

Colloque

PANORAMA DE LA RECHERCHE AUTOUR DU CANCER SUR LE SITE CLERMONTOIS

4^{es} AUTOMNALES DU GROUPE CANCER CLERMONT AUVERGNE

GROUPE-CANCER.UCA.FR

Jeudi **16**
novembre

2023

9h-17h

Amphi Volcans
CRBC

28, place Henri Dunant
Clermont-Ferrand



ENTRÉE LIBRE SUR INSCRIPTION :

[HTTPS://API.DSI.UCA.FR/PAYBAG/REGISTRATION/FORM/EVENT/GCCA-4](https://api.dsi.uca.fr/paybag/registration/form/event/gcca-4)



UCA
UNIVERSITÉ
Clermont
Auvergne



INRAE

Inserm

CLARA
CANCEROPÔLE
LYON AUVERGNE
RHÔNE-ALPES

CHU
CLERMONT-FERRAND
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Centre
Jean PERRIN
CLERMONT AUVERGNE METROPOLE

La Région
Auvergne-Rhône-Alpes

Session 1 : Identifier et Comprendre (8h30-10h40)

8h30-8h45 : Présentation du Groupe Cancer Clermont Auvergne par **Silvère BARON** et **Frédérique PENAULT-LLORCA**

8h45-9h00 : Présentation **CLARA** – Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes

9h00-9h25 : **CHELTER** - Clonal Heterogeneity, Leukemic environment, ThErapy Resistance of chronic leukemias : « Evolution et résistance des cellules leucémiques », par **Romain GUIEZE**

9h25-9h50 : **ICCF** – Institut de chimie de Clermont-Ferrand : « Conception de foldamères de type arylopeptoïde comme inhibiteurs d'interactions protéine-protéine impliquées dans l'apoptose », par **Sophie FAURE**

9h50-10h15 : **M2ISH** – Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte : « Étude du rôle de l'autophagie dans la réponse de l'hôte à l'infection par des Escherichia coli pathogènes associés au cancer colorectal », par **Coline DESSEUX**

10h15-10h40 : **INSTITUT PASCAL** – Sciences de l'ingénierie et des systèmes : « Différences filles-garçons des perceptions des déterminants de la santé et du cancer : une vision plus systémique des filles dès 6 ans », par **Chloé Gay**

10h40 – 10h55 : PAUSE CAFÉ

Session 2 : Comprendre, Intervenir et Soigner (10h55-12h35)

10h55-11h20 : **iGRED** - Institut Génétique, Reproduction et Développement : « Modélisation de la tumorigenèse épithéliale précoce chez la drosophile » par **Cyrille de JOUSSINEAU**

11h20-11h45 : **IMOST** - Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques : « Impact du cancer du sein sur la fertilité féminine » par **Gaëlle MARTEIL**

11h45-12h10 : **NEURO-DOL** – Douleur et biophysique neurosensorielle : « Le récepteur GPER : nouvelle cible thérapeutique pour le cancer du sein triple négatif et les douleurs iatrogènes et métastatiques osseuses associées » par **Christophe MALLET**

12h10-12h35 : **UNH** – Unité de nutrition humaine : « Production contrôlée d'une protéine médicament pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal (technologie NUTRIREG) » par **Cyrielle VITURET**

12h35 – 13h45 : BUFFET SUR PLACE

Session 3 : Conférence thérapie cellulaire et tumeurs solides (13h45-15h15)

