



**FORUM DE LA RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE
AUVERGNE-RHÔNE-ALPES 2019**

**BOOK DES COMMUNICATIONS
ORALES ET POSTERS**

Table des matières

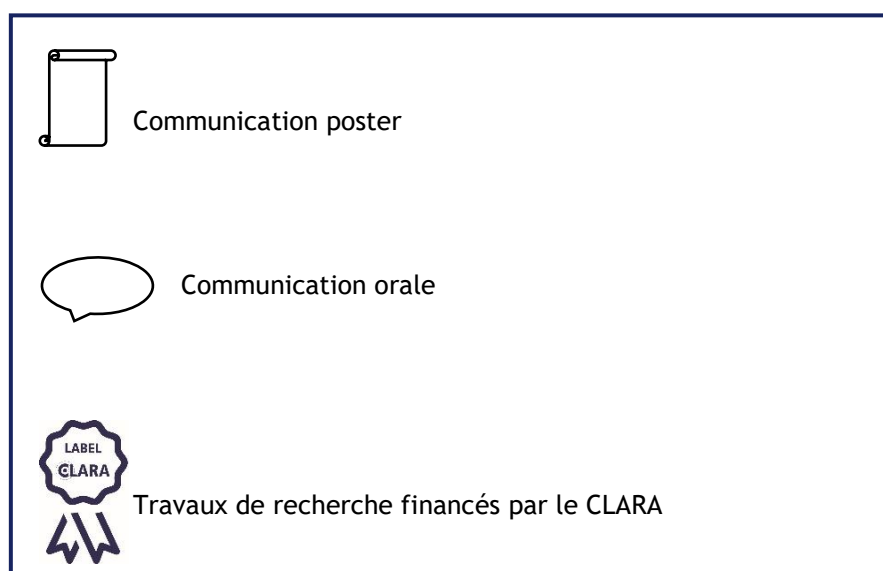
Bioinformatique, modélisation	11
SRC Optogenetics Meets Network Biology: Understanding the Network Dynamics of Phospho-Signaling Accounting for Distinct Acto-Adhesive Phenotypes	12
Post NGS Variant Calling Correction of Errors Using Supervised Machine Learning Algorithms	13
Signalisation croisée entre la machinerie d'acto-adhésion et l'horloge circadienne, un nouveau point de vue pour appréhender la carcinogénèse mammaire.....	14
Topological Study of Adhesion Network Reveals New Regulators of Cadherin-Integrin Cross-Talk	15
Combining GWAS Resources and the TCGA Database to Explore the Association Between Germline Variations and Somatic Mutation Burden.....	16
Evaluation of Bioinformatics Methods for Overall Survival Prediction in Kidney Cancer Leads to a Reliable and Personalized Prediction for 20% of the Patients	17
Integrative and Comparative Genomic Analyses Identify Clinically Relevant Groups of Pulmonary Carcinoids and Unveil the Existence of Supra-Carcinoids	18
Environnement, nutrition et épidémiologie	20
Chronic Long-Term Exposure to Cadmium Air Pollution and Breast Cancer Risk in the French E3N Cohort.....	21
Physical Activity and Metastatic Breast Cancer: The ABLE Feasibility Study	22
Aspirin and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Breast Cancer Risk in a Prospective Cohort Study	23
Inflammatory Biomarkers and Breast Cancer Risk: Results from the EPIC Study	24
Protocole d'une étude de faisabilité d'un programme individualisé en activité physique chez des patients âgés atteints d'hémopathies malignes: le projet OCAPI.....	25
Perinatal Pesticide Exposures and Risk of Testicular Germ Cell Tumors During Adulthood: a French Case-Control Study	26
Associations Between Fatty Acid Intakes and Plasma Phospholipid Fatty Acid Concentrations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.....	27
Experimental and Pan-Cancer Genome Analyses Reveal Widespread Contribution of Acrylamide Exposure to Carcinogenesis in Humans	28
L'activité physique spontanée en condition d'obésité module les signaux hormonaux tissulaires conduisant à une moindre croissance tumorale	29
Chronic Long-Term Exposure to Airborne Dioxin at a National Level, and Breast Cancer Risk in a Nested Case-Control Study in the French E3N Cohort.....	30
The Impact of Left Truncation of Exposure Information in Environmental Case-Control Studies: Evidence from Breast Cancer Risk Associated with Airborne Dioxin Exposure	31
Le Cancer colorectal chez le sujet jeune à Annaba	32
Epigenetic Markers of Birthweight as Predisposing Mechanisms to Childhood Leukemia	33
Dietary and Circulating Fatty Acids and Ovarian Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study.....	34

Nanomédecine & technologies pour la santé	35
MALDI Mass Spectrometry Imaging and Supervised Micro-Proteomics Using Laser Microdissection of Liver Resections to Investigate Tumor Recurrence of Cirrhotic Patients with HCV-Related Hepatocellular Carcinoma	36
Calcitriol Nano-Delivery Systems Enhance its Anticancer Activity.....	37
Evaluation de l'effet sensibilisant des nanoparticules AGuIX® associées à une irradiation photonique dans un modèle de chondrosarcome.....	38
Specific Targeting of Cancer Cells Based on their Membrane Properties.....	39
A New RNAi Tool to Regulate JAK/STAT Signaling Pathway Overactivation in IBDs.....	40
Cellquake Elastography: Ultrafast Imaging of Cell Elasticity	41
A Novel Biopolymer-Based Theranostic Nanogel for Tumor Targeting: Preliminary Results	42
ENDOSWIR - Identification par imagerie SWIR des marges tumorales dans les Cancers des Voies Aériennes Digestives Supérieures (VADS).....	43
Fast and Automated Nucleophilic Radiosynthesis of [18F]FDOPA from Diaryl Iodonium Salt Precursors.....	44
Suivi oncologique et évolution de la réponse thérapeutique	45
Development of a Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Transducer for the Treatment of Pancreatic Tumors. In Vivo Study of the Safety And Efficacy in a Porcine Model	46
Etude de la potentialisation de la chimiothérapie par la cavitation ultrasonore sur un modèle in vitro de co-culture tridimensionnelle d'adénocarcinome pancréatique	47
Diamond Dosimeter for in Vivo Dosimetry for Synchrotron Radiotherapy	48
Fast-Field-Cycling Nuclear Magnetic Resonance : A Non-Invasive Method Allowing Detection of an Intracellular Biomarker of Glioma Cell Invasion.....	49
Intérêt de l'électrostimulation sur les atteintes musculaires induites par la cachexie liée au cancer	50
Evaluation préclinique du ¹⁸ F-ML-10, radiotraceur de l'apoptose, dans des modèles de cancer du sein triple négatif.....	51
Progression et résistance tumorale, thérapies innovantes.....	52
Les cellules stromales mésenchymateuses myélodysplasiques induisent une instabilité génomique des cellules souches hématopoïétiques par la sécrétion de vésicules extracellulaires et possèdent un profil de miARN dérégulé en rapport avec la sous-expression.....	53
Criblage de nouveaux inhibiteurs des phospholipases D comme cibles thérapeutiques des cancers	54
Phospholipase D in Prostate Cancer Tumor Progression	55
SMYD2 Lysine Methylation Signaling in Breast Cancer	56
PARP1 Inhibitor Derived Fluorescent Probes: Synthesis, Characterization and in Vitro Biological Evaluation in Breast Cancer Cell Lines.....	57
Preliminary Results of Phase 1 Clinical Trail Lip Re 1: Biodistribution and Dosimetry Assessments in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with 188Re SSS Lipiodol	58

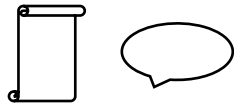
Adipose Cells Could Favor Breast Cancer Invasion by Inducing the Loss of the Tumor-Suppressor Profile of Mammary Myoepithelial Cells.....	59
The RNA Splicing Factor SRSF2 and the DNA Damage Sensor MRE11 Promote Lung Tumor Progression.....	60
Treatment Efficacy Modelling Combining Anti-PARP1 Olaparib® and Fractioned Irradiation on 3D Triple-Negative Breast Cancer Cultures	61
Epigenetic (Mis)Regulation of Circadian Clocks in Liver Cancer.....	62
Digging Deeper: An <i>in-vivo</i> Study on the Role Of Bcl-XI in Mammalian Development.....	63
Non-Invasive Follow up of Chemotherapy Efficacy in Murine Models of Ovarian Cancer and Peritoneal Carcinomatosis.....	64
Redefining Malignant Pleural Mesothelioma Types as a Continuum Uncovers Immune-Vascular Interactions with Clinical Implications	65
Modulating G9a/GLP Post-Translational Modifications Tightly Regulates GR Signaling from Leukemia to Breast Cancer.....	66
Rôle des forces mécaniques au cours de la progression du mélanome cutané	67
Impact de variants mutés pour le domaine pres2 du Virus de l'Hépatite B chez des patients d'Afrique de l'Ouest : association avec le Carcinome Hépatocellulaire.....	68
3D Biological Systems in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: New Tools to Better Mimic the Tumor Microenvironment	69
ET-D5, First-In-Class Synthetic Protein Phosphatase 1 (PP1) Inhibitor for the Treatment of Sarcomas	70
Hétérogénéité tumorale et échappement métastatique des carcinomes mammaires triples négatifs	71
Rôle des effets non-ciblés dans la réponse des cellules de cancer ORL à la radiothérapie	72
ZEB1-Mediated Cancer Cell Plasticity Promotes Immune Escape in Melanoma	73
Externalized Proteins in EMT-driven Cancer Cell: Characterization of Externalized Vimentin.....	74
SMYD3 Lysine Methylation Signaling in Cancer	75
Développement et caractérisation de modèles d'études précliniques de chondrosarcome	76
Synthèse et évaluation pharmacologique de nouvelles familles de naphtoquinones a visée antitumorale.....	77
Signatures géniques immunes de pancancer immuno-oncology 360 (io360™) panel de nanostring prédisent la réponse au NIVOLUMAB du cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique (CPNPCm)	78
Kinome Wide Sirna Screen Identifies New Potential Therapeutic Targets in Prostate Cancer.....	79
Polysarcosine-based Highly-Loaded Antibody-Drug Conjugates (ADC) Drug-Linker Platform	80
Nouvelles EpiDrugs ciblant les bromodomaines BET	81
Recherche clinique	82

Bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant PD-L1 et TGF- β , chez des patients (pts) avec carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) avancé : résultats d'une cohorte de phase 1.....	83
Tépotinib chez les patients (pts) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC)	84
Impact Of mTOR Inhibitor Everolimus on Peripheral NK Cells in Women with Metastatic Breast Cancer.....	85
Decrease of Brown Adipose Tissue Activity Lead to Weight Gain During Chemotherapy in Early Breast Cancer Patient.....	86
Metabolic Characterization of Leukemic Cells: Adaptation to Nutrient Deprivation and Clinical Value.....	87
De novo Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Display at Diagnosis Functional Deregulation of Redox Balance Correlated with Molecular Subtypes and Overall Survival.....	88
DNA Repair Enzyme Signature to Predict Sensitivity to Chemo and Radiotherapy Treatments in Head and Neck Cancers.....	89
Evaluation des bénéfices de la réflexologie plantaire auprès de patients sous chimiothérapie	90
Résultats mis à jour de bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant le TGF- β et le PD-L1, en deuxième ligne (2L) du Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC) .	91
Tolérance et activité de bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant PDL1 et TGF- β , chez les patients atteints de cancers associés à HPV (Human Papillomavirus)	92
Sciences Humaines et Sociales, Prévention	93
Alimentation et cancer du colon	94
Facteurs de risque et de protection : investiguer les conceptions d'enfants de 6 à 11 ans sur les cancers.....	95
Bénéfices de la co-construction d'une charte de partenariat pour structurer la collaboration entre chercheurs et acteurs du maintien en emploi après un cancer du sein: l'expérience du projet FASTRACS.....	96
Les freins rencontrés par les médecins généralistes dans le dépistage du cancer du col de l'utérus	97
Attitudes et pratiques des femmes médecins généralistes des centres de santé vis-à-vis du dépistage du cancer du sein.....	98
P2P2 : Agir par les pairs pour la prévention du tabagisme	99
L'implication des patient.e.s dans les recherches sur la qualité de vie : étude exploratoire via des ateliers participatifs de recherche communautaire.....	100
Etude de l'impact de deux stratégies (I2S) de prévention à la santé auprès des élèves de seconde en lycée général dans la région Auvergne-Rhône Alpes	101
Soutenir l'autonomisation du patient en cancérologie : deux outils à implémenter en pratique courante infirmière	102
RESEARCH2BUSINESS ONCOLOGY MEETING : Pitches de projets ouverts à la collaboration	103

Prise en charge et suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie	104
Hydrophilic Antibody-Drug Conjugates (ADC) Linker Platform.....	105
Création d'une plateforme technologique à des fins d'immunothérapie CAR-T universelle	106
Contribution à la prévention du cancer par évaluation de l'activité physique en consultation.....	107



Bioinformatique, modélisation



Poster # 1

SRC Optogenetics Meets Network Biology: Understanding the Network Dynamics of Phospho-Signaling Accounting for Distinct Acto-Adhesive Phenotypes

Cyril P BOYAULT^{*1}, Adèle KERJOUAN¹, Paul RIVIER¹, Christiane ODDOU¹, Edwige HIRIART-BRYANT¹, Alexei GRICHINE¹, Alexandra KRAUT², Mylene PEZET¹, Martial BALLAND³, Eva FAUROBERT¹, Yohann COUTE², Bertrand FOURCADE³, Corinne ALBIGES RIZO¹, Olivier DESTAING^{*1}

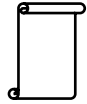
1. Institute for Advanced Biosciences, Centre de Recherche Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes, La tronche, France
2. Laboratoire EDYP, CEA, BIG-BGE, Grenoble, France
3. Laboratoire interdisciplinaire de physique (Liphy), CNRS, Université Grenoble Alpes , Grenoble, France

Contact: cyril.boyault@univ-grenoble-alpes.fr

Keywords: *network biology, signalling, SRC, acto-adhesion*

Signaling proteins sample numerous stimuli to coordinate different cellular responses. Determining the mechanism of their pleiotropic activities is challenging since it relies on their spatio-temporal dynamics. We used optogenetics to control the dynamics of the proto-oncogene SRC, a model of pleiotropic node. Modulating the flux of SRC activity induces distinct “signaling decisions” leading to different acto-adhesive outcomes. To apprehend these different events, we developed a differential time-resolved proteomic pipeline, coupled to a network biology approach. Finally, we implemented this methodology by enriching our data with directionality either from literature, or inference. Altogether, this allowed us to tailor a model of phospho-signaling accounting for the emergence of distinct acto-adhesion phenotypes controlled by SRC, as well as to pinpoint at cardinal regulators of SRC signalling.

* Authors contributed equally



Poster # 2

Post NGS Variant Calling Correction of Errors Using Supervised Machine Learning Algorithms

Tiffany M. DELHOMME, James D. McKAY, Matthieu FOLL

Section of Genetics, International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO)

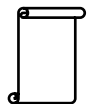
Contact: delhommet@students.iarc.fr

Keywords: bioinformatics, NGS, variant calling, variant filtering, machine learning

Next Generation Sequencing (NGS) is the most popular sequencing technique due to the improvement of cost and rapidity compared to the traditional Sanger sequencing. Nevertheless, false detection of DNA variations is increased introducing the need of a highly precise variant detection. While the majority of scientific efforts has been primarily oriented toward the refinement of alignment and variant calling algorithms, enthusiasm is currently emerging for variant filtering as a potential key factor to boost mutation detection precision.

Recently, machine learning (ML) models have been proposed to replace the subjective part of hard-filtering methodologies, such as the Google team DeepVariant caller or the GATK convolutional neural network approach which replace the Variant Quality Score Recalibration step.

Here we present a supervised ML methodology to smartly remove variant artefacts. Our method is based on a random forest algorithm that benefits from prior knowledge of false and true variants to accurately predict the status of candidate mutations. We applied this methodology to our recently developed needlestack algorithm in order to efficiently filter germline mutations from IonTorrent Proton sequencing data. More than 10,000 mutations (both single nucleotide variations and indels) were available to train our model, which was then applied on around 800,000 candidate variants to compute for each variant the probability to be a false mutation. Using a k-fold cross validation we show that such smart variant filtering harbours a better performance than the traditional hard-filtering. While most of existing ML filtering methods are embedded in the variant calling step and therefore rely on the calling algorithm, we propose to extend our method to other variant callers and other type of data by providing user guidelines and proposing publicly available training data sets.



Poster # 3

Signalisation croisée entre la machinerie d'acto-adhésion et l'horloge circadienne, un nouveau point de vue pour appréhender la carcinogénèse mammaire.

Natacha DENIS, Corinne ALBIGES-RIZO, Matteo GIAJ-LEVRA, Cyril BOYAULT

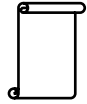
Institute for Advanced Biosciences, Centre de Recherche, Université Grenoble Alpes, Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, 38700 La Tronche

Contact : ndenis@chu-grenoble.fr

Mots clés : biologie des réseaux, rythme circadien, tumorigénèse mammaire, acto-adhésion

L'horloge circadienne est une machine moléculaire de contrôle temporel de nombreux processus cellulaires. Des altérations de son fonctionnement ont été corrélées avec l'apparition et le développement de nombreuses pathologies. Plus spécifiquement, des liens fonctionnels entre des perturbations des rythmes biologiques et la cancérogenèse mammaire ont été documentés par l'OMS, bien que les causes moléculaires demeurent imprécises à ce jour.

Nous souhaitons définir comment des dérégulations de l'horloge circadienne pourraient altérer la machinerie acto-adhésive, un élément clef de la tumorigénèse mammaire, par une approche exhaustive de biologie des réseaux de signalisation. A partir de la littérature, nous souhaitons définir tout d'abord un sous-ensemble d'acteurs physiquement reliés et connectés avec les sous-types moléculaires de cette pathologie qui sont pertinents pour notre étude. Dans une seconde étape, nous définirons des biomarqueurs diagnostiques potentiels, identifiés dans ce réseau par une combinaison d'analyse réseau (bioinformatique) et de superposition de meta-données (transcriptomiques, génomiques, survie). Ces biomarqueurs devront rendre compte de la dynamique de progression tumorale. Enfin, nous identifierons des cibles thérapeutiques candidates pour réguler le fonctionnement du réseau altéré selon des modèles *in silico*, basés sur les drogues utilisées ou non en clinique.



Poster # 4

Topological Study of Adhesion Network Reveals New Regulators of Cadherin-Integrin Cross-Talk

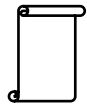
Eva FAUROBERT, Daphné VANNIER, Olivier DESTAING, Corinne ALBIGES-RIZO, Cyril BOYAULT

Institut pour l'Avancée des Biosciences IAB / INSERM U1209 / CNRS UMR 5309 / UGA

Contact: eva.fauRobert@univ-grenoble-alpes.fr

Keywords: network biology, signalling, acto-adhesion, EMT

Cadherins and integrins control numerous cellular processes such as cell migration, invasion, division and death. Notwithstanding that misregulation of their crosstalks is associated with tumor invasion and metastasis, the molecular basis for this interplay remains largely obscure. We ought to decipher the circuitry underlying this cross-signalization by a bipartite approach of network biology modeling and in vitro validation of the model. We identified new connectors so far mainly unrelated to this interplay, and determined a model accounting for the molecular basis of the redundancy and the specificity of Integrin-Cadherin signalling. Our data pinpoint that controllers of the flow of information coming from cell-cell and cell-substrate adhesion, are channeled, at least in part, by oncogenes. In addition, our data strongly suggest that the Cadherin-Integrin interplay massively controls the cellular transcription. In vitro silencing of connectors results in alteration of the expression of genes involved in acto-adhesion regulation as well as in cell-cell or cell-substrate defects. Overall, this work provides a resource for future studies in adhesion and migration, such as in the identification of biomarkers of Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) and more broadly provides a workflow of analytical tools that could be employed to decipher other cross-signaling.



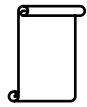
Combining GWAS Resources and the TCGA Database to Explore the Association Between Germline Variations and Somatic Mutation Burden.

Aurélie GABRIEL¹, Robert CARRERAS TORRES³, Valérie GABORIEAU², Matthieu FOLL¹, James McKAY¹

1. IARC, Genetic Cancer Susceptibility Group
 2. IARC, Genetic Epidemiology Group
 3. IDIBELL Bellvitge Biomedical Research Institute
- Contact: GabrielA@students.iarc.fr

Keywords: genetic risk score, mendelian randomization, TCGA, GWAS, risk prediction

The size of GWAS has increased with the raise of large consortia, allowing the identification of several new susceptibility loci and increasing our knowledge on cancer susceptibility. In parallel, initiatives like the TCGA (The Cancer Genome Atlas) have generated multi-omics data, improving the molecular characterization of multiple tumor types. Together these datasets give us the opportunity to explore associations between germline variations and somatic events. Here, we have investigated the association between smoking related germline variations and the somatic mutation burden in lung tumors (TCGA lung tumors, around 1000 cases). We used the results of the GSCAN consortium study (Liu et al. 2019), which combined up to 1.2 million individuals and identified SNPs associated with different smoking variables: cigarettes per day (CPD), smoking cessation (SmkCes), smoking initiation and age of initiation. We first built genetic risk scores (GRS) based on the aforementioned SNPs and tested their association with the total number of mutations in the tumors as well as with the number of mutations attributable to Signature 4 (related to smoking). We also performed a two sample mendelian randomization (MR) to test for causality between the four smoking variables and the somatic mutation burden estimated from the lung tumors. We found significant associations for CPD and SmkCes with a stronger association between the SmkCes-GRS and the Signature 4 mutations (p -value=4.10⁻⁵). However, for CPD, the signal was driven by one SNP located in the 15q25 CHRNA5 region suggesting that the GRS in this case did not improve the predictive power. Also, the MR analysis revealed pleiotropic effects for both CPD and SmkCes attesting the complexity of the smoking trait. These results highlight the potential of GRS to increase predictive power in the context of risk prediction but also point out the difficulties encountered when interpreting the biological mechanisms behind GRS associations.



Evaluation of Bioinformatics Methods for Overall Survival Prediction in Kidney Cancer Leads to a Reliable and Personalized Prediction for 20% of the Patients

REMY JARDILLIER¹, Florent CHATELAIN², Laurent GUYON¹

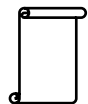
1. University Grenoble Alpes, CEA, INSERM, Biology of Cancer Infection UMR_S 1036, 38000 Grenoble, France and
2. University Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, GIPSA-lab, Institute of Engineering University Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France.

