer highlights the need to identify stromal determinants of resistance. Within the tumor microenvironment, cancer-associated fibroblasts (CAFs) are major modulators of vascular plasticity. We identified the endocytic receptor LRP1, highly expressed by CAFs, as a critical regulator of paracrine cues impacting endothelial behavior.

We demonstrated that LRP1-deficient CAFs profoundly altered the endothelial phenotype, promoting migration, angio-invasion, and adherens junction stabilization. A targeted proteomic analysis of the endothelial membrane proteome exposed to secretomes from these CAFs, revealed a marked reduction of galectin-1 and increased abundance of hornerin, two effectors involved in vascular permeability and tumor angiogenesis, respectively (1).

Functional modulation of these targets confirmed their role in endothelial morphogenesis modulation. Galectin-1 silencing recapitulates endothelial abnormalities induced by LRP1-deficient CAFs, while hornerin inhibition partially restores the phenotype. Remarkably, the addition of recombinant galectin-1 improves tubular morphogenesis in this deficient context. These findings identify galectin-1 and hornerin as key stromal mediators under LRP1 control, capable of reprogramming endothelial behavior through signaling pathways, metabolism, and junctional organization. Their translational relevance is being assessed in breast cancer patient cohorts and murine tumor models, supporting their potential as novel therapeutic targets to overcome resistance to anti-angiogenic strategies.

(1) Martin, J. et al. Differential modulation of endothelial cell functionality by LRP1 expression in fibroblasts and cancer-associated fibroblasts via paracrine signals and matrix remodeling. *Matrix Biol.* 139, 61–76 (2025).



## The XAI Triad: Models, Importances, and Significance at Scale

### Ghislain FIEVET

Julien BROSÉUS, David MEYRE, Sébastien HERGALANT

*Nutrition génétique exposition aux risques environnementaux NGERE - UMR 1256, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [ghislain.fievet@univ-lorraine.fr](mailto:ghislain.fievet@univ-lorraine.fr)

Bioinformatics research in cancer increasingly relies on the analysis of high-dimensional omics datasets to identify molecular signatures and potential biomarkers. However, extracting key variables remains a major challenge, particularly when relationships between features are non-linear, multimodal, or involve complex interactions. While classical statistical methods such as t-tests effectively capture mean differences, they often fail to detect more intricate patterns. Recent advances in explainable artificial intelligence (XAI) offer promising alternatives, but lack systematic benchmarking.

In this study, we present XAlttest, a framework designed to evaluate the ability of various machine learning (ML) algorithms and XAI methods to identify relevant features under diverse data configurations. We test six synthetic data scenarios, including variance shifts, bimodal distributions, XOR-like structures, concentric circles, and non-linear regression patterns. Four ML models, Decision Trees, Random Forests, Support Vector Machines, and Multi-Layer Perceptrons, are combined with feature importance metrics such as Gini Decrease, Accuracy Increase, SHAP values, and Olden scores. To interpret feature importance in a statistically meaningful way, we apply p-value transformation methods including mProbes, PIMP, and our novel approach, simThresh, which estimates significance thresholds through iterative simulation.

Our results show that all methods detect simple patterns reliably, while complex structures remain challenging for most algorithms. SimThresh emerges as a computationally efficient and effective method for setting statistical thresholds. This work provides a foundation for the evaluation of XAI tools in biomarker discovery, with potential applications in cancer research where robust identification of relevant molecular features is crucial. The framework is implemented as a Bioconductor package.



## White light spectroscopy for monitoring and quality control of cultures of mammalian cells / CAR-T cells: an old/new technique

**Annie FRELET-BARRAND<sup>1</sup>**

Bruno WACOGNE<sup>1,2</sup>, Nai's VACCARI<sup>1</sup>, Claudia KOUBEVI<sup>1</sup>, Marine BELINGER-PODEVIN<sup>1</sup>, Céline CODJIOVA<sup>1</sup>, Alain ROULEAU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Marie et Louis Pasteur, CNRS, Institut FEMTO-ST, Besançon, France

<sup>2</sup> Clinical Investigation Center, INSERM CIC 1431, Besançon University Hospital, Besançon, France

Contact : [annie.frelet-barrand@femto-st.fr](mailto:annie.frelet-barrand@femto-st.fr)

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are at the cutting edge of medicine discovery. These personalized medicines reflect a shift in medicine towards curative therapies instead of chronic therapies. They have undergone important advancements to gain in efficacy, precision, scalability, and safety. However, their development and manufacturing still face important challenges, such as long development times and expensive manufacturing processes.

One of the main challenges is to determine cell concentration and monitor cell cultures. Cell concentration is determined either by counting cell under microscope or with automatic counters, in small volume not always representative of culture flask. These traditional methods involve sampling, which could introduce contaminants. Therefore, it is necessary to develop new methods to monitor cell proliferation, to detect contamination without sampling, and ideally in real time. Diverse techniques have been developed in the last years but none of them completely allow measurements in real time without sampling of mammalian cells.

With the help of the old/new white light spectroscopy technique, we have developed new way to monitor cell cultivation, determine their concentration in real time and without sampling and evaluate the quality of cell cultures. After a proof of concept on T lymphoblast suspension cell line, primary T cells from donors were also studied.

White light spectroscopy has proven to be an ideal candidate for monitoring CAR T-cell production as it allows concentration and culture dynamics to be measured in a closed-loop system without sampling and monitoring results to be displayed in real time. This would greatly simplify the production process, drastically reduce the risk of contamination by eliminating the need for sampling, and directly reduce the cost of therapy.



## Understanding the antitumoral impact of the G protein-coupled estrogen receptor expression on glioblastoma

**Alice GANTNER**

Yann BAILLY, Fabien RECH, Hélène DUBOIS-POT-SCHNEIDER, Hélène DUMOND

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [alice.gantner@univ-lorraine.fr](mailto:alice.gantner@univ-lorraine.fr)

**Background.** Glioblastoma (GB) is the most common of all primary tumors of the central nervous system, with a higher incidence in men than in women. Thus, female hormones may play a protective role against GB. Database exploration indicated that high expression of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) increases survival for female GB patients only. In other cancer types, GPER has mostly been investigated using activation-based approaches, and there is limited data addressing its role in GB. The aim of this project is to validate not only the effects of GPER activation but also of its overexpression on tumor growth, to find ways of increasing its expression and/or activity, and to analyze the underlying mechanisms.

**Material and Methods.** To better understand the effect of high GPER expression in GB, GPER overexpression models were implemented *in vitro*. Transcriptomic experiments were performed to compare cells expressing high or low level of GPER. Several avenues have been explored for the endogenous modulation of GPER expression.

**Results.** GPER overexpression induced a decrease in cell proliferation. The transcriptomic analysis confirmed that GPER is a member of the class A GPCR and exhibited that GPER activated signalling pathways already identified in other types of cancer. It allowed us to identify GPER targets genes, which will help to better understand the anti-tumor impact of GPER high expression in GB. Furthermore, studies suggest that the low expression of GPER is linked to the methylation of its promoter. We restored its expression in GB cells by reducing methylation of its promoter.

**Conclusion.** These GPER overexpression models confirm the importance of GPER in the control of gliomagenesis and the relevance of influencing GPER promoter methylation.



## Un outil original d'aide à la décision par reconnaissance automatique de la parole pour faciliter la chirurgie cérébrale en condition éveillée

**Léo GERARD<sup>1</sup>**

Laetitia BAU<sup>1</sup>, Sophie WANTZ-MEZIERES<sup>2</sup>, Jean-Marie MOUREAUX<sup>1</sup>, Fabien RECH<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CNRS, INRIA, IECL F-54000 Nancy, France

<sup>3</sup> Université de Lorraine, Service de neurochirurgie, CHRU Nancy, France

Contact : [leo.gerard@univ-lorraine.fr](mailto:leo.gerard@univ-lorraine.fr)

La chirurgie cérébrale en condition éveillée est le traitement de première intention des gliomes diffus de bas grade. Pendant l'exérèse tumorale chez un patient éveillé, une cartographie fonctionnelle cérébrale est effectuée à l'aide d'électrostimulations, dans le but d'interférer avec des tâches cognitivo-motrices. Un orthophoniste/neuropsychologue monitore les tâches effectuées à la recherche d'erreurs témoignant de l'identification d'une structure fonctionnelle. Mais les informations fines telles que les temps de réaction ou la dérivée du nombre d'erreurs, qui sont des signaux faibles de la proximité des structures fonctionnelles, restent non évaluables humainement. Aussi, afin de développer un outil d'assistance à la chirurgie pour la détection automatique d'erreurs vocales, nous avons comparé deux familles de modèles de reconnaissance automatique de la parole : Whisper (small, medium, large-v3, large-v3-turbo) et Wav2Vec2 (large-xlsx-53-french). Pour cela, nous avons construit une base audio dédiée, avec des volontaires reproduisant les exercices dans des conditions similaires, composée de deux séries équilibrées : F (avec erreurs : mauvaise prononciation, langage confus) et T (sans erreur). Pour chaque enregistrement, nous avons comparé la phrase réellement prononcée aux résultats des 5 modèles en calculant deux indicateurs : le Word Error Rate (WER) et le Phoneme Error Rate (PER). Nos résultats montrent une nette supériorité de Whisper, en particulier pour large-v3 et large-v3-turbo pour détecter de façon exacte une erreur. L'importance de l'utilisation du PER est aussi démontrée, permettant notamment d'ignorer la problématique des homophones. Enfin, nous avons réentraîné les modèles Whisper small et medium à l'aide de notre base, améliorant significativement leurs performances. Ces résultats ouvrent la voie au développement d'un modèle affiné sur des enregistrements issus de chirurgies ou de modèles personnalisés à l'aide d'enregistrements préopératoires.



## **A Resveratrol and Omega-3 Fatty Acids Formulation with anti-angiogenic properties exhibits anticancer activity through an induction of DNA damage and cell death pathways in murine colorectal cancer cells**

**Elodie GERMAIN**

Maude PERUS, Héloïse PICHARD, Alicia FRADET, Vivien PIRES, Virginie AIRES, François HERMETET\* and Dominique DELMAS\*

\* Senior authors cosupervised the overall project

Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France

Contact : [elodie.germain@ube.fr](mailto:elodie.germain@ube.fr)

A major challenge in oncology is to identify molecules that can either enhance the efficacy of conventional treatments (e.g. radiotherapy) or exert intrinsic antitumor activity. Resvega® (RGA, Laboratoires Théa) combining resveratrol and omega-3 fatty acids, is of particular interest due to the antitumor properties of its components. Clinically used for ocular diseases, RGA was shown by our group to inhibit retinal angiogenesis in a mouse model of age-related macular degeneration. It may also benefit colorectal cancer (CRC), where angiogenesis drives tumor growth and therapy resistance.