Else Marit Inderberg and Sébastien Wälchli

**Scientists PhD
Oslo University Hospital**



Il existe plusieurs stratégies pour élargir les possibilités de cibler les différents types de cancers solides par transfert adoptif de lymphocytes T : le traitement par cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor - T) ou par cellules TCR-T (High-affinity TCR-engineered T Cells). Nous avons isolé des lymphocytes T réactifs contre les antigènes tumoraux chez plusieurs patients ayant présenté un effet clinique suite à un traitement par vaccins anti-cancéreux dirigés contre des antigènes tumoraux universels ou des néo-antigènes avec des occurrences fréquentes. Leurs TCRs ont été isolés et exprimés dans des lymphocytes T donneurs. Les analyses fonctionnelles ont montré que ces cellules T effectrices étaient efficacement redirigées vers la tumeur *in vitro* et *in vivo*. Cela nous fournit ainsi un panel de TCR couvrant plusieurs allèles HLA et antigènes qui peuvent être utilisés pour la thérapie TCR-T. La première thérapie par TCR-T issue de notre laboratoire est actuellement testée dans un essai clinique de phase I-II pour le cancer colorectal métastatique MSI+. Par ailleurs, notre laboratoire utilise depuis la fin des années 70, la méthode des hybridomes afin d'isoler des anticorps spécifiques de certains types de cancer. Nous avons exploité notre plateforme d'isolation des TCRs afin d'identifier les séquences des anticorps les plus intéressants pour concevoir des molécules CARs. Ces molécules ont ensuite été testées dans le but de valider leur efficacité et leur spécificité. Nous avons maintenant terminé les tests précliniques pour certains CARs et rédigeons actuellement les demandes auprès des autorités nationales pour poursuivre nos travaux au niveau clinique. Nous vous présenterons ainsi comment il est possible de développer un pipeline de production de CARs.

15h15 – 15h30 : PAUSE CAFÉ

Session 4 : Flash-talks des doctorants (15h30-17h00)

Présentation 1 : IMOST – « Optimisation des techniques de préservation de la fertilité féminine » par **Laure CHAPUT**

Présentation 2 : M2iSH – « Impact du dioxyde de titane, sous forme d'additif alimentaire E171, sur la carcinogenèse colique et sur le microbiote intestinal en modèle murin APCmin/+ » par **Charline JUBAN**

Présentation 3 : IMOST – « LightSpot®-FL-1 un outil innovant pour la détection et la quantification de la « Permeability-glycoprotein » (P-gp), un biomarqueur prédictif de la résistance tumorale dans des modèles de leucémie aiguë » par **Maxime DUBOIS**

Présentation 4 : NEURO-DOL – « Étude fonctionnelle de l'effet analgésique d'un agoniste inverse du GPER, le PLMI, sur un modèle murin de douleurs neuropathiques induites par le paclitaxel » par **Baptiste JOUFFRE**

Présentation 5 : IMOST – « Développement d'analogues radiohalogénés de l'Olutasidenib, spécifiques de mLDH1, pour l'imagerie TEP/TEMP des tumeurs solides » par **Lucie ARNAUD**

Présentation 6 : M2iSH – « Implication de la L-sérine dans les effets pro-carcinogènes des E. coli productrices de colibactine dans le colon » par **Amandine DEVAUX**

Présentation 7 : IMOST – « Développement d'un modèle murin pour l'étude de l'effet abscopal après radiothérapie interne vectorisée du mélanome métastatique » par **Marine DELMAS**

Présentation 8 : UNH – « Obésités et cancer mammaire : Impact de la vitamine D sur le microenvironnement tumoral adipeux inflammatoire en situation d'obésité dans un modèle de co-culture 3D » par **Jessy AOUN**

Présentation 9 : IMOST – « Analyse spatiale des résidus tumoraux post-chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein triple négatif : focus sur les cas de récurrence rapide » par **Myriam KOSSAI**

Présentation 10 : UNH – « Blood biomarkers of muscle atrophy in cancer patients » par **Coralie DELABRISE**

Présentation 11 : IMOST – « Evaluation of a plasma protein profile as a predictive biomarker for metastatic relapse of triple negative breast cancer » par **Celeste PINARD**

17h00-17h30 : Remise des prix et conclusion par **Silvère BARON** et **Frédérique PENAULT-LLORCA**

PRESENTATIONS

Session 1 Identifier et Comprendre (8h30-10h40)