Contact: remy.jardillier@cea.fr

Keywords: survival analysis, cox model, gene selection, prediction, kidney cancer

Motivation: The collection of various ‘-omics’ data associated with clinical datasets open up new perspectives in terms of personalized medicine. Predicting patient survival from molecular data is a major breakthrough to understand cancer biology and adapt clinical treatments. It faces a very actual issue called ‘the curse of dimensionality’, as the number n of patients used in the model is often way smaller than the number p of parameters (number of genes considered). To this aim, Cox model allows to link overall survival to molecular ‘-omics’ data, and Lasso, Elastic Net and Adaptive Elastic Net are popular penalization methods to select prognostic biomarkers. Here, we evaluate these methods in terms of stability, selection and prediction. Both microRNA ($p \sim n$) and mRNA ($p \gg n$) datasets associated with clinical data for kidney renal clear-cell carcinoma from TCGA are used.

Results: First, we propose a method to simulate survival data for different censorship that keep the complex correlation structure of molecular data. Second, although Elastic Net is more stable than Lasso and Adaptive Elastic Net, only 20% of common genes on average are selected in two independent datasets for the first method when $p \sim n$, and almost no common genes are selected when $p \gg n$. Third, simulations show that the false discovery rate (FDR) depends slightly on censoring rate while true positive rate (TPR) drops for a censorship larger than 60%. Overall selection performances are disappointing as Elastic Net reaches a maximum TPR of 0.48 and a minimum FDR of 0.58 with no censorship. Finally, all three methods perform similarly for prediction. Although personalized overall survival prediction is possible for 20% of the patients with high prognostic indices (PI), a correlation larger than 0.9 is observed between stratified PI and survival rate. These results are cancer dependent, and we propose an analysis pipeline to be applied on other datasets.



Integrative and Comparative Genomic Analyses Identify Clinically Relevant Groups of Pulmonary Carcinoids and Unveil the Existence of Supra-Carcinoids

ALCALA N^{1,*}, LEBLAY N^{1,*}, GABRIEL AAG^{1,*}, MANGIANTE L¹, HERVAS D², GIFFON T¹, SERTIER AS³, FERRARI A³, DERKS J⁴, GHANTOUS A⁵, DELHOMME TM¹, CHABRIER A¹, CUENIN C⁵, ABEDI-ARDEKANI B¹, BOLAND A⁶, OLASO R⁶, MEYER V⁶, ALTMULLER J⁷, LE CALVEZ-KELM F¹, DURAND G¹, VOEGELE C¹, BOYAULT S⁸, MOONEN L⁴, LEMAITRE N⁹, LORIMIER P⁹, TOFFART AC⁹, SOLTERMANN A¹⁰, CLEMENT JH¹¹, SAENGER J¹², FIELD JK¹³, BREVET M¹⁴, BLANC-FOURNIER C¹⁵, GALATEAU-SALLE F¹⁶, LE STANG N¹⁶, RUSSELL PA¹⁷, WRIGHT G¹⁷, SOZZI G¹⁸, PASTORINO U¹⁸, LACOMME S¹⁹, VIGNAUD JM¹⁹, HOFMAN V²⁰, HOFMAN P²⁰, BRUSTUGUN OT²¹, LUND-IVERSEN M²², THOMAS DE MONTPREVILLE V²³, MUSCARELLA LA²⁴, GRAZIANO P²⁴, POPPER H²⁵, STOJSIC J²⁶, DELEUZE JF⁶, HERCEG Z⁵, VIARI A³, NUERNBERG P^{7,27}, PELOSI G²⁸, DINGEMANS AMC⁴, MILIONE M¹⁸, ROZ L¹⁸, BRCIC L²⁵, VOLANTE M²⁹, PAPOTTI MG²⁹, CAUX C³⁰, SANDOVAL J², HERNANDEZ-VARGAS H³¹, BRAMBILLA E⁹, SPEEL EJM⁴, GIRARD N^{32,33}, LANTUEJOUL S^{3,8,16}, MCKAY JD¹, FOLL M^{1,#}, FERNANDEZ-CUESTA L^{1,#}

1. Section of Genetics, International Agency for Research on Cancer (WHO), Lyon, France
2. Health Research Institute La Fe, Valencia, Spain
3. Synergie Lyon Cancer, Centre Léon Bérard, Lyon, France
4. Maastricht University Medical Centre (MUMC), GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht, The Netherlands
5. Section of Epigenetics, International Agency for Research on Cancer (WHO), Lyon, France
6. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, CEA, Université Paris-Saclay, Evry, France
7. Cologne Centre for Genomics (CCG) and Centre for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, Cologne, Germany
8. Translational Research and Innovation Platform, Cancer Research Centre of Lyon (CRCL), Lyon, France
9. Grenoble Alpes University Hospital, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
10. Institute of Pathology and Molecular Pathology, University of Zurich, Zurich, Switzerland
11. Jena University Hospital, Jena, Germany
12. Bad Berka Institute of Pathology, Bad Berka, Germany
13. Roy Castle Lung Cancer Research Programme, Department of Molecular and Clinical Cancer Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom
14. Pathology Institute, Hospices Civils de Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, France
15. Caen University Hospital, CHU Caen, Caen, France
16. Department of Pathology, Centre Léon Bérard (CLB), Lyon, France
17. St Vincent's Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia
18. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy
19. Nancy Regional University Hospital, CHRU, CRB, INSERM U1256, Nancy, France
20. Laboratory of Clinical and Experimental Pathology, FHU OncoAge, Nice Hospital, Biobank BB-0033-00025, IRCAN Inserm U1081 CNRS 7284, University Côte d'Azur, Nice, France
21. Drammen Hospital, Vestre Viken Health Trust, Drammen, Norway
22. Oslo University Hospital, Oslo, Norway
23. Marie Lannelongue Hospital, Le Plessis Robinson, France
24. Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy
25. Diagnostic and Research Institute of Pathology, Medical University of Graz, Graz, Austria
26. Department of Thoracopulmonary Pathology, Service of Pathology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia
27. Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany
28. Department of Oncology and Hemato-Oncology, University of Milan, and Inter-Hospital Pathology Division, IRCCS Multimedica, Milan, Italy
29. Department of Oncology, University of Turin, Turin, Italy

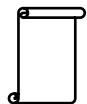
30. Department of Immunity, Virus, and Inflammation, Cancer Research Centre of Lyon (CRCL), Lyon, France
31. Cancer Research Centre of Lyon (CRCL), Inserm U 1052, CNRS UMR 5286, Centre Léon Bérard, Université de Lyon, Lyon, France
32. University Lyon 1, Lyon, France ; INSERM U932, Paris, France ; Institut Curie, Paris, France
33. European Reference Network (ENR-EURACAN)

Contact: alcalan@fellows.iarc.fr

Keywords: lung cancer, pulmonary carcinoids, genomics

We have generated the first multi-omic dataset for atypical pulmonary carcinoids and through machine learning and multi-omics factor analysis of newly generated and previously published data, we have compared and contrasted the genomic profiles of 116 pulmonary carcinoids (including 35 atypical), 75 large-cell neuroendocrine carcinomas (LCNEC), and 66 small-cell lung cancers. These integrative analyses on 257 lung neuroendocrine neoplasms stratified atypical carcinoids into two prognostic groups with a 10-year overall survival of 88% and 20%, respectively. We identified therapeutically relevant molecular groups of pulmonary carcinoids, suggesting DLL3 and the immune system as candidate therapeutic targets, we confirmed the value of OTP expression levels for the prognosis and diagnosis of these diseases, and we unveiled the group of supra-carcinoids. This group comprise samples with carcinoid-like morphology yet with molecular and clinical features of the deadly LCNEC, suggesting that these tumours might represent the lung analogous to the well-differentiated grade-3 gastroenteropancreatic tumours.

Environnement, nutrition et épidémiologie



Poster # 8

Chronic Long-Term Exposure to Cadmium Air Pollution and Breast Cancer Risk in the French E3N Cohort

Amina AMADOU, Delphine PRAUD, Thomas COUDON, Aurélie M N DANJOU, Elodie FAURE, Karen LEFFONDRE, Muriel Le ROMANCER, Gianluca SEVERI, Pietro SALIZZONI, Francesca ROMANA MANCINI, Béatrice FERVERS

Department of Cancer and Environment, Centre Léon Bérard, Lyon, France
Contact: amina.amadou@lyon.unicancer.fr

Keywords: airborne cadmium, geographic information system, hormone receptor status, breast cancer risk

Cadmium, due to its estrogen like activity, has been suspected to increase the risk of breast cancer (BC), however overall studies have reported inconsistent findings. Experimental studies reported a role of cadmium in advanced BC risk, but epidemiological evidence is lacking. We conducted a case-control study (4,059 cases and 4,059 matched controls) nested within the E3N French cohort study to estimate the risk of BC associated with long-term exposure to airborne cadmium pollution, and its effect according to molecular subtype of BC (estrogen receptor negative/positive (ER-/ER+) and progesterone receptor negative/ positive (PR-/PR+)). Atmospheric exposure to cadmium was assessed using a Geographic Information System (GIS) based metric, which included subject's residence-to-cadmium source distance, wind direction, exposure duration and stack height. Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated using conditional logistic regression. Overall, there was no significant association between cumulative dose of airborne cadmium exposure and the risk of overall, premenopausal and postmenopausal BC. However, by ER and PR status, inverse associations were observed for ER- (ORQ5 vs Q1 = 0.63; 95% CI: 0.41-0.95, P trend = 0.043) and for ER-PR- BC (ORQ5 vs Q1 = 0.62; 95% CI: 0.40-0.95, P trend = 0.088). Further analyses by stage, showed that cadmium were associated with higher risk of stages III-IV BC, ORQ2 vs Q1 = 1.77; 95% CI: 1.05-2.98 and ORQ3 vs Q1 = 1.89; 95% CI: 1.08-3.33, P trend = 0.451, but no significant associations were found for stage I and II BC.

Our study provides no evidence of an association between exposure to cadmium and risk of BC overall, but suggests that cadmium might be related to a decreased risk of ER- and ER-PR- BC. Cadmium may also have a role in advanced BC risk. These observations and other possible effects linked to hormone receptor status and stage warrant further investigations.

Physical Activity and Metastatic Breast Cancer: The ABLE Feasibility Study

Lidia DELRIEU^{1,2*}, Béatrice FERVERS², Olivia PEROL², Magali MORELLE³, Christine FRIEDENREICH⁴, Olivier TREDAN⁵, Marina TOUILLAUD², Vincent PIALOUX¹

1. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, EA 7424, Villeurbanne, France
2. Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France
3. Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France
4. Department of Cancer Epidemiology and Prevention Research, Cancer Control Alberta, Alberta Health Services, Canada,
5. Département d'Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France

Contact: lidia.delrieu@lyon.unicancer.fr

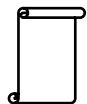
Keywords: *physical activity, metastatic breast cancer, activity tracker, feasibility*

Background: About 5% of breast cancers are metastatic (MBC) at diagnosis and 20-30% of localized breast cancer become secondarily metastatic. Patients suffer from many detrimental symptoms related to metastasis and treatments. Only four intervention studies worldwide have focused on physical activity (PA) interventions in MBC patients. The ABLE study is designed to assess the feasibility of a 6-month PA intervention with activity trackers in MBC patients and the effects of PA on physical, biological, psychological and clinical parameters.

Methods: A cohort of 49 newly diagnosed MBC patients have been recruited in an unsupervised and personalized 6-month PA program. At baseline and 6 months, we assessed anthropometrics, functional tests, biological parameters (inflammation, oxidative stress), questionnaires-based PA, quality of life & fatigue, and, tumor progression.

Results: The recruitment rate was at 94%. At baseline, participants' age was 54.7 years (SD 10.4), BMI was 25.9kg/m² (5.7). Significant increase in distance during 6MWT (10.0%), extension force of the quadriceps (20.3%) and significant decrease of weight (2.0%), BMI (2.3%) and hip circumference (2.4%) were observed after the completion of the program. Mean walking steps during 6 months were 4799 per day. Quality of life remained stable and a non-statistically significant decrease (-16%) in fatigue was observed.

Conclusion: The high recruitment rate shows the willingness of MBC patients to participate in this type of program. Preliminary data confirmed the need and desire of a PA intervention in the MBC population. This unsupervised PA program may encourage patients to maintain a long term physically active lifestyle.



Aspirin and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Breast Cancer Risk in a Prospective Cohort Study

Manon CAIRAT¹, Marie AL RHAMOUN², Marc GUNTER¹, Gianluca SEVERI², Laure DOSSUS¹, Agnès FOURNIER^{1,2}

1. Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
2. Centre for Research in Epidemiology and Population Health (CESP) Health Across Generations, Inserm U1018, Gustave Roussy, Villejuif, France

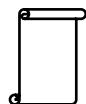
Contact: manon.cairat@hotmail.fr

Keywords: Breast cancer, nonsteroidal anti-inflammatory agents, chemoprevention, cohort studies

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been consistently associated with a decreased risk of gastrointestinal cancers but results for breast cancer are inconsistent. We investigated the association between NSAID use and breast cancer incidence in the French E3N prospective cohort. E3N includes 98,995 French women born between 1925 and 1950 and insured by a health insurance plan that covers mostly teachers. Self-reported information on lifestyle, anthropometric, reproductive factors, and medical history have been collected biannually by questionnaires and matched with data from a drug reimbursement database pertaining to years 2004-2014. Women with self-reported NSAID use in the questionnaires (2000 or 2002) or at least two reimbursements in a 3-month period since 2004 have been defined as exposed to NSAIDs. Considering exposure as time-varying, multivariable Cox regression models were used to estimate hazard ratios (HRs) for the association of NSAID use with breast cancer risk, overall and by breast cancer subtypes. We also assessed effect modification by breast cancer risk factors and comorbidities that might be associated with NSAID use.

In the current analysis, 62,362 postmenopausal women were followed between 2004 and 2014 (9 years on average, starting at a mean age of 63 years; 2,884 breast cancers). In multivariable models, there was no statistically significant association between any NSAIDs and breast cancer risk [HR= 1.02 (0.95 - 1.11)]. The results were the same by subtypes of NSAIDs [HRaspirin= 1.00 (0.82-1.23), HRcox-2 inhibitors= 0.99 (0.84-1.16), HRother-NSAIDs= 1.01 (0.91-1.11)]. The NSAID-breast cancer associations did not differ by breast cancer subtypes, risk factors and comorbidities, nor by duration, dose, intensity of use, or time since first or last use.

To conclude, NSAIDs was not associated with breast cancer risk in this large, prospective cohort of postmenopausal women with 10 years of exposure information.



Inflammatory Biomarkers and Breast Cancer Risk: Results from the EPIC Study

Manon CAIRAT¹, Sabina RINALDI¹, Anne-Sophie NAVIONIS¹, Isabelle ROMIEU², Carine BIESSY¹, Elisabete WEIDERPASS¹, Marc GUNTER¹, Laure DOSSUS¹

1. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
2. National Institute of Public Health, Centre for Population Health Research, Cuernavaca, Morelos, Mexico City

Contact: cairatm@students.iarc.fr

Keywords: breast cancer, immunity, inflammation, biomarkers

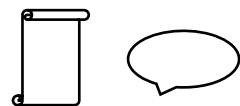
In the last decades, evidence from epidemiological studies suggested that inflammation could favor cancer development. Experimental models have linked cytokines known to be key players in inflammation and immune functions to breast cancer development. However there are still limited human data on cytokines other than C-reactive protein (CRP). There is also still ambiguity in whether the association differs by obesity, menopausal status, menopausal hormone therapy use, or tumor subtypes.

The objective of this study was to examine if elevated prediagnostic circulating concentrations of 11 cytokines and adipokines (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17D, IL-1RA, CRP, leptin and adiponectin) were associated with breast cancer risk, overall and by subtypes.

The study was nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. We have selected 1,579 incident breast cancer cases and 1,579 matched controls and we have measured pre-diagnostic levels of cytokines and adipokines using commercially available, highly sensitive immunoassays. Conditional logistic regression models were used to estimate relative risks of breast cancer by level of each of the biomarkers, with and without BMI adjustment.

Overall no association was observed between inflammation markers and breast cancer risk. When analyses were stratified by menopausal status, a statistically significant association was observed between levels of CRP (HR1SD=1.10 95% CI 1.00-1.20), TNF- α (HR1SD =1.13 95% CI 1.01-1.27) and leptin (HR1SD = 1.13 95% CI 1.03-1.23) and postmenopausal breast cancer risk (1,089 cases). Adjustment for BMI attenuated the associations. No significant associations have been observed among premenopausal women (490 cases).

Statistical analyses are still ongoing and full results will be presented at the meeting. Our results may inform preventive strategies that target inflammatory mechanisms among obese women or women at high risk of breast cancer.



Poster # 12

Protocole d'une étude de faisabilité d'un programme individualisé en activité physique chez des patients âgés atteints d'hémopathies malignes: le projet OCAP

Baptiste FOURNIER¹, Emmanuelle NICOLAS-VIRELIZIER², Chiara RUSSO², Olivia PEROL¹, Guillaume MILLET^{3,4}, Lila GILIS², Catherine TERRET², Mauricette MICHALLET², Béatrice FERVERS^{1,5}

1. Département Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon, France
2. Département de cancérologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, France
3. Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité EA 7424, Université Jean Monnet-Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
4. Laboratoire de la performance humaine, Université de Calgary, Calgary, Canada
5. Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon UMR INSERM 1052-CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Lyon, France

Contact: baptiste.fournier@lyon.unicancer.fr

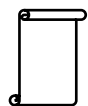
Mots clés : *personnes âgées, leucémie aiguë myéloïde, lymphome non hodgkinien, activité physique, bracelet connecté, capacités fonctionnelles, qualité de vie, fatigue*

Contexte : Plus de la moitié des hémopathies malignes surviennent après 60 ans et 84% des décès concernent des personnes de plus de 65 ans. Les personnes âgées atteintes de leucémies myéloïdes aiguës (LAM) ont une prise en charge essentiellement hospitalière et celles atteintes de lymphomes non hodgkinien (LNH) essentiellement ambulatoire qui, dans les deux cas, affectent négativement leurs capacités physiques et leur qualité de vie. L'activité physique (AP) est l'une des approches prometteuses pour promouvoir leur santé mais, à notre connaissance, il n'existe aucune étude ayant évalué la faisabilité d'un programme d'AP dans ces populations.

Méthodes : Une enquête préliminaire, réalisée chez 137 patients âgés du Centre Léon-Bérard a montré la volonté de pratiquer une AP, pour la majorité, une fois par semaine, de 30 à 45 minutes par séance, à une intensité moyenne, supervisée par un professionnel, pour améliorer l'endurance, la force, l'équilibre et la flexibilité. Ces résultats ont permis la mise en place d'OCAP, une étude prospective, interventionnelle, auprès de 40 adultes de plus de 65 ans atteints de LAM ou de LNH qui participeront à un programme d'AP individualisé de 6 mois. L'objectif est d'amener progressivement les patients vers une autonomie de pratique avec des séances individuelles supervisées à domicile/hôpital puis non supervisées avec un suivi téléphonique. Les patients auront un bracelet connecté durant les 6 mois pour encourager et évaluer l'AP. Des tests et des questionnaires sont prévus à l'inclusion, à 3 et 6 mois pour évaluer la faisabilité et explorer les effets du programme sur des critères cliniques, fonctionnels et psychologiques.

Résultats : Le recrutement débutera au printemps 2019.

Conclusion : Les retombées sont de démontrer que l'AP peut être mise en place dans le parcours de soins des personnes âgées atteintes de LAM et de LNH et de générer des résultats préliminaires sur les bénéfices attendus sur la santé dans ces populations.



Perinatal Pesticide Exposures and Risk of Testicular Germ Cell Tumors During Adulthood: a French Case-Control Study

Aurélie DANJOU¹, O PEROL², R RATAJCZAK^{2,3}, E FAURE¹, E BELLADAME¹, B DANANCHE¹, J SPINOSI⁴, L BOUAOUN¹, R BERANGER⁵, L BUJAN⁶, L TOUGNE³, B CHARBOTEL⁷, J SCHÜZ¹, B FERVERS^{2,8}

1. Section of Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer;
2. Département Cancer et environnement, Centre Léon Bérard ;
3. Laboratoire d'Informatique en Image et Systèmes d'information, Université Lyon 2 ;
4. Santé publique France, Direction Santé Travail, équipe associée à l'Umrestte (UMR T 9405 Université Lyon 1, IFSTTAR) ;
5. Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, Université de Rennes 1 ;
6. Fédération Française des CECOS, EA 3694, Université de Toulouse 3, CHU de Toulouse ;
7. Service de Médecine et Santé au Travail du Personnel, UMRESTTE, UMR T 9405 Université Lyon 1, IFSTTAR ;
8. Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR Inserm 1052 CNRS 5286.

Contact: DanjouA@fellows.iarc.fr

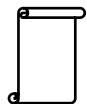
Keywords: testicular germ cell tumor, pesticides, geographic information system, occupational exposure, domestic exposure

Background: Testicular germ cell tumor (TGCT) is the most frequent cancer in men aged 15-45 years old in developed countries and its incidence has doubled in France over the last thirty years. Early-life exposure to pesticides is suspected to increase TGCT risk.

Objective: Our research aims at estimating TGCT risk in adulthood associated with perinatal environmental, occupational and domestic pesticide exposures assessed during the perinatal period. **Method:** We designed a case-control study including 473 TGCT cases, aged 18-45 years old, recruited in 20 French university hospital centres, and matched to 683 controls on centre and year of birth. Information on residential history, job history and domestic use of pesticides, as well as medical and lifestyle factors, was recorded through a telephone interview. Mothers of participants (50%) also provided information for pregnancy and birth periods. Assessment of environmental exposure was based on a geographic information system (GIS) and the proportion of land occupation (lands, arable lands, vineyards, orchards) in 500 and 1000 m buffers was determined using automatic processing of historical aerial images. Jobs were coded according to ISCO-68, NAF-2000 and PCS-2003. Domestic use of pesticides (insecticides, herbicides and fungicides) was determined for gardening activities, treatment of indoor plants, animal pets, wood and mold, and pest control. Odds ratios for TGCT and 95% confidence intervals were estimated using conditional logistic regression, adjusting for TGCT risk factors and confounders.

Results will be presented at the Forum du CLARA.

Perspectives: The GIS-based exposure will further consider wind frequency, provided by Météo France ®. Crop-exposure matrices developed by Santé Publique France will be used, in combination with items from questionnaires, to determine occupational exposure to chemicals used in specific crops. Domestic use of pesticides will be weighted by frequency and direct or indirect use.



Poster # 14

Associations Between Fatty Acid Intakes and Plasma Phospholipid Fatty Acid Concentrations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

Inge HUYBRECHTS, Elom K. AGLAGO, Sahar YAMMINE, Michèle MATTA, Carine BIESSY, Corinne CASAGRANDE, Marc J. GUNTER, Véronique CHAJES, on behalf of the EPIC Network

Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Contact: huybrechtsi@iarc.fr

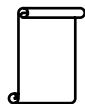
Keywords: diet, fatty acids, plasma levels, associations, prevention

Background: Fatty acids (FA) are highly active molecules involved in different metabolic pathways. Several FA have direct tumorigenic effects in animal and cell-line models and recent epidemiological studies also suggest associations with cancer risk. Some of these health effects are associated with the phospholipid (PL) FA composition of cell membranes what may be related to dietary FA intake. This study aims to assess the correlation between FA intake and the plasma PL FA status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort.