Murine CRC MC38 cells were injected subcutaneously into C57BL/6 mice and onto the chorioallantoic membrane (CAM) of chicken embryos. Both models received daily RGA treatments (15 or 30 mg/kg). In vitro, MC38 cells and Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) were treated with a range of RGA concentrations. Neoangiogenesis and key signaling pathways, including DNA damage, ferroptosis and apoptosis, were studied by microscopy, immunoblotting, immunostaining and flow cytometry.

As observed in retina cells, RGA reduced the secretion of the Vascular Endothelial Growth Factor A, involved in angiogenesis, in MC38 cells and inhibited vascular pseudotube formation by HUVEC. This anti-angiogenic action was associated with a decreased of tumor growth in CRC-bearing mice and the CAM model. Molecular analyses showed DNA damage, as evidenced by γ-H2AX phosphorylation and ATM/ATR pathway activation, with increased reactive oxygen species (ROS) levels in cancer cells. Finally, RGA promoted cancer cell death through both apoptosis and ferroptosis.

This study demonstrates that RGA inhibits tumor growth *in vivo*, associated with tumor cell death *in vitro*, mediated by ROS induction, activation of DNA damage and apoptotic pathways. These findings support the potential of RGA as an adjuvant therapy, as we previously demonstrated in an ocular disease model combined with the anti-VEGF agent bevacizumab.



## **The rate of medullary mesenchymal stromal cell senescence in patients with acute myeloid leukemia is associated with their outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

**Alexandra GUELTON<sup>1</sup>**

Meriem EL OUAFY<sup>1</sup>, Romain PEROUF<sup>1</sup>, Naceur CHARIF<sup>1</sup>, Cécile POCHON<sup>1, 2</sup>, Maud D'AVENI<sup>1, 2</sup>, Simona PAGLIUCA<sup>1, 2</sup>, Marie-Thérèse RUBIO<sup>1, 2</sup>, Natalia DE ISLA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ingénierie moléculaire, cellulaire et physiopathologie IMoPA - UMR 7365 CNRS, Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France

<sup>2</sup> Département d'hématologie, CHRU Nancy, Université de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France

Contact : [alexandra.guelton@univ-lorraine.fr](mailto:alexandra.guelton@univ-lorraine.fr)

Acute myeloid leukemia (AML) is a very bad prognosis disease. Allogenic hematopoietic stem cells transplantation(alloHSCT)is the only curative treatment, marked by two major adverse effects: graft versus host disease (GVHD) and relapse. Mesenchymal stromal stem cells(MSC)constitute key players in medullary microenvironment both for their role in hematopoiesis and their immunomodulatory capacities. The aim of this study was to explore MSC senescence across molecular, phenotypic, and functional dimensions, as a biomarker of patient's outcome following alloHSCT. We conducted a prospective, single-center study at the Nancy University Hospital, involving alloHSCT patients with AML. Medullary MSC were isolated, cultured and characterized based on the International Society of Cellular Therapy criteria. MSC senescence was studied thanks to  $\beta$ -galactosidase test. Moreover, proteins involved in cell senescence and in Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP) were quantified. In parallel, MSC immunomodulatory properties were determined by coculture experiments between MSC and T cells. Navitoclax and Nicotinamide were used to test senescence modulation on patients MSC. Our results showed that high levels of MSC senescence from AML patients before HSCT, correlated with a decrease of MSC immunomodulatory properties toward T cells, was associated with the occurrence of GVHD. Conversely, low levels of MSC senescence correlate with decreased T cells proliferation, and occurrence of relapse. Moreover, a positive correlation between the level of medullary MSC senescence and the medullary concentration of CXCL14 was observed, which could be favorable to the occurrence of GVHD after HSCT. Senescence modulation improves senescent MSC immunomodulatory properties. This work will allow us to establish new targets for the development of therapeutic strategies against AML by modulating senescence and/or MSC immunomodulation, to prevent the occurrence of GVHD or relapse.



## CancerWatch : améliorer la qualité et la rapidité des données sur le cancer en Europe pour renforcer la lutte contre la maladie

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

Gijs GELEIJNSE<sup>2</sup>, Giske URSIN<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> *Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norvège*

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

La disponibilité de données fiables, complètes et actualisées est une condition essentielle pour comprendre l'épidémiologie du cancer, identifier les inégalités, et évaluer l'efficacité des actions de prévention, de dépistage, de traitement et de suivi des patients. Pourtant, en Europe, la qualité, la couverture et la rapidité de diffusion des données issues des registres de cancers restent hétérogènes : certaines régions ne disposent pas d'une couverture exhaustive, tandis que d'autres accusent des délais supérieurs à deux ans avant la mise à disposition des informations.

Lancé en septembre 2025 et coordonné par l'Institut norvégien de santé publique, CancerWatch est une Action Conjointe européenne rassemblant 92 partenaires de 29 pays, dont 58 registres de cancers. Son objectif est de transformer la manière dont l'Europe collecte, harmonise et utilise les données populationnelles sur le cancer, en appui au Plan européen de lutte contre le cancer et au Registre européen des inégalités en cancérologie.

Le projet développera :

- des solutions techniques pour améliorer la complétude et la rapidité des données, en s'appuyant sur des innovations numériques ;
- des standards de qualité harmonisés, conformes aux recommandations européennes et internationales ;
- des outils permettant de lever les barrières juridiques et liées au RGPD pour le partage sécurisé des données agrégées ;
- de nouveaux indicateurs fiables et actualisés (survie, prévalence, qualité de vie), intégrés dans le système européen d'information sur le cancer (ECIS) et préparés pour l'Espace européen des données de santé (EHDS).

En renforçant l'intelligence européenne sur le cancer, CancerWatch fournira aux décideurs, chercheurs et cliniciens des bases de données comparables, récentes et exploitables, contribuant ainsi à améliorer la prévention, le diagnostic, le traitement et la réduction des inégalités de prise en charge dans toute l'Europe.



## Contribution of autophagy proteins to the extracellular release of the protumoral HSP110 protein

**Juliette HENNA**

Abdelmnim RADOUA, Shuning LI, Carmen GARRIDO, Gaëtan JEGO, Elise JACQUIN

*Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [Juliette.Henna@u-bourgogne.fr](mailto:Juliette.Henna@u-bourgogne.fr)

Heat shock proteins (HSPs) 70 and 110 are frequently overexpressed in cancers and contribute to tumor progression through multiple functions. In addition to their cancer cell-intrinsic protumoral functions, these HSPs can be released by cancer cells into the tumor microenvironment (TME), where they can modulate immune responses and favor an immunosuppressive environment. However, the mechanisms underlying their extracellular secretion remain poorly understood. Autophagy-related pathways, including conventional autophagy and non-canonical autophagy or CASM (Conjugation of ATG8 to single membranes), may be involved, as they could contribute to vesicle biogenesis and secretion.

To test this hypothesis, we generated canonical autophagy-incompetent (ATG13 deletion) and CASM-incompetent (ATG16L1 K490A mutation) immune and cancer cells. Unlike HSP70, HSP110 was unexpectedly released by immune cells upon activation with Lipopolysaccharide (LPS), suggesting a new role in immune responses. HSP110 release was reduced in both ATG13 KO (Knock Out) and ATG16L1 mutant dendritic cells compared to wild-type controls. This indicates that both canonical autophagy and CASM could contribute to the extracellular release of HSP110. We are currently testing if such mechanisms are involved in colorectal cancer cells.

Our findings suggest that the release of HSP110 by dendritic cells can depend on canonical autophagy and/or CASM. This discovery uncovers a novel role for autophagy proteins in unconventional protein release. Targeting autophagy protein activity to modulate HSP110 secretion could represent a new strategy to improve cancer immunotherapy outcomes.



## Metabolic evaluation of the relationship between macrophages and osteosarcoma tumor cells

**Clémence HUBSCH**

*Laboratoire Onko-3T, LBP - UMR 7021 CNRS, Illkirch, France*

Contact : [clemence.hubsch@etu.unistra.fr](mailto:clemence.hubsch@etu.unistra.fr)

Osteosarcoma is considered as the first cause of bone cancer affecting predominantly adolescents and young adults. This cancer is thought resulting from a modulated balance between bone-producing osteoblastic cells and bone-destroying osteoclastic cells. It remains up to date a challenge to treat insofar as some patients' disease progresses, develops resistance and metastasizes despite first line strategy. It is therefore necessary to understand the full range of cellular and molecular mechanisms to understand tumor cells interplay with their microenvironment. In fact, tumor cellular microenvironment seems to play a role in the growth of these malignant osteoblastic cells and favors the expression of genes involved in the proliferation, migration, and metabolic adaptation of this cancer. By the past, multiple works including ours showed beyond the identification of hypoxic areas within the diagnostic biopsy sample, giant osteoclastic cells associated to infiltration of macrophages expressing CD68+ and/or CD163+ markers. Those microenvironmental cells are modulated the tumoral balance between pro-inflammatory and pro-tumoral markers modulating the osteosarcoma growth and invasion. These macrophagic cells have also been correlated with poor prognosis and increased risk of relapse in osteosarcomas when associated to hypoxic modulation. Based on this preclinical work, our team hypothesized that the presence of these biphenotypic macrophages and the hypoxia modulation would lead to alter metabolic pathways within tumor cells. Then, the objective of this study was to differentiate macrophages expressing these different biomarkers and culture them in presence of patient-derived osteosarcoma cells and be able to study their relationship at the level of tumor escape as well as at the metabolic level.