CHELTER - Clonal Heterogeneity, Leukemic environment, ThErapy Resistance of chronic leukemias

« Evolution et résistance des cellules leucémiques »

Romain GUIEZE

Le développement des thérapies ciblées a permis des succès majeurs dans la prise en charge des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique. Ces thérapies se heurtent néanmoins aux impressionnantes capacités d'adaptation des cellules leucémiques conduisant à la résistance thérapeutique. Nos projets ont pour objectifs de révéler les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de BCL2 et de la Bruton tyrosine kinase. L'analyse en PCR digitale de cohortes issues d'essais cliniques nationaux est en cours. Au-delà des mutations des cibles thérapeutiques, un premier travail a identifié le métabolisme énergétique comme un mécanisme de résistance aux inhibiteurs de BCL2 (Cancer Cell 2019). Le laboratoire s'intéresse particulièrement à une forme évolutive associée à la résistance : la transformation de la leucémie lymphoïde chronique en lymphome agressif (syndrome de Richter). A côté d'analyses de l'exome des cellules de syndrome de Richter (Nature Medicine 2023), nous explorons désormais les modifications d'expression de cette entité par des outils de transcriptomique spatiale et d'approches épigénétiques.

ICCF – Institut de Chimie de Clermont-Ferrand :

« Conception de foldamères de type arylopeptoïde comme inhibiteurs d'interactions protéine-protéine impliquées dans l'apoptose »

Adelaide Bastaerd,¹ Thomas Hjelmgaard,² Lionel Nauton,¹ Vincent Thery,¹ Claude Taillefumier,¹ **Sophie Faure**¹

¹ Université Clermont Auvergne, CNRS, Clermont Auvergne INP, ICCF, F-63000 Clermont-Ferrand, France ; ² Department of Chemistry, Section for Chemical Biology and Nanobioscience, Faculty of Science, University of Copenhagen, Thorvaldsensvej 40, 1871 Frederiksberg C, Denmark

sophie.faure@uca.fr

Les foldamères sont des oligomères non naturels possédant une forte tendance à adopter une structure spécifique compacte telle que par exemple un repliement en hélice ou en feuillet. Les foldamères se situent entre les petites molécules et les protéines, et sont particulièrement adaptés pour rivaliser efficacement avec les interactions protéine-protéine impliquant généralement des surfaces peu profondes et étendues (> 800 Å²). Notre groupe à l'ICCF développe une classe particulière de foldamères : les peptoïdes qui sont des oligoamides N-substitués. En particulier, nous développons des outils pour contrôler le repliement de ce type de mimes peptidiques. Dans ce contexte, les oligomères d'aminométhyl-benzamide N-alkylés, appelés arylopeptoïdes, sont des oligoamides possédant un squelette aromatique encore peu étudiés. Ces oligoamides ont l'avantage d'être stable en milieu biologique et présente une grande modularité chimique et structurale, des déterminants clés pour la conception d'inhibiteurs/modulateurs d'interactions protéine-protéine. Des arylopeptoïdes ont été ici conçus pour mimer le domaine BH3 hélicoïdal de peptides pro-apoptotiques et ainsi être capables d'interagir avec les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 afin de restaurer l'apoptose des cellules tumorales. Ces arylopeptoïdes mimes de domaine BH3 ont été évalués dans le contexte de cancers de l'ovaire chimiorésistants en collaboration avec Laurent Poulain (ANTICIPE, Inserm U1086).

M2ISH – Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte

« Étude du rôle de l'autophagie dans la réponse de l'hôte à l'infection par des Escherichia coli pathogènes associés au cancer colorectal »

Coline Desseux¹, Alison Da Silva¹, Pierre Sauvanet¹, Julien Delmas¹, Nicolas Barnich¹, Guillaume Dalmasso¹, Hang Nguyen^{1,*}

¹M2iSH, UMR 1071 Inserm, Université Clermont Auvergne, INRAE USC 1382, CNRH, 63001 Clermont-Ferrand, France.