Methods: Dietary intake of individual FA was estimated using centre-specific validated dietary questionnaires. Circulating levels of 60 individual PL FA were measured in non-fasting venous plasma phospholipid samples in nested case-controls studies within the EPIC cohort (n=9,996). Spearman rank correlations were calculated to determine associations between FA intakes and plasma PL levels.

Results: Results indicated low to moderately high associations between FA intake and plasma levels. Low correlations were found between intakes of total saturated FA or total monounsaturated FA and plasma levels. Moderate positive correlations were particularly found for total poly-unsaturated FA ($r=0.34$) with the highest ($r=0.41$) for n-3 PUFA docosahexaenoic acid (DHA). Moderately high correlations were found for the exogenous trans-FA ($r=0.53$ for total trans-FA), with the highest ($r=0.48$) for industrial trans-FA (elaidic acid). Sensitivity analysis showed some attenuation of most correlations among cancer cases compared to controls.

Conclusion: Our findings suggest that dietary FA intake influences the plasma PL FA status to a certain extent for several FA isomers, particularly those that are not or less efficiently endogenously produced. As diet is a modifiable risk factor, these findings are important for future public health strategies focusing on cancer prevention.



Experimental and Pan-Cancer Genome Analyses Reveal Widespread Contribution of Acrylamide Exposure to Carcinogenesis in Humans

Michael KORENJAK¹, M ZHIVAGUI¹, AWT NG², M ARDIN¹, MI CHURCHWELL³, M PANDEY¹, C RENARD¹, S VILLAR¹, V CAHAIS⁴, A ROBITAILLE⁵, L BOUAOUN⁶, A HEGUY⁷, K GUYTON⁸, MR STAMPFER⁹, J MCKAY¹⁰, M HOLLSTEIN¹¹, M OLIVIER¹, SG ROZEN², F BELAND³, J ZAVADIL¹

1. Molecular Mechanisms and Biomarkers Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 2. Program in Cancer and Stem Cell Biology, Duke-NUS Medical School, Singapore
 3. Division of Biochemical Toxicology, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, USA
 4. Epigenetics Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 5. Infections and Cancer Biology Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 6. Environment and Radiation Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 7. Department of Pathology and Genome Technology Center, New York University, Langone Medical Center, New York, NY, USA
 8. IARC Monographs Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 9. Biological Systems and Engineering Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA, USA
 10. Genetic Cancer Susceptibility Group, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
 11. Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, LIGHT Laboratories, Leeds, United Kingdom
- Contact: korenjakm@iarc.fr

Keywords: acrylamide, glycidamide, DNA adducts, massively parallel sequencing, mutational signatures

Background: Humans are frequently exposed to acrylamide, a probable human carcinogen (IARC Group 2A) found in commonplace sources such as most heated starchy foods or tobacco smoke. Prior evidence has shown that acrylamide causes cancer in rodents, yet epidemiological studies conducted to date are limited and thus far yielded inconclusive data on association of human cancers with acrylamide exposure.

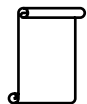
Methods: Here, we used a previously established cell-based carcinogen exposure-clonal immortalization strategy in combination with whole exome sequencing, to experimentally identify a novel and unique mutational signature imprinted by acrylamide through the effects of its reactive metabolite glycidamide.

Results: The mutational signature is characterized by an enrichment in T:A>A:T and C:G>A:T transversions and T:A>C:G transitions, marked by significant transcription strand bias. Characterization of pre-mutagenic DNA lesions induced by acrylamide/glycidamide exposure reveals high levels of glycidamide DNA adduct species (N7-GA-Gua, N3-GA-Ade) that explain the predominant mutation types identified. We further show that the glycidamide mutational signature is found in a full one-third of approximately 1,600 tumor genomes corresponding to 19 human tumor types from 14 organs. The highest enrichment of the glycidamide signature was observed in cancers of the lung (88% of the interrogated tumors), liver (73%), kidney (>70%), bile duct (57%), cervix (50%), and to a lesser extent in additional cancer types.

Conclusion: Overall, our study reveals an unexpectedly extensive contribution of acrylamide-associated mutagenesis to human cancers.

Acknowledgments

INCa-INSERM Plan Cancer 2015 grant to JZ.



Poster # 16

L'activité physique spontanée en condition d'obésité module les signaux hormonaux tissulaires conduisant à une moindre croissance tumorale

Delphine LE GUENNEC, Victor HATTE, Marie GOEPP, Stéphanie ROUGÉ, Marie-Chantal FARGES, Florence CALDEFIE-CHÉZET, Marie-Paule VASSON, Adrien ROSSARY

Laboratoire de Biochimie, Biologie moléculaire et Nutrition,
Equipe ECREIN,
Unité de Nutrition Humaine,
UMR INRA-UCA 1019

Contact: delphine.le_guennec@uca.fr

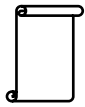
Keywords: voies de signalisation, cytokines, micro-environnement

Les dérégulations du tissu adipeux en obésité maintiennent une inflammation chronique favorisant un microenvironnement pro-carcinogène. L'activité physique (AP), un facteur de prévention de l'obésité et des cancers, favorise la réponse anti-oxydante et la sécrétion d'adipokines anti-inflammatoires mais les mécanismes, dans le cancer mammaire, restent mal connus. Le but est de caractériser l'impact de l'AP spontanée sur la croissance tumorale dans un modèle de carcinogenèse mammaire murin en situation d'obésité.

Des souris C57BL/6 âgées (n=10/groupe), ovariectomisées, nourries avec un régime hyper-lipidique, sont hébergées en environnement standard (ES) ou en environnement enrichi (EE). Après 4 semaines, des cellules tumorales syngéniques EO771 sont implantées par fat-pad avant d'explorer au sacrifice les cytokines et voies de signalisation dans la tumeur, le tissu adipeux inguinal (TAI), le gastrocnémien et plasma.

L'analyse factorielle multiple des paramètres montre que l'AP modérée induit au niveau tumoral une diminution de l'activation de NFκB s'accompagnant d'une baisse des métabolites et enzymes antioxydants. Dans le gastrocnémien, une augmentation de l'activation de STAT3, ERK1/2 et NFκB est observée. La quantité de leptine, du gastrocnémien fortement diminué, corrèle positivement avec la quantité de leptine intra-tumorale, alors que dans le TAI, les taux tissulaires de leptine et d'adiponectine ne sont pas modifiés malgré une augmentation de la masse du TAI et du taux circulant d'adiponectine.

Ces résultats montrent que l'AP spontanée en condition d'obésité ralentit la croissance tumorale en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif du microenvironnement via une moindre activation des voies de signalisation tumoral. Cet effet semble reposé sur une modulation des signaux hormonaux au travers des autres tissus.



Chronic Long-Term Exposure to Airborne Dioxin at a National Level, and Breast Cancer Risk in a Nested Case-Control Study in the French E3N Cohort

Delphine PRAUD^{1,2,3}, Aurélie MN DANJOU⁴, Amina AMADOU^{1,3}, Thomas COUDON^{1,3,5}, Elodie FAURE^{1,6}, Gianluca SEVERI⁶, Pietro SALIZZONI⁵, Francesca Romana MANCINI⁶, Béatrice Fervers^{1,3}

1. Department of Cancer and Environment, Centre Léon Bérard, Lyon, France
2. Inserm U1052, CNRS UMR5286, Univ. Lyon 1, Cancer Research Center of Lyon, Lyon, France
3. Inserm UA 08 Radiations : Défense, Santé, Environnement, F-69008 Lyon, France
4. Section of Environment and Radiation, International Agency for Research on Cancer (IARC)
5. Ecole Centrale de Lyon, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Ecully, France
6. Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm U1018), Facultés de Médecine, Université Paris-Saclay, UPS UVSQ, Gustave Roussy, Villejuif, France

Contact: delphine.praud@lyon.unicancer.fr

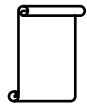
Keywords: dioxins, breast cancer, air pollution, risk factor, geographic information system, hormone receptor status

Breast cancer (BC) is one of the most prevalent cancers in women and its incidence increased in France during the past thirty years. Known risk factors include ageing, genetic, reproductive, anthropometric, and lifestyle factors. Since they fail to totally explain the observed risk increase, it has been hypothesized that some of this increase could be related to environmental exposure to endocrine disrupting chemicals. Among those, dioxins are environmental and persistent organic pollutants. Due to their endocrine disrupting properties, dioxins are suspected to increase BC risk. We aimed to estimate the association between airborne dioxin exposure and the risk of BC among women in a case-control study nested in the French E3N cohort.

Our study focused on 4029 invasive BC cases diagnosed between 1990 and 2008 and 4029 randomly selected controls matched to cases. Assessment of airborne dioxin exposure was based on a detailed inventory of dioxin emitting sources and residential history of the study subjects. Exposure was evaluated at the individual address level with a GIS-based exposure metric that included proximity to dioxin sources and their technical characteristics (emission intensity and stack height), exposure duration and wind direction. We estimated odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for BC using conditional logistic regression models adjusted for known BC risk factors.

Risk estimates were not significant overall across quintiles of exposure ($OR_{Q5 \text{ vs } Q1}=0.96$, 95%CI: 0.82-1.12). In contrast, we observed a significant inverse association for estrogen receptor (ER) negative and progesterone (PR) negative, only among premenopausal women at inclusion ($OR_{Q5 \text{ vs } Q1}=0.40$, 95%CI:0.21-0.74, p for trend=0.05).

In our study, overall BC was not associated with airborne exposure to dioxins, however an inverse association was suggested for ER-PR- BC in premenopausal women at inclusion. Further studies are required in order to confirm these results.



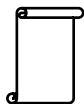
The Impact of Left Truncation of Exposure Information in Environmental Case-Control Studies: Evidence from Breast Cancer Risk Associated with Airborne Dioxin Exposure

Yue ZHAI, Amina AMADOU, Delphine PRAUD, Catherine MERCIER, Thomas COUDON, Elodie FAURE, Gianluca SEVERI, Francesca MANCINI, Béatrice FERVERS, Pascal ROY

Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL
Equipe Biostatistique Sante de l'UMR 5558 CNRS UCBL
162 avenue Lacassagne, 69424 Lyon Cedex 03 France
Contact: pascal.roy@chu-lyon.fr

Keywords: left truncation, simulation, environmental exposure, case-control studies

Left truncation of exposure data may bias estimates of exposure effects in epidemiological studies. However its impact in environmental epidemiology setting is lacking. We analyzed the bias introduced by left truncation of exposure data on the estimation of breast cancer risk associated with environmental pollution. A simulation study was conducted according to the characteristics of exposure data from the E3N cohort study, as well as the current evidence of pollutants effect models. Two hypotheses of historical exposure emissions, 2 scenarios of exposure distribution and 3 effect models were assumed. Each was simulated 100 times and regressed with conditional logistic regression model. The estimated odds-ratio (OR) were compared with the assumed ones to assess the magnitude of bias. Under strong intra individual correlation, when considering exposure as continuous variable, left truncation resulted in overestimation of OR (and corresponding beta) associated with cumulative dioxin exposure. The estimate Beta (min-max) was 73.1(64.5-80.8) for truncated exposure compared to 4.35 (3.86- 4.81) for total exposure. However with no correlation, such differences were no observed, the estimate was 4.33(-15.9-26.5) compared with 4.16(2.18-5.91). Regarding categorical exposure variable, under strong intra-individual correlation, the truncated exposure did not seem to be associated with bias, the ORQ5 vs Q1 was 2.19(2.00-2.40) compared to 2.16(1.99-2.42), whereas the thresholds of the exposure quintiles strongly differed highlighting the bias. With no intra-individual correlation, there was a slightly underestimation of the effect, ORQ5 vs Q1 was 1.02(0.90-1.19) in the truncated data compared to 1.18 (1.07-1.27) in the complete data. Left truncation resulted in substantial bias of breast cancer risk associated with air pollution. Overall, studies should consider bias related to left truncation of exposure data, when interpreting the epidemiological results of air pollution.



Le Cancer colorectal chez le sujet jeune à Annaba

Sabiha BOUZBID¹, N.ARBAOUI², DEBBIH F DAMMENE³, H DJEDI⁴, F YASSI⁵

1. Registre du cancer d'Annaba, Centre de Lutte Contre le Cancer - CHU d'Annaba
2. Service de chirurgie générale - CHU Annaba
3. Service de gastro-entérologie - CHU Annaba
4. Service d'oncologie médicale Centre de Lutte Contre le Cancer - CHU d'Annaba
5. Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Centre de Lutte Contre le Cancer - CHU d'Annaba

Contact: bouzbid_sabiha@yahoo.fr

Mots clés : cancer colorectal, age , algerie, registre

Introduction : Le cancer colorectal chez le sujet jeune est en nette augmentation dans les pays développés. En Algérie et selon les données du registre du cancer de Sétif, on enregistre une moyenne d'augmentation annuelle des cas tout âge confondu, de +7,0 % [IC à 95% = (5,4 ; 8,7)] entre 1986 et 2010. L'âge médian était de 65 ans chez l'homme et 56 ans chez la femme.

Objectif : Identifier les particularités du cancer colorectal chez le sujet jeune (de moins de 50 ans) comparé au sujet âgé (âge $\geq$ 50).

Matériel et Méthode : Les données ont été extraites du registre du cancer de la wilaya d'Annaba pour la période 2007-2017. Ce registre est un registre de population.

Les comparaisons ont été faites selon le groupe d'âge et certains paramètres tels que les paramètres démographiques et les paramètres relatifs à la tumeur.

Les tests statistiques Fisher et Chi2 ont été utilisés.

Résultats : Parmi les 889 cas éligibles, 24,4% (IC95% : 21,6%- 27,4%) avaient un âge moins de 50 ans. La comparaison des cas selon le sexe, le lieu d'habitation (urbain/rural), et le groupe d'âge ne trouve pas une différence significative ($p > 5\%$).

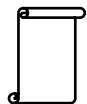
La répartition des cas est similaire chez les 2 groupes d'âge, selon que le cancer atteint le rectum ou le colon ($p > 5\%$).

Selon le site anatomique du colon, l'atteinte du colon gauche est plus importante chez le groupe des sujets jeunes même si la différence n'est pas statistiquement significative.

La répartition selon le type histologique trouve que le groupe des adénocarcinomes peu différenciés et de mauvais pronostic (tubulovilleux, mucineux et en bague à chaton), sont plus fréquents chez les groupe des sujets jeunes ($p < 1\%$).

Selon le niveau de différenciation cellulaire, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes.

Conclusion : Dans notre étude, approximativement 1 cancer colorectal sur 4 survient chez le sujet de moins de 50 ans, ce qui est important. Cela s'explique par le jeune âge de la population Algérienne. Les comparaisons faites entre les 2 groupes d'âge, font ressortir quelques particularités qui sont concordantes avec la littérature. Ce qui pourrait s'expliquer par le faible effectif chez les 2 groupes vu que l'incidence n'est pas très élevée et qu'il n'existe pas un dépistage organisé permettant d'avoir un plus grand nombre de cas jeunes.



Epigenetic Markers of Birthweight as Predisposing Mechanisms to Childhood Leukemia

NOVOLOACA A¹, GONSETH NUSSLE S², SAFFERY R³, DWYER T⁴, KUPERS L⁵, ROY R², DURAND G⁶, LE CALVEZ-KELM F⁶, HÅBERG SE⁴, HERNANDEZ-VARGAS H¹, VINEIS P⁷, FELIX J⁵, WIEMELS J², MUNTHE-KAAS MC⁴, HERCEG Z¹, GHANTOUS A¹, on behalf of I4C, CLIC, PACE and EXPOsOMICS

1. Epigenetics and 6-Genetic Cancer Susceptibility Groups, IARC, France;
2. CLIC, 4-I4C, 5-PACE, 7-EXPOsOMICS consortia;
3. Murdoch Childrens Research Institute, Australia

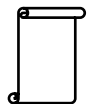
Contact: novoloacaa@students.iarc.fr

Keywords: birthweight, childhood leukemia, DNA methylation, birth cohorts, etiology

Childhood cancer (CC) remains the first cause of disease-related death in children, with childhood leukemia (CL) being the predominant type. Its risk factors are largely unidentified, and underlying biological mechanisms remain poorly understood. Fetal life represents a sensitive period during which epigenetic regulation constitutes heritable mechanisms driving embryogenesis. We hypothesize that epigenetic (DNA methylation) deregulation in utero lies at the heart of causal pathways linking early-life factors and CL. Among early-life factors, we focus on birthweight (BW) as it acts as proxy of cumulative effects of in utero exposures, and increased BW represents one of the earliest predisposing phenotypes of CL.

Epigenome-wide associations (EWAS) of BW in 8,825 neonates from 24 population-based birth cohorts (independent of disease-status) led to the discovery of 8,170 differentially methylated genomic sites (FDR<0.05), with a difference in BW ranging from -183 to 178 grams per 10% increase in methylation. Similar analysis is in progress for gestational age and sex, as both act as important physiological confounders of BW. We also performed EWAS for CL in a subset of the studies that are enriched with nested cases and which represent the world's largest birth cohorts. Five differentially methylated genomic regions (each spanning 3 to 16 methylation sites) were identified in CL (n=344) versus controls (n=512) with a consistent direction of effect across 3 cohorts from Europe, America and Australia. Finally, we aim to investigate whether the identified methylation markers statistically mediate the effect between BW and CL.

These findings could identify new biomarkers of early-life factors and associated mechanistic precursors of CL in neonatal blood before disease onset. This work can provide an evidence base for the development of much needed strategies aimed at early detection, targeted therapy and prevention.



Dietary and Circulating Fatty Acids and Ovarian Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study

SG YAMMINE, C BIESSY, N ASSI, EK AGLAGO, MJ GUNTER, V CHAJES

Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer, Lyon

Contact: yammynes@students.iarc.fr

Keywords: ovarian cancer, fatty acids, biomarkers, estimated intakes, epidemiology

In Europe, ovarian cancer (OC) is the fifth most common cancer and the sixth cause of death in women. Fatty acids (FA) have been postulated to affect important risk factors for OC; thus, they may be involved in its development. Our aim is to investigate the association between dietary and circulating FA and OC risk in the EPIC study.

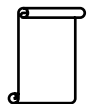
Multivariable Cox proportional hazards regression models were used to estimate relative risk of OC across quintiles of FA, quantified through FFQ for 1,486 cases and 321,867 non-cases in an EPIC-wide approach. Multivariable conditional logistic regression models were also used to estimate relative risk of OC across tertiles of plasma FA measured by gas chromatography, and the risk of OC among 633 cases and their two matched controls in a nested case-control within the EPIC cohort.

Positive associations were found between OC risk and dietary intake of total industrial trans FA (HRQ5-Q1 [hazard ratio for highest vs lowest quintile] = 1.34; 95%CI [confidence interval] = 1.06-1.67; ptrend=0.01), trans elaidic acid (HRQ5-Q1= 1.29; 95%CI =1.02-1.59; ptrend=0.02), total cis n-6 polyunsaturated FA (HRQ5-Q1= 1.33; 95%CI =1.06-1.67; ptrend=0.001), cis n-6 linoleic acid (HRQ5-Q1= 1.34; 95%CI =1.06-1.67; ptrend=0.001) and cis n-3 α -linolenic acid (HRQ5-Q1= 1.29; 95%CI =1.05-1.58; ptrend=0.007). According to dietary sources of these FA, the strongest positive associations were reported for FA originating from margarine, the main contributor of industrial trans FA in the EPIC study.

Similar positive trends were reported for plasma phospholipid trans elaidic acid (ORT3-T1 [odds ratio for highest versus lowest tertile] = 1.39; 95%CI = 0.99-1.94; ptrend = 0.06) and for cis n-3 α -linolenic acid (ORT3-T11.30; 95%CI = 0.98-1.72; ptrend = 0.06).

Our results suggest that high intake and high circulating levels of industrial trans elaidic acid and cis n-3 α -linolenic acid, likely to originate from margarine, may increase risk of OC.

Nanomédecine & technologies pour la santé



MALDI Mass Spectrometry Imaging and Supervised Micro-Proteomics Using Laser Microdissection of Liver Resections to Investigate Tumor Recurrence of Cirrhotic Patients with HCV-Related Hepatocellular Carcinoma

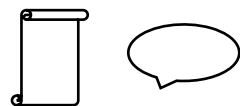
K. ARAFAH¹, N. STURM², Z. MJILKOVA², S. VOISIN¹, P. BULET^{1,2}, P. MARCHE²

1. Plateforme BioPark d'Archamps, Archamps Technopole, France
2. Institute for Advanced Biosciences, CR Inserm U1209, CNRS UMR5309, Team: Immunologie Analytique des Pathologies Chroniques, Université Grenoble Alpes

Contact: karim.arafah@biopark-archamps.org

Keywords: MALDI imaging, micro-proteomics, HCV, hepatocellular carcinom, high resolution mass spectrometry

Hepatocellular carcinoma (HCC) has a high incidence worldwide, which is determined by specific etiologic factors with the majority of cases associated to chronic hepatitis B and C virus infection. Chronic hepatitis is classically associated with HCV-infected liver and classically results in the formation of hepatic regenerative nodules and immune infiltrates that may contribute to tumoral development and recurrence of cancer. The aim of the study is to bring out molecular insights regarding the proteomic changes that occur following the recurrence of cancer. Two complementary mass spectrometry (MS) approaches have been developed and applied on liver resections considering their precise medical history (recurrence / non-recurrence of primary hepatocellular carcinoma and delay of relapse, HCV infection). The first approach is based on detailed ex vivo spatial mapping of the protein fingerprint across tissue sections by matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) MS imaging. The second one relies on the association of laser microdissection and nanoflow liquid chromatography coupled to electrospray ionization MS with high spectral resolution and mass accuracy (nano-LC-ESI MS/MS) known as supervised micro-proteomics to identify and characterize proteins expressed by the liver-infiltrating immune cells spread along the infiltrates and surrounding the regenerative nodules. Our results evidenced differential proteomic signatures between the inflammatory septa and the regenerative nodules. Based on label free quantification of molecular changes, chemokines and cytokines were found differentially expressed in recurrent versus non-recurrent patients were measured by. To conclude, MALDI MS imaging combined with supervised micro-proteomics are robust and complementary proteomics approaches to map, identify and discriminate molecular fingerprints directly from immune infiltrates and regenerative nodules to correlate molecular mass fingerprints to clinical parameters.



Poster # 23

Calcitriol Nano-Delivery Systems Enhance its Anticancer Activity

Eyad ALMOUAZEN ¹, S. NICOLAS ¹, L.P. JORDHEIM ², H. FESSI ¹, M.A. BOLZINGER ¹

1. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, LAGEP UMR 5007, 43 boulevard du 11 novembre 1918, F-69622, Villeurbanne, France
2. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, 69008, Lyon, France

Contact: eyad.almouazen@univ-lyon1.fr

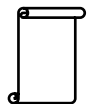
Keywords: nanoparticles, macrophages, encapsulation, targeting, cancer immunotherapy

Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃), the active metabolite of vitamin D₃, plays a role in many types of cancer by controlling growth, differentiation and survival of cells. However, its clinical use as an anticancer agent requires supraphysiological blood concentrations (> nM) that are associated with hypercalcemia, leading to the failure of clinical studies. Calcitriol vectorization is an interesting strategy to avoid calcemic side effects and to enhance its efficiency by targeting and extending its activity in cancer cells.