## Projet Emergence

# Analyse par transcriptomique spatiale du dynamisme du paysage immunitaire dans le microenvironnement de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou chez des patients bénéficiant d'une immunothérapie

Alain JUNG<sup>1</sup>

Mickaël BURGY<sup>2</sup>, Thibaut WOLF<sup>3</sup>, Philippe SCHULTZ<sup>4</sup>, Sophie MARTIN<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de biologie tumorale, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe ICANS, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Département d'oncologie médicale, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>4</sup> Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup> Laboratoire Onko-3T, LBP - UMR 7021 CNRS, Illkirch, France

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

La prise en charge de patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) par immunothérapie ciblant le point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 a enrichi l'arsenal thérapeutique de 2ème puis de 1ère ligne. L'analyse de l'expression de PD-L1 a été proposé comme marqueur prédictif de réponse aux immunothérapies, mais la fiabilité de ce marqueur n'est pas satisfaisante. Prévoir la réponse tumorale peut être déterminant pour la stratégie thérapeutique notamment chez les patients les plus symptomatiques pour lesquels une nouvelle ligne de traitement peut rarement être initiée en cas d'échec à une immunothérapie de 1ère ligne. L'identification de ces marqueurs est donc un défi majeur. Notre hypothèse est que le répertoire de cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral joue un rôle dans la réponse thérapeutique, et qu'une description fine de ce répertoire et de son dynamisme au cours du traitement et en fonction des caractéristiques moléculaires tumorales permettrait d'identifier des marqueurs de réponse objective. Afin de relever ce défi, nous avons réalisé une analyse par transcriptomique spatiale de haute définition d'échantillons de CETEC. Plus précisément, nous avons analysé des tissus prélevés chez des patients en pris en charge par une immunothérapie ciblant PD-1 (pembrolizumab), à l'initiation d'un traitement par immunothérapie, et 50 jours après début du traitement, chez 3 patients répondeurs et 2 patients non-répondeurs. Les données de transcriptomique spatiale obtenues permettront non seulement la comparaison de la composante immunitaire du microenvironnement tumoral entre patients répondeurs et non-répondeurs, et au cours du traitement, mais également une description fine de l'évolution des relations entre cellules tumorales et cellules immunitaires. In fine, nous espérons mettre à jour des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse thérapeutique et de nouveaux biomarqueurs pronostiques et prédictifs.



## Expression and Modulation of Galectin-9 Isoforms in Triple-Negative Breast Cancer

**Nour KOTAICH<sup>1</sup>**

Manon DE BONI<sup>1,2</sup>, Chaimaa LAASSILI<sup>3</sup>, Lucille CARTIER<sup>1,2</sup>, Jérôme DEVY<sup>4</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>1,2</sup>, Stéphane VIGNOT<sup>1,2</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immuno-régulation dans les maladies autoimmunes, inflammatoires et le cancer IRMAIC - EA7509, Université de Reims-Champagne-Ardennes, Reims, France

<sup>2</sup> Département de recherche, Institut Godinot, Reims, France

<sup>3</sup> Faculty of medical sciences, Institute of biological sciences ISB, Mohammed VI Polytechnique University, Benguerir, Morocco

<sup>4</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR CNRS 7369, Université de Reims Champagne Ardennes, Reims, France

Contact : [kotaich.nour@hotmail.com](mailto:kotaich.nour@hotmail.com)

Triple-negative breast cancer (TNBC) remains a therapeutic challenge due to its aggressive phenotype and limited treatment options. Galectin-9 (Gal-9) has emerged as a modulator of tumor immunity and therapy resistance. We recently showed that neoadjuvant radiotherapy induces Gal-9 overexpression in residual TNBC tumours. LGALS9, undergoes post-transcriptional splicing to generate multiple Gal-9 isoforms, yet their role in TNBC remains poorly understood. This study aimed to characterize Gal-9 isoform modulation by irradiation and to investigate their functional roles in TNBC. Isoform-specific RT-qPCR and Western blotting were used to analyse Gal-9 expression in various TNBC cell lines as well as in human TNBC tissues. A radioresistant TNBC cell line was developed using fractionated irradiation and CRISPR-Cas9 was used to knock out LGALS9. Proliferation and migration capacities of cells were analysed by Incucyte technology. Our results demonstrate that Gal-9 isoforms display subtype-specific expression patterns across TNBC cell lines. MDA-MB-231 cell irradiation led to a selective upregulation of Gal-9, where predominant Gal9 $\Delta$ 5 and Gal9 $\Delta$ 5/10 isoforms were significantly induced and secreted. The generation of MDA-MB-231-RR cell line confirmed the association between increased Gal9 isoforms expressions and acquired resistance to ionizing radiations. Gal-9 deficiency was associated with a downregulation of CD44 and PD-L1 expression in MDA-MB-231-RR cells. Migration and proliferation assays showed that Gal9-/MDA-MB-231-RR cells have enhanced proliferation rate but impaired migration capacity when compared to Gal-9+/+MDA-MB-231-RR cells. Our data suggest that Gal9 contribute to the maintenance of a cancer stem-like cells with immune-suppressive capacities in radioresistant TNBC cells. Collectively, these findings suggest that targeting Gal9 isoforms may offer a promising strategy to counteract resistance mechanisms and improve the efficacy of radiotherapy in TNBC.



## Radiotherapy-Induced Galectin-9 Triggers TLR4-LRP1 Internalization and Tumor Cell Activation in TNBC

**Chaimaa LAASSILI<sup>1</sup>**

Nour KOTAICH<sup>1</sup>, Manon DE BONI<sup>3</sup>, L. OUDART<sup>3</sup>, Jérôme DEVY<sup>4</sup>, Armand BENSUSSAN<sup>5,6</sup>, Yacine MERROUCHE<sup>1,7</sup>, Rachid EL FATIMY<sup>2</sup>, Sanae BEN MKADDEM<sup>2</sup>, Stéphane POTTEAUX<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Immuno-régulation dans les maladies autoimmunes, inflammatoires et le cancer IRMAIC - EA7509, Université de Reims Champagne Ardennes, Reims, France

<sup>2</sup> Faculty of Medical Sciences, Institute of Biological Sciences IBS, Université Mohammed VI Polytechnique, Benguerir, Morocco

<sup>3</sup> Immuno-régulation dans les maladies autoimmunes, inflammatoires et le cancer IRMAIC - EA7509, Institut Godinot, Reims, France

<sup>4</sup> Matrice extracellulaire et dynamique cellulaire MEDyC - UMR CNRS 7369, Université de Reims Champagne Ardennes, Reims, France

<sup>5</sup> INSERM U976, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

<sup>6</sup> IRSL, Université Paris Cité, Paris, France

<sup>7</sup> Département de recherche, Institut Godinot, Reims, France

Contact : [chaimaa.laassili@gmail.com](mailto:chaimaa.laassili@gmail.com)

Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype lacking hormone receptors and HER2, with poor prognosis and limited treatment options. Radiotherapy (RT), although standard, often induces resistance. We and others observed Galectin-9 (Gal9) upregulation in RT-refractory TNBC. Toll-like receptor 4 (TLR4), implicated in pro-tumoral inflammation and resistance, might crosstalk with Gal9, but this remains unexplored. We investigated how RT-induced Gal9 secretion and cell surface localization interact with TLR4 in TNBC cells. In MDA-MB-231, RT markedly increased Gal9 secretion (337 pg/mL at 10 Gy vs 193 pg/mL at 0 Gy; 1.74-fold,  $p=0.0052$ ), whereas chemotherapy had no effect. Lectin staining showed RT-induced hypersialylation and a ~2.5–4-fold rise in surface Gal9. Functionally, Gal9 enhanced migration via FAK phosphorylation. It also modulated TNF- $\alpha$  secretion by inducing TLR4 internalization and reducing its responsiveness to LPS. As LRP1 is a known TLR4 co-receptor, we tested its role in Gal9 signaling. RhGal9 nearly doubled TLR4-LRP1 proximity (~2-fold increase by Proximity Ligation Assay) and promoted their internalization. Pre-treatment with TAK-242, a TLR4 inhibitor, impaired Gal9-driven TLR4-LRP1 complex formation. CRISPR-Cas9 LRP1-/- MDA-MB-231 cells abolished Gal9-mediated TLR4 internalization and TNF- $\alpha$  modulation. Together, our findings reveal a novel Gal9-TLR4-LRP1 axis in TNBC: RT-induced Gal9 activates TLR4, triggering LRP1-dependent internalization, sustaining tumor cell activation and migration. Targeting this lectin-receptor network alongside RT may overcome immune-independent resistance and offer new therapeutic strategies for TNBC.



## Technological Innovation in Lung Cancer Research: A Patient-Derived 3D Bioprinted Model

**Aurélien LAGARDE<sup>1</sup>**

Geneviève UBEAUD-SÉQUIER<sup>1,2</sup>, Carole RONZANI<sup>1</sup>, Ysia IDOUX-GILLET<sup>1</sup>, Anne OLLAND<sup>1,3</sup>, Pierre-Emmanuel FALCOZ<sup>1,3</sup>, Nadia BENKIRANE-JESSEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nanomédecine Régénérative - UMR 1260, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Plateforme eBiocyt-UPS1401, Faculté de pharmacie de Strasbourg, Service de pharmacie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

<sup>3</sup> Service de chirurgie thoracique des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

Contact : [aurelien.lagarde@etu.unistra.fr](mailto:aurelien.lagarde@etu.unistra.fr)

**Background.** Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death in France. Despite recent advances, treatment efficacy is hampered by tumor heterogeneity and resistance. Current preclinical models are limited: 2D cultures lack microenvironmental relevance and animal models face interspecies barriers and ethical issues. These shortcomings contribute to the clinical failure of nearly 90% of candidate drugs. Three-dimensional models (spheroids, organoids, tumoroids) offer progress but remain incomplete, as they fail to reproduce vascularization and immune context.

**Methods.** We are developing a vascularized, immunocompetent 3D model derived from patient lung tumor samples. After enzymatic digestion and co-culture with fibroblasts, tumoroids are assembled using a 3D bioprinting technology into millimetric mesoscopic structures without exogenous matrix. Endothelial cells (HUVEC) are added to form vascular networks, while autologous PBMCs restore the immune compartment. An additional innovation lies in embedding tumoroids within healthy lung organoids to mimic tissue constraints and therapeutic accessibility.

**Results.** We successfully generated mesoscopic pulmonary structures from patient tumors. These integrate both endothelial and immune cells, creating a complex and physiologically relevant system. Histological analysis confirmed appropriate tissue organization and expression of key markers (pancytokeratin, CD45, CD31). Flow cytometry further quantified immune cell infiltration. Embedding tumoroids within healthy organoids reproduced the challenge of tumor accessibility within surrounding tissue.