*Correspondance: hang.nguyen@uca.fr

Chez des patients atteints de cancer colorectal (CCR), il a été observé une dysbiose intestinale, avec par exemple, une colonisation anormale de la muqueuse colique par des Escherichia coli producteurs de la cyclomoduline CNF (cytotoxic necrotizing factor), appelés ainsi les CyPEC. Les cyclomodulines sont des toxines bactériennes capables de modifier le cycle cellulaire de la cellule infectée. Un des mécanismes impliqués dans la défense de l'hôte contre les pathogènes et dans la carcinogenèse est l'autophagie. Cependant, le rôle de l'autophagie dans la réponse de l'hôte suite à l'infection par les CyPEC n'a pas encore été décrit. Ainsi, cette étude a pour but de mieux comprendre le rôle de l'autophagie dans la carcinogenèse colorectale dans un contexte d'infection par ces bactéries. Pour cela, des souris prédisposées au développement du CCR ayant une déficience pour l'autophagie dans les cellules épithéliales intestinales (souris ApcMin^{+/+}/Atg16l1 Δ CEI) et des souris contrôles ayant une autophagie fonctionnelle (souris ApcMin^{+/+}) ont été infectées avec la souche clinique CyPEC 21F8. Nous avons montré que chez les souris ApcMin^{+/+}/Atg16l1 Δ CEI, l'infection par la souche 21F8 entraînait une augmentation du nombre de tumeurs coliques, par rapport à la condition non infectée. Ceci est associé à une augmentation de l'inflammation au niveau du côlon et une diminution de l'apoptose des cellules épithéliales coliques. En conclusion, ces résultats suggèrent que l'autophagie inhibe les effets pro-carcinogènes de la souche d'E. coli 21F8, diminuant ainsi la tumorigenèse colorectale.

INSTITUT PASCAL- Sciences de l'ingénierie et des systèmes

« Différences filles-garçons des perceptions des déterminants de la santé et du cancer : une vision plus systémique des filles dès 6 ans »

Chloé Gay¹, Maéliane Deyra¹, Pauline Berland², Laurent Gerbaud², Frank Pizon¹

¹Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 CLERMONT-FERRAND, FRANCE

²Université Clermont Auvergne, CHU, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 CLERMONT-FERRAND, FRANCE

Objectif : Modéliser et analyser, les différences de conceptions des déterminants de la santé et du cancer entre les filles et les garçons, exprimés et perçus par des enfants et adolescents scolarisés en écoles élémentaires, collèges et lycées âgés de 6 à 18 ans.

Méthode : Étude qualitative de sciences humaines et sociales (SHS), multicentrique, réalisée dans 5 écoles (6 -11 ans), 4 collèges (11 - 15 ans), et 3 lycées (15 - 18 ans), auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 18 ans. Un protocole qualitatif multi-phasé permet aux enfants et adolescents de s'exprimer au travers de la photographie et de la narration. La phase 1 utilise l'outil e.Photoexpression© et aborde la thématique de la santé globale. La phase 2 évoque la thématique du cancer grâce à l'outil Photonarration.

Résultats : 4174 productions qualitatives ont été réalisées par 1068 enfants, 47% de filles et 53% de garçons, âgés de 6 à 18 ans. Les résultats des analyses des productions d'expression et de narration par l'image montre que les enfants de 6 à 18 ans évoquent et ont connaissance de 30 déterminants de la santé et du cancer. Les 3 déterminants les plus mentionnés par les enfants et les adolescents sont la consommation de psychotropes, l'alimentation et l'environnement délétère. Parmi ces 30 déterminants, certains sont plus ou moins évoqués par les filles ou les garçons. Ces différences significatives de conceptions entre les genres sont présentes pour 20 déterminants de la santé et du cancer. Ces différences de conceptions évoluent avec l'avancée en âge :

- En écoles élémentaires (6 à 11 ans) les filles accordent significativement ($p < 0,05$) plus d'importance à 11 déterminants. Les garçons accordent significativement plus d'importance ($p < 0,05$) à 2 déterminants.
- En collèges (11 à 16 ans) les filles accordent significativement ($p < 0,05$) plus d'importance à 12 déterminants. Les garçons accordent significativement ($p < 0,05$) plus d'importance à 1 déterminant.
- En lycées (15 à 18 ans) les filles accordent significativement ($p < 0,05$) plus d'importance à 13 déterminants. Il n'y a pas de différence significative ($p < 0,05$) en faveur des garçons pour les lycéens.