In this line, biodegradable polymeric nanoparticles were chosen as delivery systems, and formulation studies were carried out by varying the polymer:oil ratio in order to develop a long-acting form. Nanoparticles of approximately 200 nm presenting a high encapsulation efficiency of calcitriol (>70%) were obtained. Their growth inhibitory efficiency was evaluated in vitro on human breast adenocarcinoma cells (MCF-7) using MTT assays. We found that formulation variables directly impacted calcitriol release from nanoparticles and, hence, its antiproliferative activity in vitro. After 24 hours of incubation (Day 0) with 10⁻⁷ M of free or encapsulated calcitriol, 33% and 93% of viable cancer cells were found at Day 10, respectively.

Moreover, Nanocapsules were highly internalized and stored inside macrophages in co-culture model. The cytotoxicity of calcitriol-loaded nanocapsules against MCF-7 cells was enhanced up to 4-fold and maintained over 10 days in the presence of macrophages.

Preliminary in vivo toxicity assays were performed by administering calcitriol-loaded nanoparticles to mice. A good tolerance of treatment was found as the initial calcemia (10.5mg/dL) was recovered at Day 7, allowing repeated dose administration to go forward with in vivo efficacy evaluations of developed system on a xenograft mouse model.



Evaluation de l'effet sensibilisant des nanoparticules AGulX® associées à une irradiation photonique dans un modèle de chondrosarcome

MT ALOY¹, J SIDI-BOUMEDINE², G OLLIER¹, O TILLEMENT³, F LUX³, M JANIER^{2,4}, C RODRIGUEZ-LAFRASSE^{1,4}

1. Univ Lyon, Université Lyon 1, UMR CNRS5822 /IN2P3, IPNL, Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine Lyon-Sud, F-69921 Oullins cedex
 2. Univ Lyon, Université Lyon1, CNRS, LAGEP UMR 5007, IMTHERNAT, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon
 3. Univ Lyon, Université Lyon 1, Institut Lumière Matière, UMR 5306 CNRS, 69622 Villeurbanne cedex
 4. Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre Bénite,
- Contact: marie-therese.aloy@univ-lyon1.fr

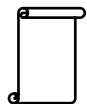
Keywords: nanoparticule AGulX, radiothérapie, chondrosarcomes ,culture 3D

Les chondrosarcomes (CHS), tumeurs malignes du cartilage chimio- et radio-résistantes, représentent environ 20% des tumeurs osseuses primitives de l'adulte. Les nanoparticules AGulX® associées à l'irradiation photonique ayant conduit à la radiosensibilisation de plusieurs types de tumeurs radio-résistantes (cancer de la tête et du cou, du col utérin, mélanome ...), cette stratégie a été testée dans un modèle de CHS in vitro sur cultures 3D en conditions normoxique et physioxique et in vivo dans des souris avec xenogreffe tumorale de CHS (ANR CHONDRAD). L'effet radiosensibilisant des AGulX® associées à une irradiation photonique a été analysé sur la lignée HEMC-SS dérivée d'un chondrosarcome extra squelettique myxoïde humain.

La microscopie en temps réel (IncuCyte®) a permis de suivre l'évolution des sphéroïdes fluorescents HEMC-SS-mKate2 après irradiation associée ou non aux AGulX®. La combinaison d'une irradiation unique de 4Gy ou d'une irradiation fractionnée (1Gy x 4 jours consécutifs) avec un traitement par AGulX® a conduit à une radiosensibilisation que ce soit en condition normoxique ou physioxique (2% O₂).

Pour soutenir l'application clinique potentielle en radiothérapie, des études in vivo ont été réalisées sur un modèle de souris nude avec des xénogreffes HEMC-SS irradiées par des photons avec une dose unique de 4 Gy après une injection intratumorale d'AGulX®. Les résultats (croissance tumorale et survie) montrent un effet radiosensibilisant significatif des AGulX®.

L'ensemble de ces résultats apportent la preuve de concept de l'effet radiosensibilisant des AGulX® dans le chondrosarcome.



Specific Targeting of Cancer Cells Based on their Membrane Properties

Julien BOMPARD¹, Jihen ZOUAOU², Leyre BRIZUELA², Saïda MEBAREK², Thierry GRANJON², Agnès GIRARD-EGROT¹, Ofelia MANITI¹

1. UMR 5246 - ICBMS, Université Lyon 1 - Equipe Génie Enzymatique, Membranes Biomimétiques et Assemblages Supramoléculaires - Bât. Lederer - 1 Rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne Cedex
2. UMR 5246 - ICBMS, Université Lyon 1 - Equipe Métabolisme, Enzymes et Mécanismes Moléculaires, Université Lyon 1 - Bât. Raulin - 2 Rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne Cedex

Contact: julien.bompard@etu.univ-lyon1.fr

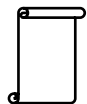
Keywords: *liposome, drug delivery, prostate cancer, membrane, membrane fluidity*

Current liposomal research is focused on the coupling of liposomes with a small ligand-like molecule to target a specific cell type. However, these carriers lose their possibility to fuse with the target's membrane, and rely instead on an endocytosis mechanism to deliver their encapsulated drug, a fact that can compromise the efficiency of the active molecule. Although physicochemical changes between the membrane of tumoral and healthy cells have been widely reported, they have never yet been used for drug delivery purposes. Our aim was then to design a liposomal carrier that can achieve specific targeting using membrane physicochemical properties instead of a ligand-receptor interaction.

To assess the role of membrane physicochemical properties on the carrier-cell interaction, we used liposomes containing phosphatidylcholines (PC) of different melting point depending on their acyl chain composition to create a wide range of membrane fluidity. As models, we used 4 human prostate cancer cell lines with varying aggressivity. The liposome-cell interaction was visualized on plates by epifluorescence microscopy, and the mechanism was characterized by using two types of fluorophores (NBD-DOPE and calcein).

We found that low phase transition temperature (T_m) liposomes targeted more preferentially tumoral cells rather than control cells. Inversely, while high T_m liposomes showed no interaction with tumoral cells, it interacted strongly with the control cells. The signal obtained with the two fluorescent probes showed that the liposome-cell interaction is probably a membrane fusion.

Here, we present a specific targeting of either tumoral or non-tumoral cells by liposomes of varying lipid composition: low T_m liposomes fuse with the membrane of tumoral cells while high T_m liposomes fuse with the membrane of control cells. This shows that membrane properties are a key parameter when designing a liposome drug carrier to achieve specific targeting.



Poster # 26

A New RNAi Tool to Regulate JAK/STAT Signaling Pathway Overactivation in IBDs

Flora CLEMENT, Stéphanie COMBE, Frédérique KERMARREC, Xavier GIDROL, Eric Sulpice

INSERM 1038 - UGA - CEA Grenoble BIG BGE Biomix

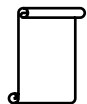
Contact: flora.clement@cea.fr

Keywords: RNA interference, siRNA, inflammatory bowel diseases, JAK pathway

Part of a consortium (named New Deal) granted by the European Commission, we aim to propose a new therapeutic approach in the case of inflammatory bowel diseases (IBDs). Indeed, IBDs concern more than 2 million people in European population. Recently, new synthetic chemical kinase inhibitors targeting the Janus kinase signaling pathway (JAK) have shown a beneficial effect for patients. However, their clinical use is limited by a lack of specificity, hence causing significant adverse effects upon entering systemic circulation. New Deal project aims at providing a radically improved IBD therapy targeting specifically Jak1/3 inhibition using RNA interference.

In this context, we develop a new therapeutic approach allowing local and specific inhibition of JAK1 and JAK3 protein using a natural mechanism: RNA interference, through the use of small interfering RNA "siRNA". Dozens of siRNA sequences have been generated and selected based on their inhibition efficiency. Their potential side effects (off-target or adverse effect) have been thoroughly studied. We are currently comparing both potency and specificity of these siRNAs against synthetic chemical inhibitors targeting the kinase activity of JAK proteins already used in the clinic (Jakinibs). We characterized the JAK intracellular signaling pathway following the use of either siRNAs or synthetic kinase inhibitors (Tofacitinib or Filgotinib). Using this methodology, we provide the two best siRNA targeting either JAK1 or JAK3. The proof of concept of the efficacy and safety of new natural chemical inhibitors, siRNAs, will also pave the avenue for great prospects for tomorrow's research and health.

This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 720905.



Cellquake Elastography: Ultrafast Imaging of Cell Elasticity

Pol GRASLAND-MONGRAIN^{1,4}, Ali ZORGANI², Shoma NAKAGAWA³, Simon BERNARD⁴, Lia GOMES PAIM³, Greg FITZHARRIS^{3,5}, Stefan CATHELINE^{2*}, Guy CLOUTIER^{4,5*}

1. Laboratoire de Physique, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, FRANCE;
 2. LabTAU, INSERM u1032, University of Lyon, Lyon, FRANCE;
 3. Oocyte and Embryo Research Lab., CRCHUM, Montreal, QC, CANADA;
 4. Lab. de Biorhéologie et Ultrasons Médicaux, CRCHUM, Montreal, QC, CANADA;
- Contact: pol.grasland-mongrain@ens-cachan.org

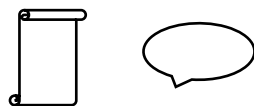
Keywords: *elastography*

Background: Cell elasticity is mainly measured using static elastography method, i.e., by measuring the deformation following an applied force. Measurements hardly make images of cell interior, and can take up to a few minutes. Shear wave elastography method, developed at the organ scale, could be adapted at the cellular level to get quick and robust measurements. It however requires high speed imaging, up to 100.000 images per second.

Aims: The cellquake elastography aims to apply the shear wave elastography technique on cells.

Methods: A 80 um diameter mouse oocyte was held by a pipette. A second pipette in contact with the oocyte was oscillating at 15 kHz with a piezoelectric actuator (piezo impact drive unit; Prime Tech Ltd, Japan). The cell was observed with a 100,000 frames/second camera (Phantom Research v2512, CA, USA) attached to a x100 microscope. Displacements were computed with a Lucas-Kanade optical flow method. Elasticity was computed using a passive elastography method.

Results: Shear wave have been successfully induced in the oocyte, with a good agreement between experimental and simulated results. Elasticity images of cells have been computed. Adding cytochalasin B, a softening toxin, to the cell lead to a significant ($p < 0.02$) decrease of elasticity.



Poster # 28

A Novel Biopolymer-Based Theranostic Nanogel for Tumor Targeting: Preliminary Results

Ghadir KALOT¹, Vanina COSENZA², Benoit BUSSER¹⁻³, Jacques PLIQUETT⁴, Simon CONINX¹⁻², Jean-Luc COLL¹, Christine GOZE⁴, Rachel AUZELY-VELTY², Lucie SANCEY¹.

1. Institute for Advanced Biosciences, Grenoble Alpes University/INSERM U1209/CNRS UMR5309, Grenoble
2. Grenoble Alpes University, CERMAV-CNRS, 38041 Grenoble Cedex 9
3. Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble
4. ICMUB, UMR 6302, 21000 Dijon

Contact: ghadir.kalot@univ-grenoble-alpes.fr

Keywords: *Theranostic nanocompounds, cancer*

The success of anti-cancer therapies relies on the efficiency of drug delivery to the tumor sites, while sparing healthy tissues. In this context, several nano-carriers were developed taking advantage of the EPR effect. Nevertheless, there is an urgent need to design smart drug carriers, able both to accumulate selectively within the tumor and to be detected by optical imaging techniques. Our objective is to determine and optimize the tumor targeting and the delivery of anti-cancer therapies using theranostic bio-polymers.

Biocompatible polymer-based nanogels were generated from hyaluronic acid derivatives using core-crosslinking method. BODIPYs, fluorescent probes for optical imaging in the near infrared (NIR), were encapsulated within the nanogels. In vitro, these nanogels were evaluated in U87-MG glioma and A375 melanoma cell lines. Their internalization was assessed using confocal microscopy and flow cytometry. In vivo, their bio-distribution was observed using optical imaging in the NIR on tumors-bearing mice.

In vitro, the nanogels were efficiently and strongly internalized in both cell lines, without any evidence of toxicity, in a time and dose-dependent manner. They accumulate within small cytoplasmic vesicles. In vivo, the distribution was observed using non-invasive optical imaging. The nanogels were mainly eliminated through the liver, as expected for 250nm-size particles. The tumor accumulation was time- and EPR-dependent.

The use of these theranostic nanogels allowed monitoring its distribution through out time. It provided insights about the degree of accumulation within the tumor site and the neighboring tissues. Hence it will be helpful to define the best treatment plan conducted thereafter for tumor therapies. Our results are promising in terms of tumor targeting and safety. Next studies should be conducted on nanogels encapsulating both the anti-cancer drugs and BODIPYs probes for anti-tumor studies.

ENDOSWIR - Identification par imagerie SWIR des marges tumorales dans les Cancers des Voies Aériennes Digestives Supérieures (VADS)

P. LE COUPANEC¹, F. GLASSER¹, J.L. COLL², CA. RIGHINI², I. ATALLAH², X. LE GUEVEL², V. JOSSERAND², P. ABRAHAM³, S. FRASSE SOMBET³

1. Univ. Grenoble Alpes, CEA, LETI, F-38000 Grenoble
 2. Institut for Advanced Biosciences, INSERM UGA 1209, CNRS 5309, GRENOBLE
 3. SOFRADIR, route de Valence, BP 21, 38113 VEUREY VOROIZE
- Contact : patricia.lecoupanec@cea.fr

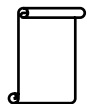
Mots clés : cancérologie, chirurgie, VADS, imagerie, multispectrale, SWIR

Le cancer des voies aérodigestives supérieures (VADS) est le sixième cancer en termes de fréquence mondiale avec plus de 5.5 millions de personnes atteintes et plus de 380 000 décès en 2015. Les principaux traitements sont la radiothérapie, la chimiothérapie et dans 50% des cas la chirurgie. La plupart sont diagnostiqués à un stade avancé mais l'excision de la tumeur n'est pas suffisamment efficace malgré l'analyse extemporanée avec pour conséquence une recrudescence de la tumeur dans 50 à 60 % des cas.

L'objectif de notre projet EndoSWIR preuve de concept est d'apporter une aide au chirurgien par imagerie intra-opérative pour qu'il puisse en temps réel identifier la marge des tumeurs et respecter ainsi une marge de sécurité de 5 mm ce qui peut s'avérer très critique dans la sphère ORL. Le premier objectif est d'obtenir un taux de survie très élevé sans atteinte des fonctions vitales ou critiques.

Pour cela nous développons un système d'imagerie optique qui fonctionne dans la fenêtre spectrale SWIR (900-1700 nm). Son originalité est qu'elle permet d'obtenir des informations sur la composition des tissus et en particulier leur contenu en eau, collagène et lipides. Cette caractérisation permettra d'établir une imagerie avec un contraste clair entre tissus sains et cancéreux sans avoir à injecter un agent de contraste exogène, ce qui est une avancée vraiment majeure dans la prise en charge de ces patients.

La valorisation envisagée est le développement d'un endoscope à double tête optique combinant l'image visible, NIR et SWIR comme outil d'aide aux chirurgiens.



Fast and Automated Nucleophilic Radiosynthesis of [^{18}F]FDOPA from Diaryl Iodonium Salt Precursors

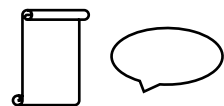
Aurélien MAISONIAL-BESSET¹, Audrey SERRE¹, Ali OUADI², Sébastien SCHMITT¹, Damien CANITROT¹, Fernand LEAL¹, Elisabeth MIOT-NOIRAULT¹, David BRASSE², Patrice MARCHAND², Jean-Michel CHEZAL¹

1. Université Clermont Auvergne, INSERM U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques IMoST, BP 184, 58 rue Montalembert, F-63000, Clermont Ferrand, France
2. Université de Strasbourg, CNRS, IPHC, UMR 7178, 23 rue du Loess BP 28, F-67000 Strasbourg, France

Contact: aurelie.maisonial@uca.fr

Keywords: [^{18}F]FDOPA, radiopharmaceuticals, nucleophilic radiofluorination, diaryl iodonium salts

Despite its obvious clinical utility for positron emission tomography (PET) imaging of neurodegenerative disorders or neuroendocrine tumours for example, 6- ^{18}F fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine ([^{18}F]FDOPA) has been underused in the last decades mainly due to a clinical production limited to a few number of radiopharmaceutical centres and a consequent lack of availability. Indeed, this radiopharmaceutical has been mainly synthesised via the electrophilic substitution of the corresponding stannylated precursor using gaseous carrier added radioactive F_2 . In such context, the radiosynthesis of [^{18}F]FDOPA using nucleophilic [^{18}F]F⁻ process remains currently a challenge for the radiochemists scientific community. To date, only one complex 5-steps radiosynthesis, described by Lemaire et al and based on an ortho-activated trimethylammonium triflate precursor, fulfills the GMP requirements. In the last years, new promising methods for the radiofluorination of electron-rich aromatic structures were developed from arylboronate, arylstannane or iodoniums salts precursors. Based on the use of an iodonium triflate salt precursor, we carried out a comprehensive optimization of the nucleophilic radiosynthetic approach to produce [^{18}F]FDOPA through an efficient radiofluorination route fully automated and free from any base, cryptand or metal catalyst. Using this method, this clinically relevant radiotracer was produced in 64 min, 27-38% decay-corrected radiochemical yield (n = 5), >99% radiochemical purity, >99% enantiomeric excess, and high molar activity (170-230 GBq/ μmol). Considering that this new and fast nucleophilic radiosynthetic process for the automated production of [^{18}F]FDOPA was evaluated on different automated systems implemented in two different facilities (Clermont Ferrand and Strasbourg, France), we believe that it could be easily transferable to other laboratories and could provide an alternative to currently available [^{18}F]FDOPA production.



Poster # 31

Suivi oncologique et évolution de la réponse thérapeutique

Charles MASTIER , Christelle DE LA FOUCHARDIERE, Pierre Etienne HEUDEL, Jérôme FAYETTE, Matthieu SARABI, Gwenaëlle GARIN, Pierre METRAL, Franck PILLEUL, Thierry DURAND, David PEROL, Jean-Yves BLAY

Centre Léon Bérard de Lyon

Contact : m.rey-bayle@deeplink-medical.com

Mots clés : oncologie, recherche clinique, suivi thérapeutique, évolution maladie, ligne de traitement,

Le suivi thérapeutique des patients est assuré grâce à des guidelines RECIST 1.1 et iRECIST, les données d'évaluation tumorale sont donc standardisées permettant d'adapter les protocoles thérapeutiques. Néanmoins, il n'existe pas d'outil spécifique permettant d'assister les cliniciens oncologues et radiologues, générant une grande hétérogénéité des pratiques dans le cadre de l'évaluation de la réponse tumorale.

En routine ou en essai clinique, les patients suivis avec l'outil MIRIO pourraient bénéficier d'une amélioration de la qualité et de la fiabilité de ce suivi, en permettant une amélioration de la pratique courante, par :

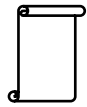
- L'assurance du respect des guidelines RECIST 1.1 et iRECIST
- La centralisation des données collectées en un outil dédié
- La visibilité de la réponse tumorale en temps réel au cours du ou des protocoles thérapeutiques (accès facilité à l'historique du patient, comparaison simplifiée et sécurisée...)
- La disponibilité immédiate des données d'évaluation et synthèse statistique

L'accès immédiat aux données permettrait par ailleurs d'accélérer et améliorer la qualité des inclusions des patients en Essai Clinique au sein des centres oncologiques (pre-screening)

Enfin, ce type d'outil intégrable dans le système d'information permettra d'améliorer l'efficacité de l'organisation mono ou multi-centriques avec des échanges standardisés entre les oncologues et les radiologues (prescriptions, demandes d'examens, comptes-rendus standardisés).

Les résultats de l'étude seront évalués selon plusieurs indicateurs comme :

- Taux de respect des guidelines RECIST
- Vérification de la qualité des comptes-rendus d'évaluation
- Disponibilité et qualité de l'évaluation de la réponse à un traitement, comparé à la pratique courante
- Satisfaction des utilisateurs



Poster # 32



Development of a Toroidal High-Intensity Focused Ultrasound Transducer for the Treatment of Pancreatic Tumors. In Vivo Study of the Safety And Efficacy in a Porcine Model

Celia CILLEROS, Aurelien DUPRE, Yao CHEN, Jeremy VINCENOT, David MELODELIMA

LabTAU - INSERM U1032

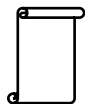
Contact: David.Melodelima@inserm.fr

Keywords: ultrasound, therapy, pancreas

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) is the most frequent primary malignancy of the pancreas, has increased in incidence during the last decade, and now constitutes the fourth leading cause of cancer mortality. New focal destruction technologies such as high-intensity focused ultrasound (HIFU) may improve the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. We developed an intraoperative HIFU probe, initially designed for the treatment of colorectal liver metastasis, with encouraging results that could also be used for the pancreas. The aim of this preclinical study was to determine the safety and efficacy of this HIFU device in vivo on pancreatic tissue in a porcine model.

The HIFU transducer has a toroidal shape with a diameter of 70 mm. The operating frequency was 2.5 MHz. An ultrasound imaging probe was placed in the center of the device. 12 animals were included and followed for 8 days. HIFU lesions were studied using ultrasound images, gross pathology and histology.

In total, 12 HIFU ablations were carried out. These ablations were performed within 160 seconds. Every ablation could be identified by both palpation and ultrasound images. Ablations had a median length of 20 (15-27) mm and a median width of 16 (8-26) mm, with an interquartile coefficient of 0.16 and 0.23 mm, respectively. The clinical course was uneventful for all animals. No cases of severe pancreatitis were found at sacrifice. High-intensity focused ultrasound treatment was associated with a transitory increase in amylase and lipase levels, and pseudocysts were observed in half of the pigs without being clinically apparent. All ablations were well delimited at both gross and histological examinations. Intraoperative thermal destruction of porcine pancreas with HIFU is feasible. Reproducibility and safety have to be confirmed when applied close to mesenteric vessels and in long-term preclinical studies.