**Conclusion.** This patient-derived 3D model is a major advance in lung cancer research. By integrating vascular, immune, and tissue elements, it better mimics *in vivo* physiology. Ultimately, it will enable: 1) prediction of individual responses to therapies in a personalized medicine framework; 2) evaluation of novel anticancer compounds with improved translational value.



## Nanoparticules polymériques réticulées à base de dérivés d'ICG comme agents de thérapie photothermique

**Henri-Pierre LASSALLE<sup>2,3</sup>**

Aixa AGUILERA-GARRIDO<sup>1,2,3</sup>, Marie MILLARD<sup>1</sup>, Mathilde BOUCHÉ<sup>1</sup>, Nadia CANILHO<sup>1</sup>, Andreea PASC<sup>1</sup>, Yann BERNHARD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, CNRS, L2CM UMR 7053, Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CNRS UMR 7039, CRAN, Nancy, France

<sup>3</sup> Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy, France

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

Le vert d'indocyanine (ICG) est un marqueur fluorescent approuvé par la FDA, ayant de nombreuses applications dans le domaine médical. L'ICG a suscité un intérêt considérable en tant qu'agent de thérapie photodynamique (PDT) et photothermique (PTT), en raison de sa forte absorption lumineuse dans la fenêtre thérapeutique. Malheureusement, sa forte instabilité photochimique ainsi que sa très courte demi-vie limitent considérablement l'application de l'ICG en PTT. Son dimère covalent (dICG) et ses agrégats de type J (dIJA) montrent au contraire une photostabilité accrue et une meilleure conversion photothermique, en faisant des candidats prometteurs. Nous avons développé des nanoparticules polymériques cationiques (CPNPs) à base de polymères réticulés, encapsulant l'ICG, le dICG ou le dIJA. Leur stabilité colloïdale, leurs propriétés photothermiques et photoacoustiques ont été caractérisées. Les effets cellulaires ont été étudiés sur des cellules FaDu en conditions normoxiques, hypoxiques et à basse température, afin de distinguer l'implication des mécanismes PDT et PTT. L'encapsulation dans les NPs améliore la conversion photothermique du dICG et du dIJA et renforce le signal photoacoustique. L'internalisation dans les cellules a été significativement améliorée pour le dIJA formulés en NPs, comparé aux molécules libres. L'ICG et la NP d'ICG présentent une photocytotoxicité dépendante de l'O<sub>2</sub>, confirmant un mécanisme PDT. À l'inverse, les CPNPs de dICG et de dIJA présentent une phototoxicité indépendante de l'O<sub>2</sub> mais sensible à la température, caractéristique d'un mécanisme PTT. Les CPNPs intégrant l'ICG et ses dérivés constituent une plateforme versatile, adaptée à différentes stratégies de thérapies photo-induites. Les formulations à base d'ICG sont adaptées aux environnements bien oxygénés et auront une efficacité thérapeutique via un effet PDT, tandis que les dérivés dICG et dIJA offrent une alternative PTT efficace en conditions hypoxiques.



## Effet des inhibiteurs de NRP1 sur un modèle 3D de médulloblastome

### Lysiane LESSURE

Alicia CHATEAU, Sophie PINEL, Cédric BOURA, Noémie THOMAS

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [lysiane.lessure@univ-lorraine.fr](mailto:lysiane.lessure@univ-lorraine.fr)

Le médulloblastome est la tumeur cérébrale pédiatrique la plus fréquente, avec environ 150 nouveaux cas par an en France. Les traitements actuels ont permis d'augmenter la survie des patients, mais restent agressifs et entraînent d'importantes séquelles neurocognitives. Le médulloblastome évolue dans un microenvironnement cérébral complexe, caractérisé par une faible proportion de cellules immunitaires. Les interactions entre cellules tumorales, astrocytes et macrophages/microglies créent un milieu immunosupresseur propice à la progression tumorale. Il a été démontré que la neuropiline-1 (NRP1) régule l'immunité, la migration des macrophages tumoraux et la tolérance immunitaire. Des travaux antérieurs du laboratoire, menés avec un composé peptidomimétique (MR438) ciblant NRP1, ont montré un intérêt pour ralentir la progression du médulloblastome en association avec la radiothérapie (Douyère et al., 2022, *Cancer Cell Int*). Cependant, ces effets restaient limités, malgré un recrutement important de macrophages associés à la tumeur. Dans ce travail, nous proposons d'évaluer l'impact de quatre inhibiteurs de NRP1 (MR438, Tuftsin, EG00229 et NRP $\alpha$ -308) sur des modèles *in vitro* plus intégratifs, permettant de prendre en compte l'action cumulée sur différentes sous-populations cellulaires. Pour cela, un modèle 3D a été développé, composé de cellules tumorales (DAOY), de cellules microgliales (HMC3) et de cellules astrocytaires (HA). Le suivi des médullosphères multicellulaires a été réalisé par microscopie confocale sur 14 jours. Nos premiers résultats montrent que les cellules microgliales sont capables de contrôler la croissance des cellules cancéreuses uniquement au cours des premiers jours de culture, avec une implication des astrocytes dans la progression tumorale. Seul NRP $\alpha$ -308 présente un effet cytotoxique significatif sur la croissance des modèles. Les mécanismes exacts des interactions entre les différentes populations cellulaires restent à élucider.



## CD24-mediated differential platelets-tumor cells binding tunes metastatic progression

**Cristina LIBONI<sup>1</sup>**

Vincent MITTELHEISSER<sup>1</sup>, Clarisse MOURIAUX<sup>2</sup>, Silvia Maria Grazia TRIVIGNO<sup>2</sup>, Louis BOCHLER<sup>1</sup>, Annabel LARNICOL<sup>1</sup>, Laetitia PAULEN<sup>1</sup>, Maria J. GARCIA-LEON<sup>1</sup>, Tristan STEMMELEN<sup>3</sup>, Pierre H. MANGIN<sup>2</sup>, Olivier LEFEBVRE<sup>1</sup> and Jacky G. GOETZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tumor Biomechanics Lab, Immunorhumatologie moléculaire - UMR 1109, France

<sup>2</sup> UMR\_S1255, INSERM, Etablissement français du sang-Alsace, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Plateforme GENOMAX, Institut thématique interdisciplinaire ITI de médecine de précision de Strasbourg Transplantex NG, Faculté de Médecine, Strasbourg, France

Contact : [cristina.liboni@inserm.fr](mailto:cristina.liboni@inserm.fr)

**Introduction.** The interaction among platelets and tumor cells (TCs) in the circulation has been described several decades ago. However, only recently we highlighted that different TCs display different abilities to bind platelets, relying on their contribution in distinct stages of the metastatic progression. Yet, the molecular determinant of such, and downstream consequences, remain unidentified. Here, we identified CD24 as a new TC rheostat regulating platelet binding and pro-metastatic function.

**Materials and methods.** By screening publicly available databases, we assessed CD24 expression across a collection of TCs, confirming their differential platelets binding ability by immunofluorescence. By shRNA approach we generated shCD24 4T1 cell line. In vitro we evaluate CD24 contribution to platelets binding and metastatic progression *in vivo* (experimental metastasis model), assessing also the involvement of platelets (shortTCP regimen).

**Results and discussion.** Across murine and human TCs, CD24 expression correlates with platelets binding ability. High CD24 expression is a poor prognostic factor in triple-negative breast cancer (TNBC) and, indeed, we observed high CD24 expression in metastatic TNBC cells (4T1) while its expression is low in non-metastatic ones (67NR). When CD24 expression is reduced (shCD24 4T1 cells), platelets binding abilities are also diminished. *In vivo*, we demonstrated that CD24 expression tunes the metastatic progression and the metastatic microenvironment. In a shortTCP setting, we demonstrated that this is linked to early platelets-TCs interaction.

**Conclusion.** Overall, our work identifies CD24 to be, in part, responsible, for the differential binding of platelets to TCs and the subsequent pro-metastatic function of platelets. In addition, these findings identify CD24 as a potential druggable target to counteract platelet-TCs interaction and metastatic progression, avoiding the collateral hemostatic perturbations of classical anti-platelet agents.



## **PARPi and ARPI combination in ARPI pretreated metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): Preclinical data supporting the efficacy through Androgen Receptor Regulation**

**Hamza MALLAH<sup>1</sup>**

Philippe BARTHELEMY<sup>2,3</sup>, Véronique LINDNER<sup>4</sup>, Ysia IDOUX-GILLET<sup>1</sup>, Thierry MASSFELDER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Regenerative nanomedicine, Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg CRBS, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg FMTS, UMR\_S U1260 INSERM et Université de Strasbourg, France*

<sup>2</sup> *Oncologie médicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France*

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

<sup>4</sup> *Département de pathologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France*

**Contact :** [hamza.mallah@etu.unistra.fr](mailto:hamza.mallah@etu.unistra.fr)

PARP inhibitors (PARPi) combined with androgen receptor pathway inhibitors (ARPI) have shown clinical benefit in ARPI-naïve mCRPC patients; however, their efficacy in ARPI-pretreated settings remains unclear. To address this, we conducted a preclinical study to evaluate the therapeutic potential of combining Abiraterone with PARPi (Olaparib or Niraparib) in Abiraterone-resistant prostate cancer models. Using ARPI-resistant PC3 and DU145 cell lines cultured in both 2D and 3D, we assessed in vitro and in vivo responses, including in cell-derived xenograft (CDX) mouse models. Our results demonstrated that in DU145 cells, the Abiraterone/Olaparib combination significantly improved efficacy compared to either agent alone, both in vitro and in vivo. Similarly, the combination of Abiraterone and Niraparib showed enhanced activity in PC3 cells. Notably, Ki67 staining indicated no major effect on proliferation, but markers of apoptosis (cleaved PARP, P21) were elevated in DU145 tumors treated with the combination. In PC3 cells, increased P16 and H2AX expression suggested senescence and DNA damage-induced cell death. Interestingly, Western blot analysis revealed a marked increase in androgen receptor (AR) expression in PC3 following combination therapy, whereas AR levels were reduced in DU145 cells, indicating differential AR regulation depending on cellular context. These findings suggest a potential mechanistic link between PARP inhibition and AR expression in Abiraterone-resistant models. Ongoing studies are focused on characterizing AR regulation in vivo to better understand the biological basis of this interaction. Overall, our data support the therapeutic relevance of PARPi/ARPI combination in ARPI-pretreated mCRPC and highlight a novel role for PARP in modulating AR signaling post-Abiraterone resistance. These findings may inform future clinical strategies for treatment sequencing or re-challenge in resistant CRPC.