On observe également une vision des filles plus systémique des déterminants de la santé par rapport aux garçons. Cet écart de discours se creuse avec l'avancée en âge

Automnales 2023

(+ 1,45 déterminants) pour les filles et (+0,68 déterminants) pour les garçons entre l'école élémentaire et le lycée.

Conclusion : Cette étude apporte des données nouvelles à la littérature internationale sur les différences liées au genre, de perceptions par des enfants et des adolescents des déterminants de la santé et du cancer. Les déterminants identifiés prépondérant pour le sexe féminin ou masculin ainsi que les spécificités liées à l'âge constituent une ressource pour agir avec efficacité en prévention, au plus près des besoins et en fonction des particularités d'une population. Cette cartographie des conceptions des enfants et des adolescents pourra fournir une aide à la décision dans la définition des orientations stratégiques des politiques de prévention.

Session 2 Comprendre, Intervenir et Soigner (10h55-12h35)

IMOST – Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques

« Impact du cancer du sein sur la fertilité féminine »

Marteil G¹, Poitrinal A^{1,2}, Dollet S¹, Pereira B³, Rodrigues C², Gremeau AS² et Brugnon F^{1,2}

¹Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, UMR 1240 Université Clermont Auvergne/Inserm, Clermont-Ferrand, France ; ²Assistance Médicale à la Procréation, CECOS, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France ; ³Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France

Certains traitements anticancéreux exercent un effet délétère sur l'appareil reproducteur féminin. La préservation de la fertilité des patientes est donc recommandée avant l'initiation de ces traitements. La technique de référence pour préserver la fertilité des femmes en âge de procréer est la cryoconservation ovocytaire après stimulation ovarienne. Or, diverses études ont montré que les patientes atteintes d'un cancer ont une moins bonne réponse à la stimulation ovarienne que des femmes exemptes de toute pathologie. Il semble donc que le cancer lui-même ait un impact délétère sur la fonction ovarienne. Néanmoins, les mécanismes par lesquels le cancer exerce cet impact restent méconnus. Des études préliminaires menées au sein de notre groupe Fertilité et Cancer d'IMoST (UMR1240 INSERM/UCA) démontrent l'importance de la voie de biosynthèse du cholestérol dans les cellules de la granulosa pour l'activation ovocytaire. Cependant, aucune étude n'a permis d'évaluer l'impact du cancer sur cette voie, et plus largement sur les voies de signalisation impliquées dans la folliculogénèse et l'ovogénèse. Notre étude vise donc à étudier l'impact du cancer le plus répandu chez les femmes en âge de procréer, le cancer du sein, sur ces voies. Pour cela, nous évaluons si l'expression des enzymes et des régulateurs de la voie de biosynthèse du cholestérol est modifiée dans les cellules de la granulosa (CG) entourant les ovocytes issus de patientes atteintes d'un cancer du sein (n=25 avec une répartition en trois sous-groupes : triple négatif (n=9), HER2+ (n=8) et récepteurs hormonaux positifs (n=8)), par rapport à des femmes exemptes de toute pathologie (donneuses d'ovocytes, groupe contrôle (n=30)) par RT-qPCR. D'une part, nos résultats préliminaires confirment que les patientes atteintes d'un cancer du sein présentent une réponse ovarienne diminuée à la suite d'une stimulation hormonale par rapport au groupe contrôle. D'autre part, nous observons une régulation à la hausse de la voie de biosynthèse du cholestérol chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif par rapport au groupe contrôle. En conclusion, nos résultats suggèrent que l'impact délétère du cancer du sein sur la fertilité féminine pourrait émaner, au moins partiellement, d'une dérégulation de la voie de biosynthèse du cholestérol.