Etude de la potentialisation de la chimiothérapie par la cavitation ultrasonore sur un modèle in vitro de co-culture tridimensionnelle d'adénocarcinome pancréatique

JL MESTAS¹, R LEENHARDT², E ABOU ALI², B BORDACAHAR², M JELJELI², C NICCO², F BATTEUX², M CAMUS², C LAFON¹, F PRAT²

1. Inserm, U1032, LabTau, Lyon, F-69003, France ; Université de Lyon, Lyon, F-69003, France
2. Cochin Institute, Paris, France; Cochin hospital, Gastroenterology and endoscopy department, Paris, France; Paris Descartes University, Paris, France

Contact : jean-louis.mestas@inserm.fr

Mots clés : cavitation, chimiothérapie, 3D co-culture model, tumeur pancréatique,

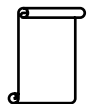
L'adénocarcinome pancréatique (AP) connaît une forte augmentation d'incidence qui en fait la quatrième cause de mortalité par cancer (5% de survie à 5 ans). L'AP est caractérisé par une chimiorésistance accrue de par son stroma tumoral très dense. L'objectif de ce travail était de développer un modèle de co-culture 3D associant des cellules d'AP à des cellules fibroblastiques activées (FA) et d'étudier l'efficacité d'un traitement par cavitation ultrasonore (US) en association avec une chimiothérapie.

Les cellules tumorales sont issues d'une lignée cellulaire d'AP murin DT66066 souris transgéniques KPC. Les fibroblastes sont issus de cellules souches embryonnaires de souris (MEF). Après une étape de développement et caractérisation du modèle (microscopie confocale à fluorescence, anatomopathologie, amplification génique par RT-qPCR, étude de la viabilité cellulaire) l'étude thérapeutique a porté sur 8 groupes (contrôle, gemcitabine [Gem], US, US+Gem ; US pour 3 niveaux de cavitation). L'efficacité des différents traitements sont évaluée à 24h par la viabilité cellulaire et par Uptiblue.

Modèle : l'utilisation de nanoparticules magnétiques permettait la formation rapide de sphéroïdes AP/FA reproductible et facilitait leur manipulation. La détection de fibres de collagène synthétisées par les fibroblastes était le témoin de la constitution d'un micro-environnement tumoral.

Traitement : 6 sphéroïdes AP/FA étaient analysés par groupe. Le traitement US+Gem entraînait une diminution significative de la viabilité cellulaire par rapport au groupe Gem seule ($p=0.0050$). En cytométrie de flux, le traitement US+Gem était associé à une réduction de la viabilité des cellules tumorales seules et non des fibroblastes.

Ce travail a permis d'élaborer un modèle pertinent de co-culture 3D d'AP murin in vitro. L'application d'un traitement par US associé à la chimiothérapie entraînait une réduction significative de la viabilité cellulaire par rapport à la chimiothérapie seule.



Diamond Dosimeter for in Vivo Dosimetry for Synchrotron Radiotherapy

Nicolas ROSUEL^{1,2}, Sebastien CURTONI², Denis DAUVERGNE², Laurent GALLIN-MARTEL², Marie-Laure GALLIN-MARTEL², Jayde LIVINGSTONE², Alexandre OCADIZ¹, Lucas TRIBOUILLOY², Sara MARCATILI², Jean-François ADAM¹

1. Équipe d'accueil Rayonnement Synchrotron et Recherche Médicale, Université Grenoble Alpes

2. Université Grenoble-Alpes, CNRS-IN2P3, Grenoble INP, LPSC, 38000 Grenoble, France

Contact: rosuel@lpsc.in2p3.fr

Keywords: diamond detector, synchrotron radiation

A significant proportion of cancer patients benefit from radiotherapy . Besides conventional x-ray radiation, synchrotron has proven to offer significant advantages in radiotherapy by using high dose rate coherent x-rays beams. Indeed, High coherence allowing to produce micrometric fields to explore limits of a concept called dose-volume effect. The other important characteristics of synchrotron radiation (high dose rate) permits to take advantage of the so-called flash effect.

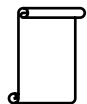
The first phase I/II clinical study of synchrotron radiotherapy at the European Synchrotron Radiation Facility (ESRF) demonstrated the feasibility and safety of this technique. this method requires some development. One of them, in-vivo dosimetry (the real time dose delivered during the treatment), is particularly challenging, because of the high dose rate and low energy flux.

A new approach based on pixelised diamond detectors ,already validated for one point dosimetry in synchrotron radiation[1], will be developed.

Before the full conception of one dimension dosimeter, first step is to characterize diamond detectors responses in synchrotron radiation (incident photons energy between 30 and 150 keV and an high dose rate which can reach 10 000 Gy/s) and show the project's viability.

For this reason, some preliminary tests was performed on different diamond detectors (two mono-crystalline and one polycrystalline), to show their response for different energy and dose rate, already developed at LPSC (Laboratoire de Physique Subatomique et Cosmologie) and this presentation will focus on these tests.

[1]: Livingstone J. et al. Characterization of a synthetic single crystal diamond detector for dosimetry in spatially fractionated synchrotron x-rays fields. 2016



Fast-Field-Cycling Nuclear Magnetic Resonance : A Non-Invasive Method Allowing Detection of an Intracellular Biomarker of Glioma Cell Invasion

Charles VRAGNIAU, Manuel PETIT, Sandra PIERRE, Maxime LECLERCQ, François Berger, Hana LAHRECH

INSERM - U1205 - BrainTech Lab

Contact: charles.vragneau@inserm.fr

Keywords: FFC-NMR, glioma, invasion, biomarker

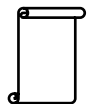
Nowadays, there is no way to detect glioma cells invasion noninvasively, either by MRI or by other medical imaging. So challenging methods are needed to discriminate peri-tumoral region characterized by glioma infiltration (invasion and migration) from the glioma mass.

Using Fast-Field-Cycling Nuclear Magnetic Resonance (FFC-NMR) technology, which measures longitudinal relaxation times (T_1) in function of magnetic fields (B_0) at low magnetic fields ($1 \mu T < B_0 < 1 T$), we have demonstrated the potential of FFC-NMR to differentiate solid glioma mass from infiltrative glioma cells. In fact, comparing R_1 -dispersion curves ($R_1 = 1/T_1$ vs B_0) of 3 human glioma mouse models U87 (solid standard model) and Gli06 and Gli096 (cell migration/invasion models developed in our lab), we have (using mathematical models and statistical analysis) identified 3 FFC-NMR biomarkers of cell invasion: the offset and the slope parameters which correspond to R_1 difference and dispersion curve slope, at low magnetic fields respectively, and the amplitude of the QP peak which appears in R_1 -dispersion curves.

Here, we focus on the QP peaks which result from quadrupolar interactions between water protons and nitrogen 14 of amino acids in large and immobilized proteins. Our aim is to determine if proteins involved on the formation of QP peaks are extra or intracellular?

Two experiments were performed comparing QP amplitudes between : (i) glioma tissue (composed of extra and intracellular compartments) to their corresponding glioma cells and (ii) cell pellets without or with tripsin, a serine protease which do not cross cell membranes and hydrolyzes large proteins.

From both experiments, QP amplitudes were found unchanged confirming that proteins at the origin of the QP peaks are intracellular. This study a new noninvasive intracellular biomarker of glioma invasion that can help in a best understanding of glioma cell metabolism, that can lead for relevant therapies.



Intérêt de l'électrostimulation sur les atteintes musculaires induites par la cachexie liée au cancer

Peggy DEL CARMINE, Eugénie MOULIN, Bénédicte CHAZAUD, Julien GONDIN

INSTITUT NEUROMYOGÈNE (INMG) - CNRS 5310 - INSERM U1217 - UCBL1

Contact : julien.gondin@univ-lyon1.fr

Mots clés: muscle squelettique, thérapie non-pharmacologique, exercice, force musculaire

Plus de la moitié des malades atteints de cancer développent une cachexie, un syndrome dévastateur caractérisé par une diminution sévère de la masse et de la force musculaire entraînant un affaiblissement significatif des malades et altérant leur qualité de vie. L'électrostimulation (ES), qui consiste à appliquer des stimulations électriques pour augmenter l'activité musculaire, pourrait être une stratégie thérapeutique pertinente pour limiter ces atteintes musculaires. Toutefois, son efficacité clinique est toujours débattue, notamment en raison d'une application non-contrôlée. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt d'un protocole standardisé d'ES dans un modèle murin de cachexie.

Des souris Balb/c recevaient soit une greffe de cellules de l'adénocarcinome du côlon C26, soit du PBS. Le protocole d'ES débutait 7 jours (J7) après l'inoculation des cellules C26 (C26-stimulé) tandis que des souris C26 et PBS n'étaient pas soumises au protocole d'ES (i.e., non stimulés). Avant chaque séance d'ES, la force musculaire maximale était mesurée puis l'intensité de stimulation permettant d'obtenir 15% de la force musculaire maximale était déterminée et maintenue constante. Six séances d'ES (durée totale : 16 min) étaient réalisées entre J7 et J14. 24 h après la dernière séance d'ES, le muscle gastrocnemius (i.e., mollet) était prélevé.

Bien que les deux groupes de souris C26 présentaient une diminution de la masse et de la force musculaire par rapport au groupe PBS, ces deux paramètres étaient davantage préservés pour le groupe C26-stimulé par rapport au groupe C26-non-stimulé.

Ces résultats extrêmement prometteurs montrent qu'un protocole d'ES de seulement 16 minutes de stimulation à 15% de la force musculaire maximale permet de minimiser la fonte et la faiblesse musculaire dans un modèle murin de cachexie. Cette approche thérapeutique non-pharmacologique pourrait conduire à une meilleure prise en charge des patients et à une amélioration de leur qualité de vie.

Evaluation préclinique du ^{18}F -ML-10, radiotraceur de l'apoptose, dans des modèles de cancer du sein triple négatif

E. JOUBERTON¹⁻³, S. SCHMITT², M. ROY², E. CHAUTARD¹, N. RADOSEVIC-ROBIN¹, A. MAISONIAL-BESSET², JM. CHEZAL², E. MIOT-NOIRAULT², Y. BOUVET³, F. CACHIN¹

1. Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France
2. Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France
3. Zionexa, Paris, France

Contact : elodie.jouberton@clermont.unicancer.fr

Mots clés : cancer du sein triple négatif, apoptose, imagerie moléculaire, évaluation de la réponse thérapeutique, ^{18}F -ML10

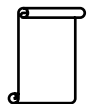
Le traitement standard du cancer du sein triple négatif (CSTN) repose sur une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) dont la réponse complète histologique est un facteur prédictif de la survie. Afin de pouvoir réadapter au plus tôt le traitement, il est nécessaire de disposer de méthode d'évaluation précoce de la réponse thérapeutique. L'apoptose étant la mort cellulaire principalement induite par la CTNA, nous avons choisi d'évaluer le potentiel du radiotraceur ^{18}F -ML-10 (acide 2-(5-[^{18}F]fluoropentyl)-2-méthylmalonique), à détecter les cellules en apoptose, dans les modèles précliniques du CSTN exposés à différents traitements.

Dans un premier temps, l'apoptose induite in vitro par le paclitaxel sur deux lignées cellulaires humaines de CSTN a été caractérisée par western blot (PARP), cytométrie de flux (annexine V/iodure de propidium) et par immunofluorescence montrant une augmentation significative ($p < 0,01$) de l'apoptose 72h après traitement. Puis une étude de captation du ^{18}F -ML-10, a montré une captation 4,4 et 2,1 fois plus importante pour les cellules traitées MDA-MB-468 et MDA-MB-231, comparativement aux contrôles. *In vivo*, la fixation du radiotraceur a été évaluée sur un modèle murin de xénogreffe MDA-MB-468 traitées par paclitaxel (20 mg/kg). Une imagerie TEP au ^{18}F -ML-10 a été réalisée avant traitement et 72h après permettant de déterminer le rapport de fixation entre la tumeur et le muscle pour calculer le $\Delta T/M = (T/M_{\text{baseline}} - T/M_{72h}) / T/M_{\text{baseline}} \times 100$. Une augmentation du $\Delta T/M$ ($p < 0,065$) a été observée pour les groupes traités ($34,3 \pm 18,4\%$) comparativement au groupe contrôle ($4,1 \pm 19,6\%$). Ceci a été confirmé par l'analyse des biomarqueurs tissulaires.

Ces premiers résultats ont permis de montrer le potentiel de l'imagerie TEP au ^{18}F -ML-10 pour l'évaluation de l'apoptose induite par une thérapie dans des modèles de CSTN et permettent d'initier une étude complémentaire combinant l'imagerie TEP au ^{18}F -FDG et ^{18}F -ML-10.

Supports : Ligue Nationale contre le Cancer, Zionexa, Cyclopharma.

Progression et résistance tumorale, thérapies innovantes



Les cellules stromales mésenchymateuses myélodysplasiques induisent une instabilité génomique des cellules souches hématopoïétiques par la sécrétion de vésicules extracellulaires et possèdent un profil de miARN dérégulé en rapport avec la sous-expression

Sophie PARK^{1,2}, Mathieu MEUNIER^{1, 2}, Audrey GUTTIN³, Sarah ANCELET², Johanna ZANNONI², Florent CHUFFART², Sophie ROUSSEAU², Quentin TESTARD^{2, 4}, Julien THEVENON^{2, 4}, Sylvie TONDEUR⁵, David LAURIN^{2, 10}, Virginie PERSOONS⁶, Mylène PEZET⁷, Karin PERNET-GAL⁸

1. Department of hematology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.
2. CNRS UMR 5309, INSERM, U1209, Université Grenoble Alpes, Institute for Advanced Bioscience, 38700 Grenoble, France.
3. Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U836, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
4. Département de Génétique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France.
5. Laboratoire de Génétique des hémopathies, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France.
6. Unité de Thérapie et d'Ingénierie Cellulaire, EFS Auvergne Rhône Alpes et UF Génétique moléculaire et maladie héréditaire et oncologie, CHUGA, Grenoble, France.
7. Plateforme de Microscopie Photonique - Cytométrie en Flux, Institut Albert Bonniot, 38700 Grenoble, France.
8. Grenoble Institut des Neurosciences, Plateforme de Microscopie électronique, Grenoble Alpes University, Grenoble, France.
9. Centre National de Génotypage, Institut de Génomique, Evry and Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, 2 rue Gaston Crémieux, Paris, 91000, France.
10. Etablissement Français du Sang Rhône-Alpes Auvergne, La Tronche, France.

Contact : spark@chu-grenoble.fr

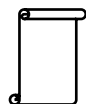
Mots clés : *exosomes, vésicules extracellulaires, états préleucémiques, niche, nanoparticules, miRNA*

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont dus à une atteinte oligoclonale de la cellule souche hématopoïétique induisant des cytopénies sanguines et une évolution possible vers la leucémie aiguë. Plusieurs études mettent en avant le rôle du microenvironnement médullaire notamment des cellules stromales mésenchymateuses (CSM). La sous-expression de DICER1 dans les ostéoprogéniteurs murins peut induire un SMD. Le but de notre étude était de déterminer par quels mécanismes les CSM de patients SMD peuvent agir sur le phénotype et le génotype des cellules souches hématopoïétiques (CSH).

En utilisant un modèle de co-culture de type LTC-IC avec des cellules CD34+ provenant de donneurs sains (HD) et un stroma de CSM provenant soit de patient SMD ou de donneurs sains, nous avons confirmé que les CSM SMD ont des capacités de support moindre d'une hématopoïèse altérée par rapport au stroma constitué de CSM HD. Nous avons constaté que les vésicules extracellulaires de petite taille (SEV) enrichies en exosomes, issues des CSM SMD, agissent sur les CSH en induisant une apoptose et des dommages à l'ADN dus au stress oxydatif. Un séquençage du génome entier de cellules CD34+HD incubées pendant 7 jours avec des SEVs provenant de stromas SMD ou sains a permis la détection d'environ 800 variants altérant des régions non codantes dans les CD34+ incubées avec les SEVs provenant de stromas SMD vs SEV issues de stromas sains. Ces SEVs induisent une signature moléculaire de type cancer dans les CD34+ saines.

En cytométrie de flux sur moelle totale, DICER1 est sous exprimée au sein des CSM issues de patients SMD par rapport aux HD. Ceci s'accompagne d'un profil dérégulé de miARNs dans les CSM SMD, avec 16 miARNs surexprimés et 7 sous exprimés.

Dans cette étude, nous démontrons que le microenvironnement médullaire joue un rôle important dans la pathogenèse des SMD. Les EVs issues des stromas SMD représentent un micro-environnement favorable à un remodelage épigénétique dans les CSH.



Criblage de nouveaux inhibiteurs des phospholipases D comme cibles thérapeutiques des cancers

Y.ARHAB¹, M. AYDIN¹, M.V. CHERRIER^{2,3}, L. BRIZUELA¹, S. MEBAREK¹, A. ABOUSALHAM¹, A. NOIRIEL¹

1. Univ Lyon, Université Lyon 1, Institut de Chimie et de Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS), UMR 5246 CNRS, Métabolisme, Enzymes et Mécanismes Moléculaires (MEM(2)), Bât Raulin, 43 Bd du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex, France
2. Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, IBS, Grenoble, France
3. UMR 5086 Molecular Microbiology and Structural Biochemistry, Université de Lyon-CNRS, Institut de Biologie et Chimie des Protéines, Lyon Cedex 07, France

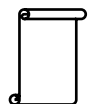
Contact : yani.arhab@univ-lyon1.fr

Mots clés : phospholipase d, inhibiteurs, enzymologie, criblage, cancer

Les phospholipases D (PLD, EC 3.1.4.4) sont des enzymes lipolytiques ubiquitaires retrouvées aussi bien chez les procaryotes que chez les eucaryotes. Les PLD catalysent l'hydrolyse des glycérophospholipides au niveau de la partie distale de la liaison phosphodiester pour former de l'acide phosphatidique, un lipide second messenger impliqué dans la prolifération cellulaire, la formation et le trafic vésiculaire, la transcription et la survie cellulaire. La PLD a aussi un rôle dans l'environnement tumoral où elle facilite la néoangiogenèse et la métastase. La surexpression de la PLD2 dans des cellules tumorales à faible potentiel invasif les transforme en cellules agressives. À l'inverse, l'inhibition de la PLD par injection d'un inhibiteur spécifique à proximité de la tumeur permet de réduire le volume de la tumeur et le nombre des métastases¹. Ceci constitue donc une preuve que l'inhibition spécifique de l'activité PLD peut être un premier pas vers une thérapie anti-cancéreuse.

À l'aide d'un test enzymatique² développé au laboratoire et d'une PLD purifiée à homogénéité³ et caractérisée⁴, nous avons mis au point un protocole de criblage de nouveaux inhibiteurs de PLD. L'essai enzymatique a été validé pour le criblage à haut débit grâce à un test statistique. Le criblage de plus de 3000 molécules a permis d'identifier des cibles prometteuses dont une présentant une IC₅₀ de 4 µM in vitro et une diminution à 10 µM de la viabilité des cellules cancéreuses prostatiques. Ces résultats ouvrent la voie à un criblage à plus large spectre et à la caractérisation de nouvelles molécules inhibitrices des PLD comme nouvelle stratégie anti-cancéreuse innovante.

1. Henkels K M et al. *Oncogene* (2013) 32:5551
2. Rahier R et al. *Anal Chem.* (2016) 88:666.
3. Arhab Y et al. *Methods Mol Biol.* (2018) 1835:191
4. Arhab Y et al. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* (2019) doi: 10.1016/j.bbalip.2019.01.008



Phospholipase D in Prostate Cancer Tumor Progression

Mathieu BOREL¹, Olivier CUVILLIER², David MAGNE¹, Saida MEBAREK¹, Leyre BRIZUELA¹

1. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5246, ICBMS, F-69622, Lyon, France

2. Université de Toulouse, UPS, CNRS UMR 5089, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, IPBS, F-31077 Cedex, Toulouse, France

Contact: mathieu.borel@univ-lyon1.fr

Keywords: Phospholipase D, prostate cancer

Prostate cancer (PCa) is the most frequent cancer in men aged 65 and over (France 2012, 72.000 cases). Literature suggests that phospholipase D (PLD) regulates cancer cell development. PLD mainly hydrolyzes membranous phosphatidylcholine to yield phosphatidic acid, which takes part in many cellular processes such as survival, proliferation or vesicular traffic. We hypothesize that PLD, and particularly its isoforms PLD1 and PLD2, regulates tumor progression of PCa cells.

We used two PCa bone metastasis-derived cell lines, C4-2B and PC-3, and the non tumoral cell line WPMY-1 as a control. PLD1 was selectively inhibited by VU0155069, PLD2 by VU0364739, and Halopemide (a pan-inhibitor) was used to inhibit simultaneously the two isoforms.

The gene and protein expression of PLD1 and PLD2, as well as the PLD activity, are 2 to 3 times more important in the PCa bone-metastasis derived cell lines C4-2B and PC-3, compared to the control cell line WPMY-1. For C4-2B and PC-3 the pharmacologic inhibition of PLD leads to a viability drop of 25 % after 72 h, and a proliferation decrease of 30 % after 48 h. Moreover, PC-3 cells migration is reduced by 25 % after 24 h of treatment by Halopemide. Pharmacologic inhibition of PLD, does not have any effect on the control cell line WPMY-1.

Next, PC-3 cells were submitted to a controlled-serum starvation (2% of serum instead of 10%), to induce a metabolic stress. In these conditions, PLD activity and PLD2 protein expression rose 2.5 times compared to non-starved cells. Furthermore, the increase in PLD activity is correlated to an augmentation of PC-3 cells migration, which is resolved by the use of PLD1 or PLD2 selective inhibitors.

In conclusion, PLD1 and PLD2 regulate viability, proliferation, and migration of PCa bone metastasis-derived cell lines C4-2B and PC-3. PLD also appears to be involved in the response to controlled-serum starvation, thus it may play a role in cancer cells resilience in the tumor microenvironment.

SMYD2 Lysine Methylation Signaling in Breast Cancer

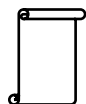
Alexandre CASANOVA ¹, Gaël ROTH ¹, Yohann COUTE ², Pierre HAINAUT ¹, Nicolas REYNOIRD ¹

1. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209 - CNRS UMR 5309, Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France
2. Laboratoire Biologie à Grande Echelle U1038 INSERM/CEA/UGA
Biosciences and Biotechnology Institute of Grenoble, Grenoble, France
Contact: alex_casanova_75@hotmail.fr

Keywords: breast cancer, lysine methylation, cytoskeleton remodelling

Protein post-translational modification is a key biological mechanism increasing the protein functional repertoire, therefore participating in cells adaption to environmental changes. Lysine methylation signaling is a highly specific and dynamic process catalysed by lysine methyltransferases, well known to impact chromatin regulation through histone methylation, as well as cell signaling pathways through non-histone proteins methylation. SMYD2 is a methyltransferase overexpressed in a wide range of cancer types. Its oncogenic activity has been linked to non-histone substrates methylation in cancer-related pathways - such as p53 or MAPK pathways - suggesting the strong therapeutic potential through its specific inhibition.

In silico analysis showed that SMYD2 is overexpressed in 30% of invasive breast cancer, suggesting important downstream lysine methylation signaling in this cancer. Recently, SMYD2 depletion has been linked to decreased cell motility and invasiveness in breast cancer cells. Using proteomics approach, we found that SMYD2 mono-methylates a new protein crucial for breast cancer cell migration and we confirmed this event both in vitro and in breast cancer cells. Since lysine methylation acts as a docking site for other proteins we performed a SILAC-Peptide Pulldown and identified through proteomics approach specific methyl-sensitive binders of this protein. These methyl-sensitive binders are known to widely regulate actin cytoskeleton remodeling. We are now in the process of characterizing the biological outcomes and oncogenic consequences of this SMYD2 lysine methylation signaling in breast cancer cells, possibly linked to cell migration and invasiveness. This new SMYD2 lysine methylation axis could represent a major pathway whereby breast cancer cells acquire invasive properties to form distant metastasis, and could thereby be important therapeutic target.