## Étude EX<sup>2</sup>TRICAN : identification de facteurs de prédisposition génétique par séquençage d'exome constitutionnel dans les phénotypes extrêmes de cancer

**Benoit MAZEL<sup>1,2,3</sup>**

Anaïs FOLLETET<sup>4,5</sup>, Amandine BEAUDOUIN<sup>2</sup>, Allan LANÇON<sup>2</sup>, Léa PATAY<sup>1,2</sup>, Amandine BAURAND<sup>1</sup>, Caroline SAWKA<sup>1</sup>, Manon REDA<sup>6,7</sup>, Juliette SANTENARD<sup>1</sup>, Anthony COMTE<sup>5,7</sup>, Vincent GOUSSOT<sup>5,7</sup>, Valentin DERANGÈRE<sup>5,7</sup>, Laurence FAIVRE<sup>1,2,3,4</sup>, Sophie NAMBOT<sup>1,2,3,4</sup>, Juliette ALBUISSON<sup>4,5,7</sup>

<sup>1</sup> Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon-Bourgogne, Dijon, France

<sup>2</sup> Unité d'oncogénétique, Centre Georges François Leclerc UNICANCER, Dijon, France

<sup>3</sup> INSERM UMR 1231 GAD Génétique des anomalies du développement, Université Bourgogne Europe, Dijon, France

<sup>4</sup> INSERM UMR 1231 GIMI, Genomic and immunotherapy medical institute, Université Bourgogne Europe, Dijon, France

<sup>5</sup> Unité de biologie moléculaire, Centre Georges François Leclerc UNICANCER, Dijon, France

<sup>6</sup> Département d'oncologie médicale, Centre Georges-François Leclerc UNICANCER, Dijon, France

<sup>7</sup> Plateforme de transfert en biologie cancérologique, Centre Georges François Leclerc UNICANCER, Dijon, France

Contact : [benoit.mazel@chu-dijon.fr](mailto:benoit.mazel@chu-dijon.fr)

**Introduction.** Les prédispositions héréditaires au cancer restent souvent inexpliquées malgré l'analyse de panels dédiés. EX<sup>2</sup>TRICAN explore l'intérêt du séquençage d'exome constitutionnel (SEC) pour identifier de nouvelles prédispositions, en ciblant des phénotypes extrêmes : agrégation familiale, multiplicité de cancers inexpliquée, ou cancer précoce (avant 40 ans, ou 30 ans pour le sein).

**Méthodes.** Un SEC a été réalisé en solo, duo, trio ou quatuor selon la disponibilité familiale. Une liste de gènes d'intérêt a été définie à partir de bases telles OncoKB et COSMIC. Les variants ont été interprétés selon les recommandations ACMG et CanVIG-UK, avec une priorisation intégrant impact prédit, rareté, expression tissulaire, rôle de la protéine en oncogénèse et mode de transmission. Lorsqu'un prélèvement tumoral était disponible, un séquençage d'exome tumoral a été réalisé.

**Résultats.** 189 individus ont été inclus (83 cas index, 106 apparentés dont 14 atteints). Sur les 97 patients atteints, 36 avaient un cancer du sein (43,5%), 11 de l'ovaire (13%), 16 colorectal (19%) et 20 d'une autre origine (24,5%). 51% (50/97) portaient au moins un variant constitutionnel hétérozygote d'intérêt. Une dizaine de variants présentaient des arguments forts : prédiction de pathogénicité, rareté, spécificité d'expression tissulaire, rôle en oncogénèse et parfois données tumorales, récurrence chez plusieurs patients, survenue de novo. Parmi eux : DNMT3A, ERCC4 et FANCA pour le sein, MSH3 et CCBE1 pour l'ovaire. Ces variants ont été retenus pour analyses fonctionnelles complémentaires.



...

**Discussion.** Cette étude démontre la valeur du SEC dans les phénotypes extrêmes de cancer, pour identifier de nouveaux gènes candidats ou élargir le spectre ou le mode de transmission de gènes connus. Les gènes identifiés constituent un socle pour évaluer leur contribution à une prédisposition héréditaire et soutiennent un recours plus systématique au SEC après un panel négatif, lorsqu'un génoïme n'est pas indiqué.



## Projet Emergence

### Identification de la tubuline comme une cible du composé anticancéreux AB186 par une analyse protéomique basée sur une approche Surface Plasmon Resonance (SPR)-Mass Spectrometry (MS)

**Sabine MAZERBOURG<sup>1</sup>**

Michel BOISBRUN<sup>2</sup>, Wilfrid BOIREAU<sup>3</sup>, Alain ROULEAU<sup>3</sup>, Marine GEOFFROY<sup>1</sup>, Marine LEMESLE<sup>1</sup>, Stéphane FLAMENT<sup>1</sup>, Isabelle GRILLIER-VUISSOZ<sup>1</sup>, Sandra KUNTZ<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Université de Lorraine, CNRS, L2CM, Nancy, France

<sup>3</sup> Université Marie et Louis Pasteur, CNRS, Femto-st Institute, Besançon, France

Contact : [sabine.mazerbourg@univ-lorraine.fr](mailto:sabine.mazerbourg@univ-lorraine.fr)

Les tumeurs mammaires triple-négatives concernent environ 15 % des femmes ayant un cancer du sein. La chimiothérapie reste le principal traitement mais de nouvelles combinaisons thérapeutiques sont indispensables. Nos travaux sont basés sur une stratégie de repositionnement de la troglitazone (TGZ) connue comme anti-diabétique. Une étude de relations structure/activité nous a permis d'identifier AB186, un dérivé insaturé, désoxygéné et substitué de TGZ caractérisé par une meilleure action antiproliférative, une faible toxicité hépatique, et de meilleures propriétés pharmacocinétiques.

L'objectif du projet réalisé en partenariat avec le laboratoire de chimie L2CM et la plateforme CLIPP de l'institut FEMTO-ST est d'identifier des cibles intracellulaires de AB186 par une analyse protéomique basée sur une approche multimodale combinant la Résonance des Plasmons de Surface (SPR) et la Spectrométrie de Masse (MS). La molécule AB186 est immobilisée sur des biopuces. Les cibles sont recherchées dans des lysats protéiques de cellules cancéreuses mammaires triple-négatives MDA-MB-231. Les interactions entre le composé et les protéines sont mesurées grâce aux techniques de SPR. Les protéines retenues sont analysées par MS suivie d'un traitement des données avec le logiciel Proteome Discoverer. Dans les cellules MDA-MB-231, est identifié un réseau d'interaction de protéines du cytosquelette dont la tubuline alpha. L'interaction avec la tubuline alpha est confirmée par pull-down avec AB186 biotinylé à partir de lysat de cellules MDA-MB-231 et Hs578T. L'importance de cette interaction est renforcée par deux résultats : (1) AB186 accélère la polymérisation de la tubuline en microtubule *in vitro*; (2) AB186 induit une stabilisation dose-dépendante du réseau de tubuline des cellules MDA-MB-231. L'interaction de AB186 avec le cytosquelette pourrait en partie expliquer ses effets inhibiteurs sur la migration cellulaire et l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses mammaires.



## Activité anticancéreuse d'agrégats J de vert d'indocyanine par effet photothermique sur des modèles 3D de sphéroïdes en coculture

**Mélina MEYER**

Aixa AGUILERA-GARRIDO, Aurélie FRANÇOIS, Laureline LAMY, Claire JURAS et Henri-Pierre LASSALLE

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

Contact : [meyermelina01@gmail.com](mailto:meyermelina01@gmail.com)

Les cancers de la tête et du cou, principalement traités par chirurgie et radiothérapie, causent des effets secondaires altérant la qualité de vie des patients. La thérapie photothermique (PTT), basée sur l'absorption de lumière proche infrarouge par des agents photothermiques pour induire une hyperthermie localisée et la mort cellulaire, représente une alternative prometteuse. Le vert d'indocyanine (ICG), déjà approuvé cliniquement, peut former des agrégats J (J-dICG) pour améliorer son efficacité photothermique mais ces derniers sont instables en milieu biologique.

Nous avons développé des nanoparticules de PLGA encapsulant J-dICG et évalué leur activité dans des modèles 3D de sphéroïdes en coculture (cellules de carcinome hypopharyngé FaDu transfectées GFP et fibroblastes MeWo transfectées RFP). La structure, prolifération, proportion et répartition cellulaire et expression de biomarqueurs par les sphéroïdes ont été caractérisées par cytométrie en flux, microscopie à fluorescence et immunofluorescence. Les nanoparticules ont été synthétisées, purifiées puis analysées par spectrophotométrie et DLS. Leur incorporation dans les sphéroïdes, dans chaque lignée cellulaire et leur efficacité photothermique ont été évaluées.

Les sphéroïdes en coculture de FaDu et de MeWo transfectés possédaient les mêmes caractéristiques que ceux réalisés avec des lignées non transfectées, comme une matrice extracellulaire riche en collagène et fibronectine. Les J-dICG et les nanoparticules se sont efficacement incorporés dans les sphéroïdes, avec probablement une internalisation plus importante au sein des fibroblastes que dans les cellules tumorales. L'irradiation a induit une forte mortalité cellulaire, accentuée dans les sphéroïdes avec fibroblastes et semble avoir un impact sur la matrice extracellulaire. En conclusion, les sphéroïdes en coculture FaDu/MeWo ont été caractérisés et les nanoparticules PLGA-dICG présentent un potentiel prometteur en PTT.