NEURODOL- Douleur et biophysique neurosensorielle

« Le récepteur GPER : nouvelle cible thérapeutique pour le cancer du sein triple négatif et les douleurs iatrogènes et métastatiques osseuses associées »

Christophe Mallet

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) est un cancer de mauvais pronostic qui souffre de l'absence de traitement spécifique. Les douleurs associées au CSTN, qu'elles soient causées par la tumeur, les métastases ou les chimiothérapies lourdes, altèrent fortement la vie des patientes, au risque de les voir renoncer à la poursuite de leur traitement. Tout d'abord, nous présenterons nos récents travaux montrant qu'une modulation du récepteur GPER (récepteur des estrogènes couplés aux protéines G) par un agoniste inverse permet de contrôler non seulement la croissance tumorale mais aussi la nociception. Ensuite, nous présenterons les objectifs de notre projet qui sont d'évaluer l'action d'agonistes inverses du GPER sur (1) le processus de métastase, (2) la douleur cancéreuse induite par des métastases osseuses, ainsi que (3) la prolifération métastatique osseuse.

UNH - Unité de nutrition humaine

« Production contrôlée d'une protéine médicament pour le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal (technologie NUTRIREG) »

CVituret¹, F Azar¹, A Faure¹, V Carraro¹, C Jousse¹, J Averous¹, AC Maurin¹, L Parry¹, Y Delorme¹, M Djelloul-Mazouz¹, P Lhoste¹, J Hermet¹, P Verrelle², A Bruhat^{1*}, P Fafournoux^{1*}

¹Université Clermont Auvergne, INRAE, UMR1019 UNH, 63122 Saint Genès Champanelle, France ;

²Université Paris Saclay, Institut Curie, INSERM U1196 CNRS UMR9187 Unité Chimie et modélisation pour la biologie du cancer, 91401 Orsay, France

*AB et PF sont co-derniers auteurs

NUTRIREG est une nouvelle technologie, développée par l'équipe INRAE PROTEOSTASIS, qui permet de réguler l'expression d'un transgène par la nutrition. Elle utilise la voie de signalisation endogène GCN2/eIF2a/ATF4, qui est induite lors de la consommation d'un régime carencé en un acide aminé indispensable. Elle est composée de 2 éléments : (1) un vecteur viral utilisable en thérapie génique, qui contient une cassette d'expression constituée d'un promoteur artificiel, activable par une carence en acide aminé, et contrôlant l'expression d'un gène médicament et, (2) un inducteur constitué d'un régime carencé en un acide aminé indispensable. Nous avons montré que NUTRIREG était fonctionnel dans plusieurs organes, comme le cerveau, le pancréas, l'œil et tout particulièrement le foie (C. CHAVEROUX et al., Nature Biotechnology, 2016). La technologie NUTRIREG permet la régulation de l'expression d'un transgène sans inducteur pharmacologique ; elle est donc utilisable chez l'homme.

Notre objectif est de faire une preuve de concept de la fonctionnalité de NUTRIREG, dans un modèle animal représentatif d'une pathologie humaine, pour laquelle le besoin médical et la faisabilité sont importants. Le choix s'est porté sur le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) par un peptide pro-apoptotique. Le gène médicament que nous avons choisi code la protéine pro-apoptotique TRAIL (TNFSF10) qui est une protéine très peu stable, dont le récepteur est surexprimé dans les cellules cancéreuses, et qui pourrait entraîner des effets secondaires en cas de surexpression permanente. Nous avons montré chez la souris que l'expression régulée de TRAIL par le foie prévient très efficacement l'implantation et le développement de MHCCR, sans générer d'atteinte hépatique.