PARP1 Inhibitor Derived Fluorescent Probes: Synthesis, Characterization and in Vitro Biological Evaluation in Breast Cancer Cell Lines

Pierre DAUMAR¹, Clémence DUBOIS^{1,2,‡}, Antoine GOISNARD^{1,‡}, Frédérique PENAULT-LLORCA², Mahchid BAMDAD¹, Emmanuelle MOUNETOU¹.

1. Université Clermont Auvergne, Institut Universitaire de Technologie, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France
2. Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France

‡ These authors contributed equally to this work

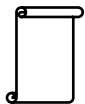
Contact: pierre.daumar@uca.fr

Keywords: PARP inhibitors, olaparib, breast cancer, fluorescent probes synthesis, intracellular distribution.

PARP inhibitors (PARPi) represent a promising cancer therapy targeting poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1), a nuclear enzyme involved in DNA repair. Several PARPi are currently evaluated in preclinical and clinical studies as targeted therapies for breast and ovarian cancers. For example, olaparib was recently approved by both FDA and EMA, while other drugs like rucaparib or niraparib showed good clinical potential.

A series of fluorescent probes (FLUO-PARPi) which exhibit structural similarity and behavior akin clinically relevant PARPi was synthesized. For example, the NH-piperazine functionality of Olaparib, which tolerates bulky substituents, was chosen to introduce a fluorochrome through an NHS-ester coupling reaction. Thus, the coupling of a synthetic Olaparib analog bearing the 2H-phtalazin-1-one active moiety to the commercial BODIPY-FL fluorescent probe was performed. The reaction occurred in a good 70% yield, after a short reaction time in acetonitrile. This FLUO-PARPi was isolated and purified by liquid chromatography and was fully characterized (¹³C NMR, ¹H NMR, HRMS, fluorescence spectroscopy). Analytical HPLC-UV-DAD analysis showed an excellent purity.

The cellular distribution of different FLUO-PARPi was then assessed in breast cancer cell lines (SUM1315, MDA-MB-231) cultured in both two and three dimensions. Such fluorescent cellular imaging agent allowed a better understanding of the PARP inhibitors molecular pharmacology, and particularly their intracellular distribution and cellular effects over time. This data would be of the utmost importance to accurately predict the response to PARP inhibitors targeted chemotherapy in cancer patients.



Preliminary Results of Phase 1 Clinical Trial Lip Re 1: Biodistribution and Dosimetry Assessments in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with ¹⁸⁸Re SSS Lipiodol

Kostas DELAUNAY^{1,2}, Etienne GARIN^{3,4}, Nicolas LEPAREUR^{3,4}, Sophie LAFFONT³, Valérie ARDISSON³

1. Université Paris Diderot, Paris, France
2. Département de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat Claude Bernard, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France
3. Centre Eugène Marquis, Rennes, France
4. NuMeCan U1241 - Nutrition, Métabolismes et Cancer, Rennes, France

Contact: delahunayhadrien@gmail.com

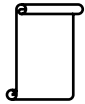
Keywords: radioembolization

Introduction: Describe the biodistribution, possible toxicities and calculate absorbed dose to target organs of ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol.

Methods: Description of biodistribution of ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol based on planar scintigraphic and tomoscintigraphic (SPECT) studies performed at 1, 6, 24, 48 and 72 hours post administration. Quantification in blood samples, in urinary excretion and in feces. Determination of Tumor on Non Tumor higher uptake (T/NT) during time. Calculate absorbed doses to target organs using MIRD formalism. Collect possible toxicities of the ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol.

Results: 6 patients were treated with 1581 $\pm$ 414 MBq of ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol. Uptakes were seen in liver (tumor and healthy liver) and in lungs only. All these uptakes were stable during time. A mean amount of 1,40 $\pm$ 0,75 % of ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol administered was excreted in serum samples at 6 hours then declined rapidly. A mean of 1,51 $\pm$ 1,57 % of administered activity was biologically eliminated in urines and in feces. 90.66 $\pm$ 1.59 % of detected activity on SPECT studies was in liver. 74.93 $\pm$ 1.8 % of detected activity on SPECT studies was in tumor. 19.09 $\pm$ 1.70 % of detected activity on SPECT studies were in healthy liver, 9.33 $\pm$ 1.61 % of detected activity on SPECT studies were in lungs with respectively 5.66 $\pm$ 1.11 % in right lung and 3.66 $\pm$ 0.51 % in left lung. All these uptake were stable during time. Mean absorbed doses were 8,42 $\pm$ 3,87 Gy to whole liver ; 45.61 $\pm$ 36.27 Gy to tumor ; 2.51 $\pm$ 1.85 Gy to healthy liver ; 2,45 $\pm$ 1,42 Gy to lungs. 4 patients had stable disease on CT scans at 2 months. Tolerance were excellent.

Conclusion: ¹⁸⁸Re-SSS Lipiodol has optimal and unexampled biodistribution, in vivo stability, tumor targeting and dosimetric characteristics for acceptable tolerance.



Adipose Cells Could Favor Breast Cancer Invasion by Inducing the Loss of the Tumor-Suppressor Profile of Mammary Myoepithelial Cells

Laetitia DELORT¹, Marion BERNARD-VERMERIE¹, Caroline DECOMBAT¹, Ali MOJALLAL², Céline AUXENFANS³, Florence CALDEFIE-CHEZET¹.

1. Clermont Auvergne University, INRA, UNH, Human Nutrition Unit, CRNH-Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand;
2. Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Service, Edouard-Herriot Hospital, F-69000 Lyon
3. Tissue and cell bank, Edouard-Herriot Hospital, F-69000 Lyon ; FRANCE

Contact: laetitia.delort@uca.fr

Keywords: breast cancer, myoepithelial cells, adipocytes

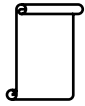
Obesity is a recognized breast cancer risk factor in postmenopausal women, and is also responsible for higher rates of recurrence and mortality. Among all the cell types present in the breast, myoepithelial cells (MyoEpCs) are considered as "tumor suppressors" since they could inhibit tumor growth, invasion and angiogenesis. During the transition from *in situ* to invasive ductal carcinoma, a disorganization of MyoEpCs is observed which favors the migration capacity of cancer cells. As adipose microenvironment could promote breast carcinogenesis, we would like to characterize its role on the functionality of MyoEpCs in a context of obesity.

For that, MyoEpCs (Hs 578Bst) were co-cultured with adipose stem cells (hASC) using a human cell line (hMAD) or with hASCs extracted from healthy women. We found that the viability of MyoEpCs (measured by resazurine test, Fluoroskan Ascent FL®) was decreased in the presence of adipose precursors (-23%, -10% respectively with hMAD and hASC, $p < 0.05$) associated with a slight increase of apoptosis (measured by annexin V-FITC/PI, K2 Image cytometer, Nexcelom). When hASC were differentiated into mature adipocytes (MA), the same impact on viability was observed (-11%, $p < 0.01$). Then, we evaluated the influence of obesity by using hASC obtained from thin or obese patients (hASC20, hASC30) differentiated into MA (MA20, MA30). Surprisingly, cells from obese women seemed to have a slightly less activity on MyoEpCs viability (-13% with hASC20 $p < 0.001$; -8% with hASC30, $p < 0.01$; -16% with MA20, $p < 0.01$; -8% with MA30, ns). These experiments highlighted the importance of cell-cell interactions since the adipose secretome presented less important effects on MyoEpCs proliferation.

Gene expression measurements revealed that MyoEpCs co-cultured with MA significantly expressed less AdipoR1 (RQ = 0.7) and CDH1 (RQ = 0.3), suggesting a loss of functionality of MyoEpCs. In addition, an increase in the expression of genes normally little or not expressed by MyoEpCs was observed. For example, the expression of pro-inflammatory molecules (leptin, IL6 and TNF α) or involved in cell adhesion (fibronectin1) appeared to be increased, contrary to that of genes involved in the degradation of the extracellular matrix (MMP10, SERPINE).

These preliminary results confirmed that adipose cells and their secretome could influence the behavior of MyoEpCs and would be responsible for the loss of the "tumor suppressor" status of these cells. A 3D model of organoids is currently developed to evaluate the influence of adipose secretome on the structure and functionality of MyoEpCs and will help to identify new preventive and therapeutic targets for breast cancer.

Project funded by ARC Foundation for cancer research



Poster # 45

The RNA Splicing Factor SRSF2 and the DNA Damage Sensor MRE11 Promote Lung Tumor Progression

Manal KHALIFE^{1,2}; Tao JIA^{1,2}; Marie LEVERVE^{1,2}; Amélie PUCCIARELLI^{1,2}; Agnese CRISTINI³; Nina LEPELTIER^{1,2}; Carmen GARRIDO⁴; Olivier SORDET³; Sylvie GAZZERI^{1,2}; Béatrice EYMIN^{1,2}

1. INSERM Unit U1209, CNRS UMR5309, Institute For Advanced Biosciences, Grenoble
2. University Grenoble Alpes, Grenoble
3. Cancer Research Center of Toulouse, INSERM UMR1037, Toulouse
4. INSERM Unit UMR866, University of Bourgogne, Dijon

Contact: Beatrice.Eymin@univ-grenoble-alpes.fr

Keywords: *SRSF2, MRE11, lung cancer, DNA damage response, DNA repair*

We previously described the overexpression of the splicing factor SRSF2 in lung adenocarcinoma patients. In this study, we addressed the functional consequences of such a deregulation. Using various lung adenocarcinoma cell lines, we first provided evidence that SRSF2 leads to the activation of the DNA Damage Response (DDR) as reflected by the accumulation of both phosphorylated γ -H2AX(Ser139) and ATM(Ser1981) proteins. This accumulation was associated with a decrease of the length and the speed of replicative forks as well as with an increased level of global transcription. Importantly, the pharmacological inhibition of replication initiation or transcription elongation strongly prevented the accumulation of P-H2AX(Ser139) protein in SRSF2-overexpressing cells. At a molecular level, we demonstrated that SRSF2 directly interacts with the MRE11 protein, a component of the MRN (MRE11-RAD50-NBS1) complex, recruits MRE11 into chromatin-enriched fractions and co-localizes with MRE11 in nuclear foci by a mechanism requiring active transcriptional elongation. We further showed that the cross-talk between SRSF2 and MRE11 proteins controls DNA repair process in favor of Homologous Recombination (HR). Importantly, the knock-down of the MRN complex by siRNA but not the pharmacological inhibition of MRE11 exonuclease or endonuclease activity strongly increased DNA damage and induced apoptosis in SRSF2-overexpressing cells. Finally, we showed that Srsf2 and Mre11 mRNA and protein levels are correlated in lung adenocarcinoma patients. More interestingly, high levels of both Mre11 and Srsf2 mRNAs correlated with poor prognosis in early stage lung adenocarcinoma patients. As a whole, these results provide the first evidence of a direct cross-talk between SRSF2 and MRE11 proteins in lung cancer. In this model, MRE11 promotes tumorigenesis by facilitating resistance to SRSF2-induced replication stress which may result from conflicts between transcription and replication.

Treatment Efficacy Modelling Combining Anti-PARP1 Olaparib® and Fractioned Irradiation on 3D Triple-Negative Breast Cancer Cultures

Clémence Dubois^{1,2}, Fanny Martin^{3,4}, Chervin Hassel^{4,5}, Antoine Goisnard^{2,6}, Pierre Daumar^{2,7}, Corinne Aubel^{5,8}, Emmanuelle Mounetou^{2,9}, Frédérique Penault-Llorca^{1,10} and Mahchid Bamdad².

1. Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France.
2. Université Clermont Auvergne, Institut Universitaire de Technologie, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France.
3. Département de Radiothérapie, Centre Jean Perrin, F-63000 Clermont Ferrand, France.
4. CHU Purpan, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, INSERM, UMR 1043 / CNRS UMR 5282, Antigen Presenting Cells and CD4 T cell responses, F-31024 Toulouse, France.
5. Université Clermont Auvergne, Faculté de Médecine, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, F-63000 Clermont Ferrand, France.

≠ These authors contributed equally to this work

¥ These authors contributed equally to this work

¶ These authors contributed equally to this work

Contact: clemence.dubois@uca.fr

Keywords: triple-negative breast cancer, TNBC, anti-PARP1 olaparib, fractioned radiotherapy, co-treatment, 3D cell cultures, spheroid, transcriptomic analysis

The “Triple-Negative Breast Cancer” (TNBC) subtype is particularly aggressive and of poor prognosis. To improve the patient outcome, targeted therapies such as Poly-ADP-ribose Polymerase inhibitors were developed in preclinical and clinical studies. Thus, in order to improve their efficacy, PARP1 inhibitors may be used in combination with radiotherapy, as both strategies aim to increase the number of lethal DNA double-stranded break in tumour cells. In this study, the effectiveness of a combinatory treatment combining the anti-PARP1 Olaparib and fractioned irradiation was studied on two TNBC models cultured in 3D condition (spheroids), which mimics the tumour micro environment. Firstly, for both cell lines models SUM1315 and MDA-MB-231, the co-treatment induced a 1.7 to 3-fold DNA double-strand breaks increase compared to irradiation alone or Olaparib alone. More, the long-term clonogenic cell survival capacity of these models was dramatically decreased after Olaparib (5 µM for 5 days) combined to irradiation (5 x 2 Gy) compared to Olaparib treatment alone (5 µM) or radiotherapy alone (5 x 2 Gy). Similar results were obtained on spheroids from both cell line models. Indeed, a strong decrease in spheroid size, metabolic activity and viability was detected after a long-term (10 days) co-treatment with low dose Olaparib (5 µM) and fractioned irradiation (10 Gy) compared to each treatment regimen alone. More, the transcriptomic in silico study highlighted the highly metastatic phenotype of the two models and particularly the neuronal commitment of SUM1315 cell line. These works led to the promising perspective of a (i) daily (ii) low dose and (iii) long-term Olaparib administration coupled to fractioned radiotherapy on resistant metastatic breast cancers, and possibly for brain localizations, given the very difficult handling of these advanced stages.

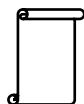
Epigenetic (Mis)Regulation of Circadian Clocks in Liver Cancer

F ANDRIANI, I SAIDI, H BOYER, K PADMANABHAN

Institut de génomique fonctionnelle de Lyon, Molecular and epigenetic regulation of biological clocks,
Ecole Normale Supérieure de Lyon, France
Contact: francesca.andriani@ens-lyon.fr

Keywords: Biological clock, H2A.Z, Liver Cancer

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the fastest rising causes of cancer-related deaths worldwide. Unlike developing countries where the major risk factors are rooted in viral infections, HCC in developed nations is increasingly occurring in the background of fatty liver disease and metabolic syndrome. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), exhibited by nearly 90% of obese patients, is a putative risk factor for HCC development. Excessive fat accumulation induces liver injury and inflammation, which progresses to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in some cases. Further development of fibrotic scar tissue and cirrhosis predispose patients to HCC development. Recent studies have uncovered that circadian clock deregulation via chronic jet lag simulation is also a risk for malignant transformation. Clock-knockout mice are obese, display hepato-steatosis and increased glucose intolerance and increased rate of HCC development. While transcriptional regulation has been the focus of circadian studies for nearly 2 decades, a central role for chromatin in regulating circadian metabolism and physiology has become evident in the past few years. The relatively rare histone variant protein H2A.Z is an essential chromatin component and epigenetic regulator and our preliminary data indicate a crucial role in establishing cellular clocks. High expression of H2A.Z has been reported in several type of cancer including hepatocellular carcinoma (HCC). Moreover, in HCC patients, the higher levels of H2A.Z correlate with poorer outcomes. In work funded by a CLARA Oncostarter project, we investigate whether the mis-regulation of H2A.Z is implicated in modulating circadian epigenome to drive liver disease development.



Poster # 48

Digging Deeper: An *in-vivo* Study on the Role Of Bcl-XL in Mammalian Development

Lea JABBOUR, Nikolay POPGEORGIEV, Trang NGUYEN, Rudy GADET, Olivier LOHEZ, Ruth RIMOKH, Germain GILLET

Centre de recherche en cancérologie de Lyon, U1052 INSERM, UMR CNRS 5286, Université Lyon I, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

Contact: lea.jabbour@lyon.unicancer.fr

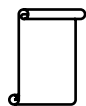
Keywords: Bcl-2 family, apoptosis, mitochondria, ER, calcium signaling

Bcl-2 proteins are major regulators of the mitochondrial pathway of apoptosis. Bcl-xL, an anti-apoptotic Bcl-2 homolog, has a double subcellular localization, present at both the mitochondria and the endoplasmic reticulum (ER). Bclx deficient mice die prematurely at E13, where massive apoptosis occurs in immature cells of the nervous and the hematopoietic systems.

Our project aims at evaluating the respective contributions of the mitochondrial and reticular pools of Bcl-xL during embryonic development and tumor progression. To do so, we generated genetically modified mice expressing exclusively Bcl-xL at the ER, referred to as KIM or mitochondria, referred to as KIR.

KIM mice die one day after birth, while KIR mice are currently viable. Subcellular fractionation experiments on mice embryonic fibroblasts (MEFs) validated the exclusive Bcl-xL localization in these mice. Interestingly in KIM mice, massive apoptosis in the brain and the spinal cord was detected at E13. However, no difference in mature hematopoietic cells between KIM and WT mice was found, suggesting that the presence of Bcl-xL at the level of the ER is critical for hematopoiesis. By performing cell death assays, we showed that KIM MEFs have increased vulnerability to apoptotic stimuli compared to wild-type (WT) and KIR MEFs but are more resistant to ER stress. Moreover, KIM MEFs displayed increased calcium (Ca²⁺) sensibility at the ER and KIR mitochondria significantly take up Ca²⁺.

Currently, we are analyzing the response of these MEFs to ER stress by focusing on the Unfolded Protein Response (UPR) in order to correlate these observations with the ability of Bcl-xL to control major parameters such as Ca²⁺ trafficking and ROS production. Furthermore, we will analyze the capacity of KIM and KIR MEFs to migrate and their metabolic profiles. Overall, this work may shed new light on the actual roles of the ER pool of Bcl-xL, mainly during embryonic development.



Non-Invasive Follow up of Chemotherapy Efficacy in Murine Models of Ovarian Cancer and Peritoneal Carcinomatosis

T. MICHY^{1, 2}, M. GUIDETTI², J. VOLLAIRE², JL. COLL², V. JOSSERAND²

1. Service de Chirurgie Gynécologique, CHU Grenoble
2. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Univ Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France

Contact: veronique.josserand@univ-grenoble-alpes.fr

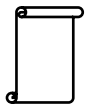
Keywords: ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis, paclitaxel, carboplatin

Ovarian cancer is the leading cause of death among gynecological malignancies with a 5 years survival rate of 17% for disseminated disease. The current treatment is based on extensive cytoreductive surgery associated with chemotherapy. Unfortunately, this therapeutic approach is not yet efficient enough and is associated with strong adverse effects. There is thus a crucial need for alternative antitumor therapeutic strategies and these require, at a certain stage of their development, to prove their effectiveness in vivo in preclinical studies using relevant animal models.

We set up mice models of primary human ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis whose development has been characterized and we calibrated their response to conventional chemotherapy. Nude mice were injected either sc or ip by human ovarian carcinoma cells stably expressing luciferase (SKOV3pGL3). When carcinomatosis was established, mice were randomized and some mice received 3 chemotherapy cures (Paclitaxel+carboplatin) while others received the vehicle. Subcutaneous tumors' growth was measured by caliper while peritoneal carcinomatosis was monitored by bioluminescence imaging. At the end of the experiment biochemical analyses were performed on blood samples.

In the subcutaneous model, mice that had received chemotherapy displayed significantly lower tumor volume (-63%) compared to control mice 2 weeks after the end of the treatment. In mice bearing peritoneal carcinomatosis, bioluminescence demonstrated a total tumor load decreased by 62% as soon as 3 days after the end of the treatment. However, undesired toxicity related to treatment was evidenced.

We set up 2 relevant mice models of human ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis in which we calibrated therapeutic response to conventional chemotherapy so that they could be used as a standard to evaluate new antitumor therapeutic strategies.



Redefining Malignant Pleural Mesothelioma Types as a Continuum Uncovers Immune-Vascular Interactions with Clinical Implications

N. ALCALA^{1,#}, L. MANGIANTE^{1,#}, N. LE-STANG², C.E. GUSTAFON³, S. BOYAULT⁴, MESOPATH/MESOBANK networks, J-Y. BLAY^{5,6}, S. LANTUEJOUL^{2,7}, R. BUENO³, C. CAUX⁸, N. GIRARD^{6,9}, J.D. McKay¹, M. FOLL^{1,†}, F. GALATEAU-SALLE^{2,†}, L. FERNANDEZ-CUESTA^{1,†}

1. Section of Genetics, International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO), Lyon, France
2. Department of Pathology, Centre Léon Bérard (CLB), Lyon, France
3. Division of Thoracic Surgery, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
4. Translational Research and Innovation Platform, Cancer Research Centre of Lyon (CRCL), Lyon, France
5. Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard (CLB), Lyon, France
6. European Reference Network (ENR-EURACAN)
7. University Grenoble Alpes, Grenoble, France
8. Department of Immunity, Virus, and Inflammation, Cancer Research Centre of Lyon (CRCL), Lyon, France
9. University Lyon 1, Lyon, France ; INSERM U932, Paris, France ; Institut Curie, Paris, France

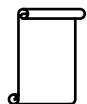
#These authors contributed equally to this job

†These authors jointly supervised this work

Contact: mangiantel@students.iarc.fr

Keywords: pleural mesothelioma, immunotherapy, angiogenesis, prognosis, continuum, MESOMICS project, French MESOBANK

Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) is an aggressive disease related to asbestos exposure, with no effective therapeutic options. We have performed unsupervised analyses of RNA-seq data of 284 MPM tumours. A continuum of molecular profiles appeared to explain the prognosis of this disease better than discrete models based on the histopathological classification or on expression data. We identified the immune and vascular pathways as major sources of molecular variation, with strong differences in the expression of immune checkpoints and pro-angiogenic genes across samples; the extrema of this continuum had very specific molecular profiles: a "hot" bad-prognosis profile (median survival of 7 months), with high lymphocyte infiltration, and high expression of immune checkpoints and pro-angiogenic genes; a "cold" bad-prognosis profile (median survival of 10 months), with low lymphocyte infiltration and high expression of pro-angiogenic genes; and a better-prognosis profile (VEGFR2+/VISTA+, median survival of 36 months), with high expression of the immune checkpoint VISTA and the pro-angiogenic VEGFR2 gene. We selected five genes belonging to the immune and vascular pathways (CD8A, PDL1, VEGFR3, VEGFR2, and VISTA), which expression was enough to capture the three molecular profiles, to validate the expression of these genes at the protein level by immunohistochemistry and to replicate the molecular profiles as well as their prognostic value in an independent series of 77 MPMs. These data may inform future classifications of MPM and provides insights that may assist personalised therapeutic approaches for this disease.