## **Métabolisme de la phosphatidylcholine dans le cancer colorectal : biomarqueur potentiel pour la prédition de la réponse thérapeutique et cible potentielle pour contrer la résistance à la chimiothérapie**

**Aurélie MIALHE**

Aline MATHEY, Alexia COTTE, Virginie AIRES et Dominique DELMAS

*Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Dijon, France*

Contact : [aurelie.mialhe1520@gmail.com](mailto:aurelie.mialhe1520@gmail.com)

**Contexte.** L'altération du métabolisme lipidique tumoral contribue à l'agressivité et à la chimiorésistance. Dans le cancer colorectal (CCR), la dérégulation du métabolisme de la phosphatidylcholine (PC), phospholipide majeur des membranes et gouttelettes lipidiques, favorise la résistance via la surexpression de LPCAT2. Cibler ce métabolisme pourrait restaurer la sensibilité tumorale. Les fibrates, agents hypolipidémiants, présentent un potentiel anticancéreux. Ce projet visait à : 1) étudier l'effet d'inhibiteurs de la biosynthèse de la PC sur la chimiosensibilité ; 2) caractériser les mécanismes d'action du clofibrate (Clo) ; 3) valider son effet chimiosensibilisant *in vitro* et *in vivo*.

**Méthodes.** L'action du Clo seul ou combiné au FOX a été évaluée *in vitro*. Les synergies ont été analysées (Compusyn). Les voies de mort cellulaire ont été caractérisées par Western Blot et cytométrie (Annexine V/7AAD, BODIPY-C11). Les effets sur les enzymes de biosynthèse de PC et le profil lipidique ont été étudiés par Western Blot et lipidomique LC/GC-MS/MS. *In vivo*, des xénogreffes de souris nude ont testé l'effet du Clo avec la chimiothérapie.

**Résultats.** Le Clo réduit la viabilité des lignées CCR de façon dose- et temps-dépendante, induit partiellement l'apoptose et diminue l'expression d'enzymes clés de la PC. En association avec FOX, il augmente le clivage de PARP/caspase-3, active la sénescence, la voie des dommages à l'ADN et inhibe le flux autophagique. La cytométrie a confirmé la synergie. La lipidomique a montré une altération du métabolisme de la PC et du profil lipidique global. Les xénogreffes ont validé l'effet chimiosensibilisant *in vivo*.

**Conclusion.** Le Clo potentialise l'efficacité du FOX, ouvrant la voie à son repositionnement comme adjuvant thérapeutique. La réduction des doses de chimiothérapie pourrait limiter les effets secondaires. Ce projet illustre l'intérêt du métabolisme de la PC comme cible et l'analyse plasmatique des PC comme biomarqueur pronostique.



## Monitoring des acides nucléiques circulants chez des patients atteints de cancer du pancréas borderline inclus dans l'essai PANDAS-PRODIGE 44 : étude Trans-PANDAS

**Cassandra MICHEL**

Andréa WITZ, Julie DARDARE, Margaux BETZ, Jean-Louis MERLIN, Aurélien LAMBERT, Alexandre HARLÉ

*Service de Biologie moléculaire des tumeurs, Institut de cancérologie de Lorraine, France*

Contact : [c.michel@nancy.unicancer.fr](mailto:c.michel@nancy.unicancer.fr)

L'adénocarcinome pancréatique canalaire (PDAC) est l'un des cancers les plus mortels, avec une survie à 5 ans de moins de 10 %. La biopsie liquide a émergé comme alternative peu invasive pour son diagnostic. Le potentiel de l'ADN libre circulant (cfDNA) en tant que biomarqueur diagnostic, prognostique et de réponse aux traitements a ainsi été étudié. Cependant, son utilisation dans la prise en charge du PDAC reste limitée et en cours d'évaluation.

TRANS-PANDAS est une étude ancillaire de l'essai randomisé de phase II PANDAS-PRODIGE 44 évaluant l'efficacité du FOLFIRINOX modifié +/- radio chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer pancréatique borderline. Son objectif est d'évaluer si l'utilisation de la biopsie liquide permet d'améliorer la prise en charge de ces patients. Cent-neuf patients ont été inclus. Des prélèvements sanguins ont été effectués à différents temps : à l'inclusion (V0), après 5 cures de chimiothérapie (C5), en préopératoire, en postopératoire, à la fin du traitement, et durant la surveillance (tous les 4 mois pendant 1 an). Le cfDNA a été extrait à partir de 368 échantillons de plasmas, puis quantifié et qualifié. Un panel de 51 gènes a été créé et sera utilisé afin de séquencer le cfDNA extrait.

Les résultats préliminaires de l'étude suggèrent que les patients présentant une baisse de cfDNA entre C5 et préopératoire, ou entre postopératoire et fin de traitement, répondent mieux aux traitements. Cette diminution semble être associée à un bénéfice clinique durable, avec de faibles taux de cfDNA un an après la fin du traitement. Parmi les patients avec un court suivi, deux catégories émergent : baisse ou hausse du cfDNA, suggérant une stratification précoce possible.

Les résultats de l'étude suggèrent que la dynamique du cfDNA pourrait refléter la réponse thérapeutique ainsi que l'évolution tumorale. Des analyses moléculaires, toujours en cours, permettront de mieux définir la valeur clinique de la biopsie liquide dans le PDAC.



## **INFOGene : Étude des préférences des patients sur les modalités d'information avant une analyse d'exome théranostique**

**Sophie NAMBOT**

Catherine LEJEUNE et Nicolas MEUNIER BEILLARD

*Centre de recherche translationnelle en médecine moléculaire CTM – UMR 1231, Université de Bourgogne Europe, Dijon, France*

Contact : [sophie.nambot@chu-dijon.fr](mailto:sophie.nambot@chu-dijon.fr)

Devant l'essor des analyses théranostiques et au regard de la loi de bioéthique (article L. 1130-2 code de la santé publique) insistant sur l'information requise avant tout test tumoral pouvant déboucher sur une altération constitutionnelle, nous souhaitons étudier la qualité de la communication entre médecins (non généticiens) et patients lors de la proposition d'un exome théranostique.

Cette étude cherche à identifier les obstacles et facilitateurs dans les échanges, les besoins informationnels, les difficultés des médecins et à optimiser les supports d'information.

L'étude se déroule en trois phases auprès de patients du CHU de Dijon et du CGFL.

La phase 1 a inclus :

- 10 observations ethnographiques de consultations, analysées via une grille élaborée par un groupe pluridisciplinaire (patiente partenaire, généticien, oncologue, chercheurs en SHS) ;
- 10 entretiens semi-dirigés avec des patients pour évaluer leur compréhension et leurs attentes.

L'analyse rapide des 1ers résultats montrent que le risque de donnée constitutionnelle et l'impact familial sont peu développés. Le risque de donnée incidente est rarement évoqué. La compréhension des patients de l'enjeu même de l'analyse semble limité.

La phase 2 consiste à créer des supports explicatifs (document illustré et vidéo).

La phase 3 évaluera les préférences de 60 nouveaux patients entre trois modalités d'information après la consultation de prescription : vidéo seule; consultation avec un conseiller en génétique (CG); vidéo suivie d'une consultation avec un CG.

Les résultats guideront l'élaboration de supports favorisant une prise de décision éclairée. Ils permettront de savoir si la consultation de génétique avant une analyse théranostique est souhaitée, voire considérée comme indispensable. En prévision de l'augmentation des analyses génétiques en général, il est important d'assurer une information pré-test de qualité par la création de supports d'information. Ce projet présente donc un intérêt dans l'évolution, l'adaptation et l'organisation de la médecine personnalisée.



## Dynamic DNA Methylation Changes during Colorectal Oncogenesis with Insights from Adenoma Stages

**Alexis OVERS<sup>1</sup>**

Chloé MOLIMARD<sup>2</sup>, Jules DURAND<sup>1</sup>, Frédéric BIBEAU<sup>2</sup>, Laurent ARNOULD<sup>3</sup>, Franck MONNIEN<sup>2</sup>, Claire CLAVIER<sup>1</sup>, Christophe BORG<sup>1</sup>, Michael GUITTAUT<sup>1</sup>, Jean-Paul FEUGEAS<sup>1</sup>, Eric HERVOUET<sup>1</sup>, Paul PEIXOTO<sup>1</sup>, Zohair SELMANI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université Marie et Louis Pasteur, EFS, INSERM UMR1098 RIGHT, Besançon, France

<sup>2</sup> Anatomie et cytologie pathologiques, Centre hospitalier universitaire de Besançon, France

<sup>3</sup> Anatomie et cytologie pathologiques, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

Contact : [alexis.overs@univ-fcomte.fr](mailto:alexis.overs@univ-fcomte.fr)

**Background.** The dynamics of colorectal epigenetics within the adenoma stages of oncogenesis remain undocumented. In this study, we investigated DNA methylation dynamics in colorectal cancer oncogenesis from non-tumor colon tissue to low-grade, high-grade adenoma and adenocarcinoma.

**Methods.** The methylome of 12 low-grade and 19 high-grade colorectal adenomas was determined via the EPIC v1 Human Methylation BeadChip. These methylation profiles were complemented with the methylomes of 206 non-tumor colon and 22 colon adenocarcinoma samples from the GEO and TCGA databases. Differentially methylated CpGs were identified via Student's t test and used to monitor the evolution of the colon methylome during oncogenesis. The differentially methylated promoters were used to infer the associated biological process via gene ontology and the evolution of the methylation of 34 described colorectal cancer DNA methylation biomarkers was explored.

**Results.** A total of 11.9% of the colon methylome was significantly altered ( $q < 10^{-4}$ ) during oncogenesis, with half corresponding to DNA demethylation. Of which, 67.4% occurred during the transition from non-tumor colon tissue to low-grade adenoma. A total of 9% of the DNA methylation changes were specific to low-grade and/or high-grade adenomas. The biological pathways related to the sensory perception of odor and stimulus were hypomethylated early, nucleic acid metabolic process were methylated early, post-transcriptional regulation were transiently hypomethylated and mitotic cell cycle were transiently methylated. Twenty-one out of 34 the biomarkers were methylated in low-grade adenomas and 11 out of 34 in high-grade adenomas. This suggests that they could be used to distinguish stages of oncogenesis.

**Conclusion.** This study provides insight into the dynamics of colonic epigenetics during oncogenesis, with early DNA methylation changes in low-grade adenomas associated with transient DNA methylation changes.