Modulating G9a/GLP Post-Translational Modifications Tightly Regulates GR Signaling from Leukemia to Breast Cancer

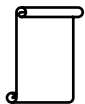
Coralie POULARD¹, Michael R STALLCUP², Muriel LE ROMANCER¹

1. INSERM U1052, CNRS UMR5286, Université Lyon 1, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France
2. Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Norris Comprehensive Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089

Contact: coraliepoulard@hotmail.com

Keywords: G9a, breast cancer, glucocorticoid receptor, méthylation, phosphorylation

Glucocorticoids (GC) activate the glucocorticoid receptor (GR), which binds specific DNA elements and recruits coregulators which remodel chromatin and regulate transcription of their target genes. As for many coregulators, the lysine methyltransferases G9a and GLP function in both activation and repression of transcription depending on the target gene. We demonstrated that G9a/GLP coactivator activity is modulated by methylation/phosphorylation. The coactivator function requires G9a/GLP self-methylation to provide a binding site for HP1 α , which is required as a cooperating coactivator for G9a/GLP. In contrast, phosphorylation by Aurora kinase B (AURKB) prevents binding to HP1 α and reduces coactivator function of G9a/GLP [1]. At the physiological level, we showed that G9a/GLP coactivator activity regulates selective physiological pathways: migration of lung cancer cell line and GC-induced cell death in leukemia. Indeed, using genome-wide analyses, we demonstrated that G9a, GLP and HP1 α are important contributors to GC-induced cell death in leukemia. Inhibition of AURKB sensitizes leukemia cells to GC-induced death in cell lines and relapsed patient samples [2]. When we performed correlation analysis of coregulators expression with patient survival in breast cancer, we found that in ER α negative breast tumors, high AURKB expression is associated with prolonged survival, whereas high expression of GR/G9a/GLP/HP1 α is associated with a shorter survival, suggesting that the methylation/phosphorylation switch may also regulate GR functions in ER α - breast tumors. The study of the molecular mechanisms involved and the biological and pathological consequences are under investigation and should allow to identify new biomarkers in breast cancer. [1] Poulard C, EMBO Rep, 2017. [2] Poulard C, PNAS, 2019.



Poster # 52

Rôle des forces mécaniques au cours de la progression du mélanome cutané

Gaël RUNEL

Inserm U1052 Centre de Recherches en Cancérologie de Lyon

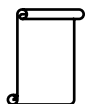
BioMeca

Contact : gael.runel@bio-meca.com

Mots clés : mélanome, bio-mécanique, microscopie à force atomique

Le mélanome est le cancer de la peau le plus meurtrier en raison de son fort potentiel métastatique et de sa résistance aux thérapies actuelles. Comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'acquisition du potentiel invasif du mélanome cutané est donc crucial. Depuis plusieurs années, nous travaillons à décortiquer les mécanismes moléculaires qui conduisent à l'initiation tumorale et au franchissement de la jonction dermo-épidermique indispensable à la dissémination des cellules de mélanome, et nous avons identifié de nouveaux acteurs importants (EMT-TFs et Tspan8). A ce jour, l'identification de mutations et moléculaires et de résistances aux traitements ne cessent de s'enrichir et permettent une meilleure prise en charge des patients, en développant de nouvelles thérapies ciblées. Malgré de nombreuses avancées dans la compréhension de ces mécanismes, peu d'études s'intéressent à l'organisation des cellules tumorales dans leur ensemble et au entre la tumeur et son microenvironnement.

Durant la mélanomagenèse et l'acquisition du caractère invasif, des changements structuraux au sein de la cellule et du tissu sont observés. Cependant, peu d'études se sont intéressées aux pressions pouvant s'exercer au sein d'un épiderme et sur la tumeur mélanocytaire pour limiter ses capacités d'invasion. C'est pourquoi, nous proposons d'étudier les propriétés nano-mécaniques de pression qui s'exercent mutuellement entre épiderme et mélanome en croissance, dans deux modèles in situ : un modèle de peau reconstruite en 3D et chez le poisson Medaka qui développe spontanément des mélanomes cutanés. Pour appréhender cette mécanique complexe, la microscopie à force atomique (AFM) se présente comme une technique de choix.



Poster # 53

Impact de variants mutés pour le domaine pres2 du Virus de l'Hépatite B chez des patients d'Afrique de l'Ouest : association avec le Carcinome Hépatocellulaire

Damien COHEN, Sumantra GHOSH

CRCL, INSERM U1052, CNRS 5286, Université de Lyon, 151 cours A Thomas, 69424, Lyon, France.

Contact : damien.cohen@inserm.fr

Mots clés : HBV, HCC, preS2 variants, west africa, prolifica

Hepatitis B virus (HBV)-related HCC (Hepatocellular Carcinoma) is endemic in West Africa (WA). Previous results from the PROLIFICA (Prevention of Liver Fibrosis and Cancer in Africa) (EU FP7) project have shown that individuals in WA have low viral loads (2,000 UI/mL) (Ghosh et al., 2016), an early onset of cirrhosis and a high occurrence of liver tumours (Lemoine et al., 2016). In this study population HBV deletions in the preS2 domain are frequently detected. This mutation profile differs from that seen elsewhere as it is centred on bps 412-429 of the surface gene and varies in length from 12 to 18 bps. Based on a phylogenetic analysis (n=302) the deletions appear to arise during the natural course of the infection, are potentially transmissible and their frequency significantly increases with disease progression (23% of chronic HBV carriers, 42% of cirrhotic patients and 57% of HCC patients, $p=0.01$).

In WA exposure to Aflatoxin B1 (AFB1), a carcinogenic mycotoxin contaminating food, is also commonplace. AFB1 exposure has been shown to reduce HBV replication in vitro (Lereau et al., 2012) and to explore whether such an exposure could be linked to the presence of the mutated HBV and associated with the low viral load in WA we have first assessed the degree of AFB1 exposure in the study population using the R249S TP53 mutation as a surrogate biomarker. 18% of the 155 individuals analysed carried this AFB1 associated mutation confirming the exposure of the study population to this carcinogen. Preliminary in vitro data obtained using several hepatocyte cell lines and primary hepatocytes confirm an impact of AFB1 exposure on HBV infection parameters (DNA, RNA and HBsAg and HBeAg levels) and these studies are now being extended to the HBV genotypes found in WA.

3D Biological Systems in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: New Tools to Better Mimic the Tumor Microenvironment

Odile FILHOL¹, Quentin FRANQUET^{1,2}, Nicolas PEILLERON^{1,2}, Catherine PILLET³, Caroline ROELANTS^{1,4}, Sofia GIACOSA¹, Irinka SERAUDIE¹, Clément SARRAZIN^{1,2}, Jean-Alexandre LONG², Gaëlle FIARD², Jean-Luc DESCOTES², Claude COCHET¹

1 Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1036, CEA, BIG-BCI, 38000 Grenoble, France

2 Centre hospitalier universitaire Grenoble Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France.

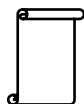
3 Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1038, CEA, BIG-BGE, 38000 Grenoble, France

4 Inovation, Paris, France

Contact: odile.filhol-cochet@cea.fr

Keywords: *Kidney cancer, spheroid, targeted therapy, tissue slice culture, Tumor model*

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is the third type of urologic cancer. At time of diagnosis, 30% of cases are metastatic with no effect of chemotherapy or radiotherapy. Current targeted therapies lead to a high rate of relapse and resistance after a short term response. Thus, the development of new treatments is challenging scientists and necessitates adapted models to test drug response. Here, we describe different 3D cultures models of ccRCC emphasizing the feasibility and the advantage of human ccRCC tissue slice culture as a preclinical model. We first generated 786-O spheroids that were treated with a panel of drugs. Dead cell quantification was recorded using an Incucyte microscope. We next used tissue slice culture from ccRCC PDX mice or fresh human renal carcinoma tissue (Urology department, CHU-Grenoble-Alpes) that were cultured in presence of drugs for 2 days. Then, slice tissue cultures were processed for fluorescent live and dead testing and immunohistochemistry analysis. The benefits of tissue slice culture are the preservation of the tumoral micro-environment, the rapidity of therapeutic sensitivity testing. The use of this preclinical model could predict patient clinical responses, with the longer-term goal of performing real-time therapeutic testing to inform clinical decision making.



Poster # 55



ET-D5, First-In-Class Synthetic Protein Phosphatase 1 (PP1) Inhibitor for the Treatment of Sarcomas

Aurélie JUHEM, Marion PASTOR, Delphine LECERCLE, Julie DEVERCHERE, Benoit BESTGEN, Andrei POPOV

Ecrins Therapeutics

Contact: aurelie.juhem@ecrins-therapeutics.com

Keywords: Phosphatase, veterinary oncology, clinical trial

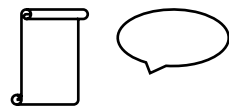
Background: ET-D5 is a new chemical entity and the first selective PP1 inhibitor to be evaluated in a clinical trial.

ET-D5 offers a comprehensive anti-cancer treatment, as the inhibition of PP1 produces an anti-proliferative and anti-vascular activities. PP1 is highlighted as a major protein in control of cell cycle progression and the overexpression of PP1 is positively correlated with bad prognosis in different tumors types, such as sarcomas.

Materials and Methods: ET-D5 was discovered in a phenotypic screening based on the cell cycle perturbation. After target identification and validation, we then evaluated ET-D5 in many in vitro and in vivo cancer models and refined its original mechanism-of-action. To develop this new chemical entity as an oral drug, realized a formulation screening and GLP regulatory toxicology studies were performed. ET-D5 efficacy is currently being evaluated in a comparative veterinary oncology Phase 1/2a clinical trial in companion dogs suffering from spontaneous sarcomas.

Results: Targeting the PP1, ET-D5 showed a strong in vitro and in vivo anti-cancer activity in several mouse xenograft models. GLP toxicology studies showed an excellent toxicology and safety profile. Furthermore, in the canine clinical trial, preliminary results showed ET-D5 efficacy in dogs with spontaneous sarcomas. According to RECIST 1.0 criteria, ET-D5 treatment leads to the tumor stabilization and induces a massive tumor necrosis.

Conclusions: Efficacy data, coupled with the successful completion of the regulatory toxicology studies provide a strong and relevant background for the development of ET-D5 as a first-in-class small molecule drug candidate in advanced human cancer patients.



Poster # 56

Hétérogénéité tumorale et échappement métastatique des carcinomes mammaires triples négatifs

Noura KHALED ^{1,2}, Nina RASOSEVIC-ROBN ^{1,2}, Flora PONELLE-CHACHUAT ^{1,2}, Mathieu Roche ^{1,2}, Sandrine VIALA ^{1,2}, Yves-Jean BIGNON ^{1,2}, Yannick BIDET ^{1,2}

1. IMoST - UMR 1240 Inserm / UCA - BP 184 - 58, Rue Montalembert - 63005 CLERMONT-FERRAND

2. Centre Jean Perrin - 58, Rue Montalembert - 63011 CLERMONT-FERRAND

Contact : Noura.KHALED@uca.fr

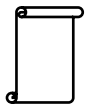
Mots clés : cancer de sein triple négatif (CSTN), métastase, hétérogénéité tumorale, microenvironnement immunitaire, RNA-Seq, cellules tumorales, cellules immunitaires, WebGestalt, mécanismes moléculaires, signature moléculaire, signature pronostique

Bien qu'aujourd'hui environ 9 femmes sur 10 guérissent de leur cancer du sein, la forte incidence de ce cancer contribue largement à la mortalité féminine chaque année. Cependant, il n'existe pas un cancer du sein, mais six sous-types dont le plus agressif est nommé « triple négatif » (CSTN) de par la faible expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, et l'absence d'amplification du récepteur HER2. Ce « caractère négatif » laisse ces tumeurs de mauvais pronostic sans thérapie ciblée. De plus, la grande hétérogénéité des populations cellulaires tumorales et immunitaires favorise le développement de métastases à distance.

Notre projet vise caractériser les clones tumoraux responsables de l'échappement métastatique et ainsi que l'impact du microenvironnement immunitaire sur la dissémination métastatique. Pour cela, 27 tumeurs mammaires triples négatives pour lesquelles un suivi >5 ans est disponible ont été classées selon qu'elles ont conduit ou non au développement de métastases sur cette période.

Pour chacune de ces tumeurs, une analyse transcriptomique fine par RNA-Seq a été conduite sur différents sous-clones de cellules tumorales et immunitaires. Une liste des gènes dont l'expression est statistiquement différente entre les tumeurs « métastasées » ou non a été générée. À l'aide d'outils tels que WebGestalt, les meilleurs candidats sont en cours de sélection, en fonction des voies de signalisation dans lesquels ils sont impliqués. La dérégulation de ces candidats sera confirmée au niveau protéique sur des coupes tumorales et rôle de ces candidats sera validé en culture cellulaire.

Ces résultats permettront de mettre en évidence les mécanismes et gènes responsables de la formation de métastases dans les CSTN. Une signature moléculaire restreinte issue de ces résultats pourrait ainsi avoir une forte valeur pronostique. Certains mécanismes moléculaires pourraient également ouvrir la voie à de nouvelles applications thérapeutiques.



Rôle des effets non-ciblés dans la réponse des cellules de cancer ORL à la radiothérapie

Riad LADJOHOUNLOU¹, Alexandra LAURET¹, Dominique ARDAIL^{1,2}, Gersende ALPHONSE^{1,2}, Claire RODRIGUEZ-LAFRASSE^{1,2}

1. Université Lyon 1, UMR CNRS 5822 / IPNL, Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine Lyon-sud, F-69921, Oullins cedex, France.

2. Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, 69495, Pierre-Bénite, France.

Contact : amidou.ladjohounlou@univ-lyon1.fr

Mots clés : effets ciblés, effets non-ciblés, radeaux lipidiques, radiorésistance

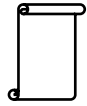
Objectifs : Évaluer in vitro, la contribution des effets ciblés et non-ciblés (effet bystander) des rayonnements ionisants ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués.

Méthodes : 2 lignées cellulaires de cancers ORL ayant des radiosensibilités opposées ont été utilisées. Les effets non-ciblés ont été évalués en utilisant un protocole de transfert de milieu. Celui-ci consiste à transférer le milieu des cellules irradiées (cellules donneuses) 2 heures après irradiation sur des cellules non irradiées (cellules receveuses). Les effets cytotoxiques produits tels que les lésions de l'ADN et la mort cellulaire ont été évalués.

Résultats : Les cellules donneuses SCC61 présentent une forte diminution de la survie cellulaire en réponse à l'irradiation. Lorsque le milieu de ces cellules irradiées est transféré à des cellules SCC61 receveuses, une cytotoxicité significative est également observée, témoignant de la présence des effets non-ciblés. La présence de lésions de l'ADN dans les cellules receveuses, mesurées par la formation de cassures double brin (foci H2AX) et des micronoyaux, a permis de confirmer la présence d'effets non-ciblés. Le transfert de milieu entre les cellules SCC61 et les cellules radiorésistantes SQ20B a permis d'établir que les cellules SQ20B pouvaient transmettre la signalisation bystander mais qu'elles ne pouvaient pas répondre aux signaux des cellules radiosensibles.

La présence de radeaux lipidiques, plateformes enrichies en céramide, jouent un rôle essentiel dans les effets non ciblés. En effet, dans les cellules SCC61, l'inhibition de la formation des radeaux lipidiques avec du MBCD (méthyl-béta-cyclodextrine) annule l'effet bystander.

Conclusions : Ces résultats permettent d'établir que les effets non-ciblés contribuent à la mort cellulaire des cellules radiosensibles alors que leur absence réduirait l'efficacité d'un traitement par radiothérapie. De plus, la membrane cellulaire jouerait un rôle majeur dans la transmission de ces effets.



ZEB1-Mediated Cancer Cell Plasticity Promotes Immune Escape in Melanoma

Maud LIGIER^{1,5}, Maxime GRIMONT^{1,3}, Laurent SERRE^{1,2}, Garance TONDEUR², Jonathan LOPEZ^{1,2}, Agnès TISSIER^{1,3}, Christophe CAUX¹, Stéphane DALLE^{1,2}, Alain PUISIEUX¹, Julie CAMEL^{1,3}

1. Centre de Recherche en cancérologie de Lyon
2. Hospices Civiles de Lyon
3. INSERM
4. CNRS
5. Université Claude Bernard Lyon 1

Contact: maud.ligier@lyon.unicancer.fr

Keywords: *cellular plasticity, immune microenvironment, immune escape, resistance to immunotherapy anti-PD1*

Melanoma is the most aggressive type of skin cancer whose treatment at a metastatic stage with targeted and immunotherapies is still faced with severe problems of resistance. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) is a major cancer cell plasticity process driving tumorigenesis, stemness, immune escape and resistance to treatment in carcinoma (Caramel et al, 2018). In melanoma, the EMT inducing transcription factor ZEB1 plays a major oncogenic role (Caramel et al, 2013) driving resistance to MAPK targeted therapies (Richard et al, 2016). We now investigated whether and how ZEB1-mediated cancer cell plasticity may promote the immune evasion of melanoma cells and the remodeling of the immune microenvironment. ZEB1 gain or loss of function approaches implemented in vivo in mouse immunocompetent syngenic xenograft models showed that ZEB1 increases tumor growth and modifies the composition of the immune infiltrate, in particular with a strong decrease in T CD8 lymphocytes and NK cells and an increase in the number of regulatory T cells. As regards to the molecular mechanisms, the production of CXCL10 in the secretome of ZEB1 overexpressing tumors is strongly reduced, that could explain the exclusion of LT CD8. We also demonstrated that ZEB1 drives a stem-like phenotype associated with the loss of differentiation-related antigens. ZEB1 also increases the expression on tumor cells of immune checkpoint protein ligands such as PD-L1, thus sending an inhibitory signal to T cells. These results are supported by analyses of the immune infiltrate in a cohort of human melanoma samples with a significant inverse correlation between the tumoral expression of ZEB1 and the percentage of LT CD8 infiltrating the tumor. In the future, the putative consequences of ZEB1-mediated cancer cell plasticity on resistance to anti-PD1 immunotherapy will be investigated both in vivo and in a cohort of first-line PD1-treated patients from the Hospital Lyon Sud.

Externalized Proteins in EMT-driven Cancer Cell: Characterization of Externalized Vimentin

L MALET^{1,2}, I DUMOULIN^{1,2}, M THIRION^{1,2}, G DE SOUZA^{1,2}, A MONROGER^{1,2}, M OUZOUNOVA^{1,2}, L SERRE^{1,2}, A-P MOREL^{1,2}, JJ DIAZ^{1,2}, A PUISIEUX^{1,2}, P SAINTIGNY^{1,2}, MA ALBARET^{1,2}

1. Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Centre de recherche en cancérologie de Lyon, Lyon, 69008, France

2. Department of translational Research and Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France

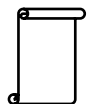
Contact: Lucie.MALET@lyon.unicancer.fr

Keywords: *externalized proteins, vimentin, triple negative breast cancer, epithelio-mesenchymal transition*

Accumulating evidence suggests that proteins usually expressed in the intracellular compartment of non-transformed cells may be translocated at the external leaflet of the plasma membrane during tumorigenesis. These proteins, without canonical transmembrane domains and signal sequences, can be exported at the plasma membrane of tumor cells where they exhibit new functions in tumorigenesis. These studies relied on the emergence of a new class of proteins, the externalized proteins (eProts). The Epithelio-Mesenchymal Transition (EMT) allowing conversion of epithelial cells to mesenchymal cells plays an important role in many steps of tumorigenesis and in resistance to targeted therapies. In view of this, EMT-driven cancer cell plasticity is considered as a challenge in cancer therapy. We propose that EMT-associated eProts may represent a promising source of targets for the treatment of cancer therapy.

We developed an in-house proteomic approach allowing the enrichment of surface proteome in eProts and their identification by mass spectrometry. Using a model of EMT-driven breast cancer representative of the triple negative breast cancer (TNBC), we identified and confirmed the externalized form of vimentin (eVim) by Immunofluorescence (IF), electronic microscopy and co-immunoprecipitation analysis. Using a panel of 9 TNBC cell lines, preferential expression of eVim in mesenchymal TNBC cell lines was confirmed by IF, subcellular fractionation and WB analysis. Furthermore, by eVim targeting experiments, we highlighted in vitro and confirmed in vivo that eVim is involved in viability of mesenchymal TNBC cell lines playing a role in proliferation and caspase dependent apoptosis. Finally, we deciphered that regulation of these crucial cellular functions by eVim is mTOR pathway dependent.

In conclusion, eVim demonstrated as an EMT-associated eProts involved in tumorigenesis of mesenchymal TNBC seems to be a promising target for treatment of EMT-driven breast cancer.



SMYD3 Lysine Methylation Signaling in Cancer

Valentina LUKINOVIC¹, Gaël ROTH¹, Alexandre CASANOVA¹, Pascal JANSEN², Michiel VERMEULEN², Pawel MAZUR³, Pierre HAINAUT¹, Nicolas REYNOIRD¹

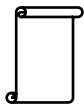
1. Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209 - CNRS UMR 5309, Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France
2. Department of Molecular Biology, Radboud University, Nijmegen, Netherlands
3. Department of Experimental Radiation Oncology, MD Anderson Cancer Center, Texas University, Houston TX, USA

Contact: valentina.lukinovic@univ-grenoble-alpes.fr

Keywords: *post-translational modifications, lysine methylation, SMYD3, lung cancer*

Development and progression of many types of cancer are under the epigenetic and cell signaling control of gene expression through post-translational modifications (PTMs) of proteins, dysregulation of which often occurs in human pathologies. Lysine methylation signaling is a dynamic and reversible PTM, regulating biological functions through specific activities of methyltransferases and demethylases enzymes. SMYD3 is a methyltransferase overexpressed in at least 15 types of cancer. Its first clear oncogenic activity was found in RAS-driven lung and pancreatic adenocarcinomas through regulation of MAP3K2. Loss of SMYD3 in KRAS-induced mouse model reduces tumor progression thereby implying its therapeutic potential. However, SMYD3 also participates in progression of RAS-independent aggressive lung cancer subtypes, such as lung squamous cell carcinoma (SCC). Therefore, identifying further signaling of SMYD3 can offer promising targets for lung cancer subtypes, as well as for fighting acquired resistance to actual therapies.

Using methylation assay on a protein array with more than 9500 candidates, we discovered a new substrate of SMYD3 and characterized the methylation event in vitro and in cell. Moreover, we identified a potential crosstalk mechanism between methylation and phosphorylation on this new SMYD3 substrate, where the methylation can regulate its high phosphorylation level required for its proper activity. Further, we identified a phosphatase complex to be specifically repelled by SMYD3 methylation. We hypothesize that methylation by SMYD3 can have a direct impact on role of this protein in DNA repair in cancer cells and can link SMYD3 to cancer progression through a new oncogenic signaling. Therefore, a better understanding of this new signaling will be extremely helpful for further translational studies in cancers, especially ones with high resistance to actual therapy or without valid therapeutic option like SCC subtype of lung cancers.