## Développement et validation d'un modèle de glioblastome opéré chez la souris immunodéprimée

**Julien PIERSON**

Norma AUDINOT, Alicia CHATEAU, Sophie PINEL

*Centre de recherche en automatique Nancy CRAN - UMR 7039, Vandœuvre-lès-Nancy, France*

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

Face aux modèles cellulaires 3D complexes qui miment toujours mieux la biologie des glioblastomes (GBM) *in vitro*, les modèles animaux doivent se perfectionner pour garder une place prépondérante en recherche préclinique. Alors que le traitement des GBM repose sur l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie par Témozolomide (TMZ), les protocoles expérimentaux *in vivo* incluent rarement la chirurgie, dont les impacts sur la biologie tumorale et sur les thérapies adjuvantes restent mal connus.

Aussi, nous avons développé un modèle de "GBM opéré" chez la souris nude par injection stéréotaxique de cellules U87-Luc-GFP dont la prolifération a été suivie par bioluminescence (BLI). L'objectif est d'étudier l'impact de la résection tumorale (i) sur la survie des animaux, recevant ou non un traitement combiné RT 2Gy+TMZ 15 mg/kg pendant 5 jours et (ii) sur le micro-environnement tumoral résiduel.

La chirurgie (J22 post-greffe) permet une ablation tumorale subtotale, objectivée par une chute du signal BLI de ~ 90%, puis, la récidive tumorale inéluctable conduit au décès des souris 47 j après la greffe (vs 28 j dans le groupe CTRL). L'exérèse augmente significativement la survie globale médiane (mOS) et présente une efficacité similaire à l'association "RT+TMZ sans exérèse" (mOS = 48j). Récidives et décès sont un peu retardés quand la chirurgie est complétée par le "TMZ" ou la "RT" (mOS = 55 et 57j, respectivement). La mOS des souris "Exérèse+RT+TMZ" atteint 107j, révélant une synergie entre TMZ et RT pour retarder la récidive. Des immunomarquages montrent un fort remodelage vasculaire (anti-collagène IV), une activation astrocytaire (anti-GFAP) et un recrutement de macrophage/microglie (anti-Iba1) en zones intra- et péri-tumorales. La cavité opératoire est drainée par le LCR, limitant l'accumulation des drogues.

Ce modèle de "GBM opéré" constitue une valeur ajoutée pour explorer le processus de récidive ou la pertinence de l'administration intra-cavitaire.



## Utilisation des données massives hospitalières pour répondre à des questions de recherche clinique : approche méthodologique développée dans l'étude PACANTICO (thromboprophylaxie primaire ambulatoire dans l'adénocarcinome avancé du pancréas)

**Marie Charlotte RENAUX TORRES<sup>1</sup>**

Florian SLIMANO<sup>1</sup>, Mathias BRUGEL<sup>2</sup>, Eymeric LAGONOTTE<sup>3</sup>, Claire CARLIER<sup>1</sup>, Marine PERRIER<sup>1</sup>, Elia GIGANTE<sup>1</sup>, Irène MAPPÉ-FOGAING<sup>3</sup>, Vincent VUIBLET<sup>1</sup>, Olivier BOUCHÉ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU Reims, France

<sup>2</sup> CH Côte Basque, Bayonne, France

<sup>3</sup> Institut de l'intelligence artificielle en santé, Reims, France

Contact : [mrenaux-torres@chu-reims.fr](mailto:mrenaux-torres@chu-reims.fr)

L'adénocarcinome avancé du pancréas (AP) présente un risque incident cumulatif d'évènements thromboemboliques veineux (ETEV) de 6-16% l'année suivant le diagnostic. L'intérêt d'une thromboprophylaxie primaire ambulatoire (TPPA) sur la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) est incertain. L'exploitation des données massives issues des soins constitue une approche prometteuse mais nécessite une méthodologie rigoureuse.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique exploitant l'entrepôt de données de santé (EDS) du CHU de Reims via un pipeline développé avec l'Institut de l'Intelligence Artificielle en Santé (IIAS) de Reims. Tous les patients traités pour un AP entre 2010 et 2022 ont été identifiés via le logiciel CHIMIO®. L'IIAS a extrait les informations concernant les prescriptions d'anticoagulants, les paramètres biologiques d'intérêt et des résultats d'imageries. L'utilisation des codes CIM-10 a permis d'identifier les comorbidités pouvant favoriser un ETEV et une recherche textuelle par mots-clés appliquée aux dossiers médicaux a permis d'identifier les ETEV et les évènements hémorragiques.

3 groupes sont en cours de construction par analyse chronologique des extractions : les patients non-exposés aux anticoagulants ; les patients recevant une anticoagulation préventive primaire prescrite avant ou au diagnostic d'AP sans ETEV ; les patients recevant une anticoagulation secondaire prescrite sur la base d'un ETEV dans les 6 mois précédent ou après diagnostic d'AP. La SG et SSP seront comparées par une régression de Cox (Hazard Ratio ; IC95%). Un appariement par score de propension et analyses d'inférences causales limiteront les biais de sélection et d'indication. La robustesse des résultats sera testée par des analyses de sensibilité.

Cette méthodologie propose un cadre rigoureux et reproductible pour évaluer la TPPA dans l'AP et souligne le potentiel des données observationnelles massives pour générer des preuves utiles à la décision médicale.



## Exploring mirtazapine's effect on appetite and weight in cancer patients: a systematic review

**Marie Charlotte RENAUX TORRES<sup>1</sup>**

Kamélia SMATI<sup>1</sup>, Salomé MARTIN<sup>1</sup>, Peter NOUJAIM<sup>1</sup>, Mathias BRUGEL<sup>2</sup>, Claire CARLIER<sup>1</sup>, Zoubir DJERADA<sup>1</sup>, Elia GIGANTE<sup>1</sup>, Marine PERRIER<sup>1</sup>, Eric BERTIN<sup>1</sup>, Olivier BOUCHÉ<sup>1</sup>, Claire COUTUREAU<sup>1</sup>, Florian SLIMANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CHU Reims, France

<sup>2</sup>CH Côte Basque, Bayonne, France

Contact : [mrenaux-torres@chu-reims.fr](mailto:mrenaux-torres@chu-reims.fr)

Anorexia, malnutrition, and cachexia are prevalent among cancer patients, yet pharmacological guidelines remain limited due to insufficient evidence. Mirtazapine is an antidepressant with known weight-gain and appetite-stimulating properties. This Review aims to evaluate the orexigenic potential of mirtazapine for cancer patients.

We conducted a Systematic Review on mirtazapine's effects on body weight and appetite in cancer patients. Energy intake, quality of life (QoL), and adverse effects were also assessed. Searches were performed across Medline, Embase, and the Cochrane Library. Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies reporting body weight or appetite changes were included. The risk of bias was evaluated using the Cochrane RoB2 and ROBINS-I tools.

We identified 3,065 citations and reviewed 33 publications. 7 studies were included: 6 RCTs and 1 quasi-randomized study, all involving adults. These studies evaluated mirtazapine doses of 15–30 mg daily over 3 days to 8 weeks. Significant weight gain ( $p = 0.035$ ) was observed in one study, where 4/46 patients in mirtazapine group (15 mg daily for 3 days) gained weight vs 0/49 in the control group. Another study found that 30 mg mirtazapine significantly increased energy intake over placebo after 4 weeks. One study reported improved QoL with 15 mg mirtazapine over megestrol acetate after 8 weeks. None of the studies showed significant appetite improvements with mirtazapine. Somnolence was the most reported adverse event. Most studies had a low risk of bias, though some raised concerns about randomization or selective outcome reporting.

This review suggests that mirtazapine does not significantly impact weight gain or appetite in cancer patients compared to other drugs or placebo. Mirtazapine is still recommended for managing depression in cancer patients, with potential for further study of its orexigenic effects in this specific population.



## Investigating the orexigenic potential of olanzapine in cancer patients (olanzapriz): a systematic review

**Marie Charlotte RENAUX TORRES<sup>1</sup>**

Kamélia SMATI<sup>1</sup>, Peter NOUJAÏM<sup>1</sup>, Salomé MARTIN<sup>1</sup>, Mathias BRUGEL<sup>2</sup>, Claire CARLIER<sup>1</sup>, Zoubir DJERADA<sup>1</sup>, Marine PERRIER<sup>1</sup>, Eric BERTIN<sup>1</sup>, Olivier BOUCHÉ<sup>1</sup>, Claire COUTUREAU<sup>1</sup>, Florian SLIMANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CHU Reims, France

<sup>2</sup> CH Côte Basque, Bayonne, France

Contact : [mrenaux-torres@chu-reims.fr](mailto:mrenaux-torres@chu-reims.fr)

Anorexia, malnutrition, and cachexia are prevalent symptoms in nearly all cancer patients. Pharmacological guidelines are lacking due to insufficient evidence. Olanzapine is an antipsychotic drug that increases appetite and induces weight gain as side effects. This study aims to evaluate the orexigenic potential of olanzapine in cancer patients.

Our systematic review focused on olanzapine's effects on body weight and appetite in cancer patients, while secondary outcomes included energy intake, quality of life (QoL), and adverse effects. Search strategies were applied in PubMed, Embase and Cochrane Library. Eligible studies included randomized controlled trials (RCTs) and observational studies reporting weight or appetite outcomes in cancer patients. Bias was assessed using Cochrane RoB2 for RCTs and ROBINS-I for observational studies.

We identified 1,733 records and selected 81 for full-text review, ultimately including 18 studies: 14 RCTs and 4 observational studies. Weight gain was reported in 2 RCTs with olanzapine doses ranging from 2.5-5 mg/day over 8-12 weeks. Increased appetite was observed in 10 of 14 studies, with doses ranging from 2.5-10 mg/day for 3 days to 12 weeks. One study assessing energy intake showed improvement, while 5 studies reported positive outcomes on QoL. Somnolence was the most reported side effect. Most RCTs had concerns or high risk of bias related to randomization and intervention deviations, while observational studies generally showed a serious risk of bias due to the lack of methods to control for key confounding factors and time-varying confounding.

The findings of this systematic review suggest that olanzapine exhibits a promising orexigenic effect by inducing weight gain (when used on a long period) and by enhancing appetite even during short-term schedule. Further research is required to determine the optimal dosage of olanzapine and treatment duration for alleviating anorexia and preventing cachexia in cancer patients.



## Projet Emergence

# PSYCANCER-EMDR : Psychothérapie EMDR des troubles anxiodépressifs chez des femmes atteintes du cancer du sein invasif. De l'étude pilote à l'essai randomisé

**Christine ROTONDA<sup>1,2</sup>**

Juliette MACHADO<sup>1,2</sup>, Rafaële LONGO<sup>3</sup>, Jérémie SILES<sup>2</sup>, Julien BRUNO<sup>1,2</sup>, Sophie GENDARME<sup>2</sup>, Amandine ZIEGLER<sup>4</sup>, Elise EBY<sup>2</sup>, Cyril TARQUINIO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Université de Lorraine, INSERM UMR U1319 INSPIIRE, Nancy, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, Centre Pierre Janet, Metz, France

<sup>3</sup> Service d'oncologie médicale, CHR Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, Metz, France

<sup>4</sup> CIC 1433 Épidémiologie clinique, INSERM, Université de Lorraine, CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Contact : [christine.rotonda@univ-lorraine.fr](mailto:christine.rotonda@univ-lorraine.fr)

Ces dernières années, la littérature a montré l'efficacité d'une nouvelle psychothérapie dans la prise en charge du psycho-traumatisme et de ses troubles réactionnels hors champs cancer : La psychothérapie EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing). Cependant, cette psychothérapie n'a jamais été utilisée dans le domaine de la cancérologie en France. Nous nous sommes intéressés au cancer du sein, cancer le plus fréquemment observé chez les femmes en France.

Préalablement à la mise en place d'une étude randomisée étudiant l'efficacité de la psychothérapie EMDR chez les patients atteints de cancer, une étude pilote de faisabilité a donc été nécessaire. Il s'agissait dans cette première étude pilote française de tester la faisabilité et l'acceptabilité de l'approche EMDR au sein de patientes atteintes d'un cancer du sein invasif afin d'ajuster l'intervention au mieux de la population cible, de valider/d'adapter le protocole standardisé, d'étudier l'acceptabilité du protocole et enfin de tester sa faisabilité avant de réaliser un essai randomisé à plus grande échelle.

L'étude pilote a été proposée à 26 patientes. Au total, 15 patientes ont été incluses au CHR de Mercy en Moselle entre décembre 2017 et mai 2018 et ont été suivies par un psychothérapeute EMDR de l'étude. Les principaux obstacles au bon déroulement de la psychothérapie concernaient l'éloignement géographique entre le domicile de la patiente et le cabinet du thérapeute, d'où l'élargissement du recrutement des thérapeutes à toute la Moselle pour l'essai randomisé. Les entretiens des patientes et les retours des psychologues ont conduit à espacer les séances (toutes les 2 semaines) pour tenir compte de la fatigue liée aux traitements, à réduire le nombre total de séances de 8 à 7, et à ajouter un critère d'inclusion (score d'anxiété > 35). Enfin, Les patientes ont rapporté un bénéfice des séances EMDR pour le vécu du cancer et leur quotidien, malgré la lourdeur des séances proches de la chimiothérapie.



## Role of DDR1 in colorectal cancer progression and identification of a new DDR1-associated partner

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

Guillaume COLLIN<sup>2</sup>, Christine TERRYN<sup>3</sup>, Laurence VAN GULICK<sup>2</sup>, Christophe SCHNEIDER<sup>1</sup>, Benoît LANGLOIS<sup>1</sup>, Hamid MORJANI<sup>2</sup>, Caroline SPENLE<sup>4</sup>, Michaël VAN DER HEYDEN<sup>4</sup>, Dominique BAGNARD<sup>4</sup>, Laurent DUCA<sup>1</sup>, Stéphane DEDIEU<sup>1</sup>, Aline APPERT-COLLIN<sup>1\*</sup>, Amar BENNASROUNE<sup>1\*</sup>

\* The authors contributed equally to this work

<sup>1</sup> UMR CNRS 7369 Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire MEDyC, Université de Reims Champagne Ardenne URCA, Reims, France

<sup>2</sup> Biospectroscopie translationnelle BioSpec T- EA7506, Université de Reims Champagne Ardenne URCA, Reims, France

<sup>3</sup> Plateforme en imagerie cellulaire et tissulaire PICT, Université de Reims Champagne Ardenne URCA, Reims, France

<sup>4</sup> INSERM ERL1321, laboratoire Biotechnologie et signalisation cellulaire UMR 7242, Institut du médicament de Strasbourg IMS, ESBS, Illkirch-Graffenstaden, France

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

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer, whose progression is strongly influenced by interactions between tumor cells, the tumor microenvironment and the extracellular matrix (ECM). Fibrillar collagen, the main ECM component, is enriched in tumors and its remodeling plays a central role in CRC progression. Collagen interacts with cells through integrins and discoidin-domain receptors (DDRs), especially DDR1. A clinical study by our team revealed that high DDR1 expression in CRC tissues correlates with shorter event-free survival. As metastases occur in 40-60% of CRC cases, we investigated DDR1's role in metastatic progression.

To assess DDR1's role in CRC progression, HT-29 and HCT-116 cell lines were selected. DDR1 inhibition was achieved with tyrosine kinase inhibitors (DDR1-IN-1, Nilotinib) and DDR1 knockdown with shRNA. Migration and invasion were evaluated by wound healing, Boyden chamber, live-cell imaging and 3D spheroid invasion assays. DDR1-Tyro3 interaction was studied by BRET saturation, proximity ligation assays (PLA) and co-immunoprecipitation (co-IP).

In poorly invasive HT-29 cells, DDR1 overexpression promotes migration and spheroid expansion whereas DDR1 inhibition or knockdown in HCT-116 cells reduced cell migration and invasion in several cellular models. Since metalloproteinases (MMPs) play a key role in ECM degradation and invasion, we demonstrated that DDR1 promotes ECM remodeling via MMP activation. Furthermore, DDR1 forms heterodimers with other receptors. Using a BRET saturation assay, we identified a receptor as a novel DDR1 partner, a result further validated by PLA and co-IP. Preliminary findings also suggest that this new partner contributes to CRC progression.



...

Altogether, our study identifies DDR1 as a key driver of CRC migration and invasion through ECM remodeling and the discovery of a new DDR1 partner provides new insights into potential therapeutic strategies.



## Generative Modeling (AI) for the Analysis of Single-Cell RNA-seq Data of Radioresistant malignant pediatric brain tumors

**Chinar SALMANLI<sup>1</sup>**

Marlene DESCHUYTER<sup>1</sup>, Natacha ENTZ-WERLE<sup>1,3</sup>, Julien GODET<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UMR 7021 CNRS LBP, Onko-3T, Université de Strasbourg, France

<sup>2</sup> UMR 7357 CNRS iCube, IMAGeS, Université de Strasbourg, France

<sup>3</sup> Département d'oncohématologie pédiatrique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

Contact : [chinar.salmanli@etu.unistra.fr](mailto:chinar.salmanli@etu.unistra.fr)

Malignant pediatric brain tumors (MPBTs) are aggressive tumors that are the leading cause of mortality in pediatric neuro-oncology. MPBTs might have spontaneously or can develop radioresistance (RR) where the cellular mechanisms underlying this resistance remain poorly understood. Single-Cell RNA sequencing (scRNA-seq), which characterizes tumor heterogeneity at the cellular level, might distinguish intrinsic and extrinsic specific transcriptomic signatures associated with RR before and after irradiation exposure.

We implemented a generative AI model based on Disentangled Variational Auto-Encoders (D-VAE) to learn irradiation-invariant representations of the transcriptome. This model is generating realistic transcriptomic data of irradiated cells from both non-irradiated or irradiated tumor cells just by controlling the irradiation attribute sent to the generator of the model. The exploration of generated synthetic data through this model might be leveraged to understand the effects of irradiation treatments on gene expression profiles.

This process will allow to identify key genes and pathways that are consistently altered following irradiation or associated to RR. In particular, we are focusing on whether subset of cells display pre-existing RR biomarkers prior to treatment. Together, this work is demonstrating the utility of AI-driven approaches in modeling complex cellular responses to irradiation and is offering new insights of the molecular determinants of RR in MPBTs.



## **HIF1 inhibition targets tumoral and myeloid cells, and is a promising therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer**

**Darya YANUSHKO**

Angélique PICHOT, Alexandre VINCENT, Céline KEIME, Gilles LAVERNY, Daniel METZGER

*Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire IGBMC, Illkirch, France*

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

Metastatic prostate cancer (PCa) remains lethal due to limited effective therapies. PTEN and TP53 are commonly mutated tumor suppressors in metastatic PCa, yet the molecular and cellular mechanisms driving aggressiveness and treatment resistance are not fully understood. We have previously shown that mice with both Pten and Trp53 inactivation in prostate luminal cells at adulthood develop aggressive intraductal prostate carcinoma (IDC) and liver metastases. By combining single-cell and spatial transcriptomics, along with flow cytometry, we now reveal that prostatic tumors of such mice are hypoxic and progress within a complex immune microenvironment, including neutrophils, TREM2<sup>+</sup> macrophages and CCR2<sup>+</sup> myeloid cells. Moreover, we uncovered that genetic inactivation of Hif1a in prostate luminal cells or pharmacological inhibition of HIF1 signaling in Pten/Trp53(i)pe-/- mice does not prevent IDC formation or epithelial plasticity driven by Trp53 loss, but impairs neutrophil recruitment. HIF1 inhibition also reduces CCR2<sup>+</sup> myeloid infiltration, and targeting these cells or neutrophils sensitizes tumors to androgen deprivation and reduces the size of liver metastatic niches. Notably, pharmacological HIF1 inhibition also overcomes castration resistance but eliminates metastatic niches, offering a more effective approach than direct myeloid cell blockade. Thus, HIF1 targeting emerges as a promising therapy for metastatic castration-resistant PCa.



# Equipe du Cancéropôle Est

## **Pierre FUMOLEAU**

Directeur scientifique

## **Florence SCHAFFNER**

Directrice scientifique adjointe

## **Emmanuelle FAIVRE**

Chargée de mission

## **Marie-Julie TILLY**

Chargée de mission

## **Sarah HUSTACHE**

Directrice administrative

## **Stéphanie DUMONT**

Directrice administrative adjointe

## **Muriel FELMANN**

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



**IMAGYN**  
Initiative des Malades Atteintes  
de cancers Gynécologiques



# Nos partenaires