Développement et caractérisation de modèles d'études précliniques de chondrosarcome

Elise MAUBERT¹, Roxane AUTISSIER^{1, 2}, Aurélien VOISSIERE¹, Yvain GERARD¹, Sébastien SCHMITT¹, Philippe Auzeloux¹, Françoise DEGOUL¹, Caroline PEYRODE¹, Valérie WEBER¹, Jean-Marie BONNY², Guilhem PAGES², Leslie MAZUEL^{1, 2}, Elisabeth MIOT-NOIRAULT¹

1. UMR 1240 Inserm, IMoST/Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

2. UMR370 INRA, QuaPA, AgroResonance, Saint Genès Champanelle, France

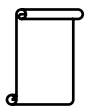
Contact : elise.maubert@inserm.fr

Mots clés : chondrosarcome, protéoglycanes, hypoxie, SWARM, H-EMC-SS, TEP, TEMP, IRM-CEST

Le chondrosarcome est caractérisé par une matrice extracellulaire riche en protéoglycanes et un cœur hypoxique rendant cette tumeur chimio- et radio-résistante. L'UMR 1240 Inserm, IMoST/UCA développe une stratégie thérapeutique bispécifique ciblant ces caractéristiques et doit disposer de modèles expérimentaux murins qu'il faut développer et caractériser.

Le premier modèle consiste en l'implantation d'un fragment tumoral (1mm³) de chondrosarcome de rat (SWARM) en sous cutanée et les deux autres en l'injection paratibiale de 3.10⁶ de cellules de chondrosarcome humain (H-EMC-SS, non conventionnel, ou JJ012 conventionnel). Les deux premiers modèles ont été caractérisés quantitativement par imagerie nucléaire et IRM. Des acquisitions TEMP au 99mTc-NTP 15-5 (20MBq, 30 min post injection) et TEP au 18F-MISO (20MBq, 4h post-injection) ont été réalisées pour quantifier respectivement la teneur en protéoglycanes et l'hypoxie. L'IRM 11,7 Teslas est réalisée avec un contraste de type échange chimique (CEST) permettant d'imager plusieurs métabolites en un seul examen non invasif (fonctions -OH des protéoglycanes entre 10 et 750Hz et fonctions -NH₂, 900-1200Hz, et -NH 1600-2000Hz pour le pH). Des contrôles histologiques qualitatifs (bleu alcian, pimonidazole) ont été réalisés.

Une augmentation significative d'expression des protéoglycanes entre la tumeur et le muscle est présente pour le modèle SWARM (ratio de 4,95 (±0,961) en TEMP et 4,07 (±1,47) en IRM CEST), mais pas pour le modèle H-EMC-SS. Concernant la caractérisation du statut hypoxique, une augmentation significative de l'hypoxie est retrouvée pour le modèle H-EMC-SS (ratio de 1,76 (±0,87) en IRM CEST), mais pas pour le modèle SWARM. Les analyses histologiques qualitatives, confirment ces résultats. Ainsi, les deux modèles peuvent être utilisés pour étudier une caractéristique du chondrosarcome. La caractérisation du troisième modèle (JJ012) est en cours et permettra peut-être d'allier les deux caractéristiques.



Synthèse et évaluation pharmacologique de nouvelles familles de naphtoquinones à visée antitumorale

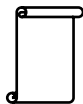
El-mahdi OURHZIF^{1, 3}, Yves TROIN¹, Pierre CHALARD¹, Caroline DECOMBAT², Florence CALDEFIE-CHEZET², Mohamed AKSSIRA³, Mostafa KHOUILI⁴

1. Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, ICCF, F-63000 CLERMONT-FERRAND
2. Université Clermont Auvergne, INRA, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, F-63000 CLERMONT-FERRAND, France
3. Université Hassan II de Casablanca, FST Mohammedia, Laboratoire de Chimie Physique et Chimie Bioorganique, Maroc
4. Université Sultan Moulay Slimane, FST Béni Mellal, Laboratoire de Chimie Organique et Analytique, Maroc

Contact : e-mahdi.ourhzif@etu.uca.fr

Mots clés : cancer du sein, naphtoquinones, activités anti tumorales

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes. En 2015, 54042 nouveaux cas et 12000 décès ont été estimés en France. Au Maroc, le cancer du sein représente la première cause de mortalité féminine par cancer, l'incidence est d'environ 6650 nouveaux cas et 2880 décès. En raison de son impact majeur sur la population, cette maladie représente un problème de santé publique critique qui nécessite des recherches supplémentaires aux niveaux moléculaires afin de définir son traitement spécifique. Aujourd'hui plusieurs molécules à visée anticancéreuse sont proposées dans le traitement du cancer. Il s'agit essentiellement : Tamoxifène, 5-FU et Paclitaxel, le monde végétal est une source de nouveaux principes actifs qui peuvent nous amener à découvrir de nouveaux médicaments, qu'ils soient directement isolés du milieu naturel ou synthétisés à partir de molécules extraites de celui-ci. L'objectif de ce travail est contribué au développement de nouvelles familles de naphtoquinones, nouveaux principes actifs anticancéreux et l'évaluation des propriétés biologiques potentielles des molécules synthétisées sur différents modèles cellulaires tumoraux, notamment la validation de leur activité antiproliférative vis-à-vis des lignées cellulaires MCF-7 du cancer du sein. Nous nous intéressons en particulier à la préparation d'une gamme de composés permettant d'introduire une variabilité de groupements fonctionnels. 3 familles ont été retenues qui diffèrent de par leurs substitutions. Tous les composés de ces familles ont été testés pour vérifier leur activité biologique potentielle, les résultats préliminaires de ces tests ont montrés une activité antiproliférative intéressante sur le modèle cellulaire MCF-7 avec 100 % d'inhibition dès 10 µg/ml.



Signatures géniques immunes de pancancer immuno-oncology 360 (io360™) panel de nanostring prédisent la réponse au NIVOLUMAB du cancer pulmonaire non à petites cellules métastatique (CPNPCm)

N. Radosevic-Robin ¹, S. Ong ², S. Warren ³, M. Kossai ¹, C. Godfraind ⁴, M. Masson ⁵, H. Janicot ⁶, P. Merle ⁶, P. Dubray-Longueras ⁵, X. Durando ⁵, P. Morel ⁷, A. Cesano ⁷, F. Penault-Llorca ¹

1. Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
 2. Bioinformatics Department, NanoString Technologies Inc., Seattle, Etats-Unis
 3. Biology Department, NanoString Technologies Inc., Seattle, Etats-Unis
 4. Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Clermont-Ferrand, Nouvel Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand
 5. Département d'oncologie médicale, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
 6. Département de pneumologie, CHU de Clermont-Ferrand, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand
 7. Département des affaires médicales, NanoString Technologies Inc., Seattle, Etats-Unis
- Contact : nina.radosevic.robin@gmail.com

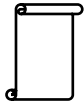
Mots clés : immunothérapie, biomarqueurs, cancer du poumon

Introduction : Les inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immune (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) induisent une réponse notable mais seulement dans une petite fraction de patients (pts) atteints de CPNPC, d'où la nécessité de biomarqueurs robustes pour sélectionner les pts qui bénéficieront de ce type de traitement. La signature génique TIS (Tumor Inflammation Signature, 18 gènes), qui fait partie de PanCancer IO360™, un nouveau test d'expression génique développé par NanoString Technologies, mesure la suppression de la réponse immune adaptative au site tumoral, nécessaire pour la bonne réponse aux ICI. Nous avons évalué la capacité de TIS et des autres signatures d'IO360™ à prédire la réponse au NIVOLUMAB des pts atteints d'un CPNPCm.

Matériel et méthodes : ARNs extraits des tissus tumoraux de 70 pts de CPNPCm, traités par le NIVOLUMAB seul, ont été profilés par IO360™ (770 gènes). L'analyse statistique a évalué la capacité prédictive et pronostique de TIS ainsi que d'autres signatures géniques du test.

Résultats : TIS prédit la réponse au NIVOLUMAB de façon significative ($p=0,003$). Les autres signatures (de IFN γ , de cellules myéloïdes suppressives etc) ont démontré une capacité prédictive similaire ($p=0,0026-0,003$). TIS était également associée à la réponse des adénocarcinomes ($p=0,02$) et des carcinomes épidermoïdes ($p=0,05$). Néanmoins, la capacité prédictive de toutes les signatures était altérée chez les pts fumeurs. Malgré le niveau similaire de l'activité immune dans les tumeurs avec et sans K-RAS muté, l'enrichissement pour TIS et autres signatures immunes a été associé avec la survie prolongée seulement chez pts atteintes des tumeurs mutées.

Conclusion : Plusieurs signatures de PanCancer IO360™ peuvent significativement prédire la réponse au NIVOLUMAB et le bénéfice clinique pour un patient atteint de CPNPCm. Nos résultats encouragent l'usage et la validation du test dans les autres cohortes des pts traités par les ICI.



Poster # 64

Kinome Wide Sirna Screen Identifies New Potential Therapeutic Targets in Prostate Cancer

Eric Sulpice, Patricia OBEÏD, Stéphanie COMBE, Laurent GUYON, Ricky BHAJUN, Amandine PITAVAL, Xavier GIDROL

Univ. Grenoble Alpes, CEA, INSERM 1038 - IRIG-BGE-Biomics, 38000 Grenoble, France

Contact: eric.sulpice@cea.fr

Keywords: functional genomics, RNAi, cancer, new therapeutic targets

Despite therapeutic advance and early diagnostic implementation, prostate cancer (PC) remains the second leading cause of death from cancer for men. While early stage localized diseases can be successfully treated by radiation therapy and/or surgery, the therapeutic arsenal in men with late-stage metastasis cancer is still limited. There is therefore a need to identify novel therapeutic targets in prostate cancer. To identify kinases involved in the regulation of prostate epithelial cells proliferation/differentiation balance, we have developed a RNA interference-based high content screening approach. Using a kinome-wide siRNA library and seven different prostate cell models, representative of the different stages of the pathology, we have identified that the Never In Mitosis gene-A-related kinase 7 (NIMA-related kinase 7/NEK7) silencing, induced a dramatically decrease of cell proliferation and aggressiveness of metastatic prostate cell line in a soft agar assay. These results could be explained, in part, as NEK7 is a centrosomal serine/threonine-protein kinase required for proper spindle formation and centriole duplication. Moreover, we showed here that NEK7 is also involved in primary ciliogenesis.

Polysarcosine-based Highly-Loaded Antibody-Drug Conjugates (ADC) Drug-Linker Platform

Warren VIRICEL¹, Guy FOURNET², Sabine BEAUMEL³, Emeline PERRIAL³, Sébastien PAPOT⁴, Charles DUMONTET³, Benoît JOSEPH²

1. Mablink Bioscience, 14 rue Waldeck Rousseau, 69006 Lyon
2. Université de Lyon, Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires - UMR CNRS 5246, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex
3. Université de Lyon, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM 1052, CNRS 5286, 8 avenue Rockefeller, 69008 Lyon
4. Université de Poitiers, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers (IC2MP) - UMR CNRS 7285, Groupe « Systèmes Moléculaires Programmés », 4 rue Michel-Brunet, TSA 51106, 86073 Poitiers

Contact: w.viricel@mablink.com

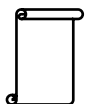
Keywords: *antibody-drug conjugates, antibody, bioconjugation, drug delivery*

Antibody-drug conjugates (ADCs) represent an emerging class in immune-oncology. Expected improvements in the field rely on the design of new technologies that influence the physicochemical properties of the conjugates. Key parameters such as (i) plasmatic stability, (ii) Drug-Antibody-Ratio (DAR), (iii) conjugation position on the antibody, (iv) overall hydrophobicity and homogeneity of the conjugates dictates pharmacokinetics (PK) properties, efficacy and tolerability of ADCs.

In this work we report a novel generation of strongly hydrophilic polysarcosine (PSAR)-containing drug-linkers devoted to the preparation of highly-loaded homogeneous ADCs having improved physicochemical and pharmacological properties. In this pilot study, we designed drug-linkers that include the potent monomethyl auristatin E (MMAE) toxin, a glucuronide trigger, an auto-hydrolyzable maleimide-based bioconjugation head and a PSAR unit. With this design, we anticipated that the presence of both PSAR and glucuronide hydrophilic moieties would allow the construction of homogenous DAR8 ADCs, programmed for releasing MMAE within targeted cancer cells upon intracellular β -glucuronidase activation.

Homogeneous trastuzumab-based DAR8 ADCs were formulated and characterized. In order to gain some insight on structure-activity relationship of the drug-linkers, thorough in vivo investigations were conducted (pharmacokinetic experiments and in vivo efficacy experiments in a BT-474 breast cancer model).

ADCs incorporating our PSAR-based drug-linker platform showed improved physicochemical properties, excellent pharmacokinetic characteristics and remarkable antitumor potencies. Owing to its simplicity, this straightforward approach allows the formulation of optimized plasma-stable homogeneous ADCs without the requirement of hard-to-implement bioconjugation technologies. Our approach can be tailored to obtain ADCs incorporating very hydrophobic payloads known for their aggregation propensity.



Nouvelles EpiDrugs ciblant les bromodomaines BET

Yung-Sing WONG¹, Marie-Ange LESPINASSE¹, Kaiyao WEI^{2,3}, Sieme HAMADA², Thierry BONNEFOIX², Anouk EMADALI², Carlo Petosa³, Jérôme GOVIN²

1. Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM), Université Grenoble Alpes, CNRS UMR 5063, 38000 Grenoble
 2. Translational Epigenetics, Institute for Advanced Biosciences, INSERM U1209/ CNRS UMR 5309 / Université Grenoble Alpes, 38042 Grenoble
 3. Institut de Biologie Structurale (IBS), Université Grenoble Alpes, CEA, CNRS, Grenoble
- Contact : yung-sing.wong@univ-grenoble-alpes.fr

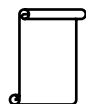
Mots clés : synthèse éco-compatible, epidrug, bromodomaine, cancer, anti-inflammatoire

Les protéines BET (Bromodomaine et Extra-Terminal : BRD2, 3, 4 et BRDT) sont des régulateurs clé de la transcription. Elles possèdent deux bromodomaines (BDs), qui se lient aux lysines acétylées des histones et recrutent par leur région C-terminale la machinerie moléculaire d'activation de la transcription. Une première génération d'inhibiteur (BETi) des BET-BD a été développée : leur activité anti-inflammatoire et anti-tumorale est actuellement testée par plusieurs essais cliniques. Néanmoins, leur potentiel thérapeutique est pondéré par des effets secondaires importants liés à leur manque de sélectivité envers les différents BET-BDs.

Ce projet a développé une deuxième génération d'inhibiteurs BET, sélectifs pour certains BET-BDs. Il utilise une nouvelle voie de synthèse chimique qui réduit le nombre d'étapes d'un facteur 30 (brevet en cours de dépôt). Nous avons ainsi généré >100 composés BETi énantiomériquement purs. Leur caractérisation biophysique a révélé plusieurs molécules sélectives envers certains BET-BDs dont le rôle fonctionnel est crucial pour les processus de tumorigenèse et pro-inflammatoire. Par ailleurs, une approche PROTAC qui entraîne la dégradation des protéines BET a été mise en oeuvre afin d'augmenter leur efficacité thérapeutique.

L'efficacité thérapeutique des composés est actuellement en cours d'évaluation dans des modèles cellulaires de cancers lymphoïdes. En outre, elle sera prochainement testée en combinaison avec d'autres drogues d'intérêt dans ces pathologies (anti-CD20, Ibrutinib, Venetoclax et anti-PD-L1). Pour conclure, ce projet porte l'espoir du développement de nouveaux composés thérapeutiques qui pourraient faciliter la prise en charge des patients victimes de cancers réfractaires aux traitements actuels.

Recherche clinique



Bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant PD-L1 et TGF- β , chez des patients (pts) avec carcinome épidermoïde de la tête et du cou (SCCHN) avancé : résultats d'une cohorte de phase 1

Présenté par Jérôme FAYETTE¹²

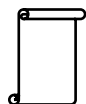
B.C. CHO¹, A. DASTE², A. RAVAUD², S. SALAS³, N. ISAMBERT⁴, E. MCCLAY⁵, A. AWADA⁶, C. BOREL⁷, L.S. OJALVO⁸, C. HELWIG⁹, P.A. ROLFE⁸, J.L. GULLEY¹⁰, N. PENEL¹¹

1. Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;
2. Hôpital Saint-André, University of Bordeaux-CHU Bordeaux, France;
3. CEPCM Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille; Aix-Marseille Université, Marseille, France;
4. CLCC Georges-François Leclerc, Dijon Cedex, France;
5. Institute for Melanoma Research & Education, California Cancer Associates for Research & Excellence, Encinitas, CA, USA;
6. Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium;
7. CLCC Paul STRAUSS, Strasbourg, France;
8. EMD Serono, Billerica, MA, USA;
9. Merck, Darmstadt, Germany;
10. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA;
11. Centre Oscar Lambret and Lille University Hospital, Lille, France
12. Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon Cedex 08

Contact : jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Mots clés : bintrafusp alfa, PD-L1, TGF- β , carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Inhiber la voie TGF- β , jouant un rôle dans l'immunosuppression, peut potentialiser l'action des Ac antiPD-L1. M7824 est une protéine bifonctionnelle first-in-class formée d'un Ac anti-PD-L1 fusionné avec le domaine extracellulaire du TGF- β RII. Notre étude concerne des pts SCCHN stade 3/4 $\geq 2L$, non éligible à un traitement(tt) curatif, ayant progressé/récidivé <6 mois après la dernière dose de platine. Dans la phase 1 NCT02517398, les pts SCCHN ont reçu 1200 mg de M7824 q2w jusqu'à PD, toxicité inacceptable ou sortie d'essai ; les biomarqueurs incluent le taux PD-L1 des cellules tumorales(clone Ac 73-10) et le statut HPV(par ARNseq). L'objectif principal est la BOR par RECIST, les objectifs secondaires incluent l'innocuité/tolérance. Au 12/03/18, 32 pts (75 % avaient déjà reçu $\geq 2L$) ont reçu M7824 pendant 12,1 semaines(médiane) (intervalle, 2-74). 5 pts ont une RP confirmé par l'investigateur (RECIST v1.1 ORR 15.6%). 2 pts ont des RP retardées après augmentation initiale des lésions selon RECIST (ORR total de 21,9 %). 6 pts ont une SD (DCR total 40,6 %). 4/5 pts avec RP (DOR 4.1-12.5+ mois) et les deux pts avec PD $\rightarrow$ PR restent sous tt. L'ORR (incluant les pts PD $\rightarrow$ PR) des pts HPV+ est de 50 % (4/8;HPV- ORR 13,6 % [3/22]). Le taux de PD-L1 n'est pas prédictif pour l'ORR (20%[5/25 pts] chez PD-L1 $\geq 1\%$; 33%[2/6] chez PD-L1<1%). Le taux d'OS à 12 mois est de 51,2 %. 10 pts (31,3 %) ont des effets indésirables liés au traitement (EILT) de grade 3 (augmentation des enzymes hépatiques[3], hyperglycémie, rash[2 chacun], anémie, hyper/hypothyroïdie, acidocétose, uvéite, SCC cutané[1 chacun]), aucun EILT de grade 4 et aucun arrêt/décès lié au tt. M7824 montre une activité clinique prometteuse, un profil d'innocuité gérable chez les pts avec SCCHN $\geq 2L$ réfractaire/métastatique. Un ORR de 21,9 % a été observé (2 pts avec progression initiale), une tendance en faveur des HPV+ (ORR 50%) et une efficacité observée indépendamment du statut PDL1.



Tépotinib chez les patients (pts) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC)

Présenté par Aurélie SWALDUZ¹⁴

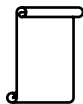
Hiroshi SAKAI¹, Enriqueta FELIP², Alexis B. CORTOT³, Rémi VEILLON⁴, Frank GRIESINGER⁵, Jyoti PATEL⁶, Leora HORN⁷, Julien MAZIERES⁸, Javier de CASTRO CARPEN⁹, Masahiro MORISE¹⁰, Tomohiro SAKAMOTO¹¹, Rolf BRUNS¹², Juergen SCHEELE¹², Josef STRAUB¹², Paul K. PAIK¹³

1. Saitama Cancer Center, 780 Komuro, Inamachi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806 Japan;
2. Oncology Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain; 3
3. Thoracic Oncology Dept, Lille University Hospital, Univ. Lille, Lille, France;
4. Service des Maladies Respiratoires, Hôpital Universitaire de Bordeaux, Pessac, France;
5. Department of Hematology and Oncology, Pius-Hospital, University Department Internal Medicine-Oncology, Medical Campus University of Oldenburg, Oldenburg, Germany;
6. The University of Chicago, Section of Pulmonary Medicine, 5841 South Maryland Avenue, IL 60637, Chicago, USA;
7. Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN 37232, USA;
8. CHU de Toulouse-Hôpital Larrey, IUCT - Oncopole, Quai de livraison Pharmacie, 4 Avenue Hubert Curien, Toulouse, 31100 France;
9. HU HM Madrid Sanchinarro, Servicio de Oncología, Madrid, 28050, Spain; Japan;
10. Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan;
11. Tottori University Hospital, Department of Respiratory Medicine, Nishi-cho 36-1, Yonago, Tottori, Japan;
12. Merck KGaA, Darmstadt, Germany;
13. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA
14. Département de Médecine - Oncologie Thoracique, Laboratoire de Recherche Translationnelle, Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08

Contact : aurelie.SWALDUZ@lyon.unicancer.fr

Mots clés : tépotinib, mutations MET, cancer bronchique non à petites cellules avancé

Un sous-groupe (3 %) des CBNPC présentent des mutations MET au niveau de l'exon 14 (METex14). Nous présentons les données intermédiaires d'une étude de phase 2 (NCT02864992) mono-bras portant sur l'inhibiteur sélectif du MET, tépotinib, chez des pts présentant un CBNPC muté METex14 (saut d'exon). Jusqu'à 120 pts atteints d'un CBNPC METex14+ à des stades avancés 3B/4 sans mutation de l'EGFR ou réarrangement ALK recevront 500 mg/j de tépotinib jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou sortie de l'essai. Des mutations METex14+ sont identifiées dans l'ARN à partir de matériel tumoral FPE(T) et/ou de plasma (L, 60 pts chacun, overlap anticipé) par un laboratoire central. Objectif principal : taux de réponse objective (ORR) par comité indépendant. Objectif secondaire : tolérance. À ce jour, 55 pts sont inclus. Les données au 23/03/18 étaient disponibles pour 38 pts ; 28 sont évaluable (au moins deux évaluations après le début du traitement ou interruption du traitement) pour l'objectif principal (âge médian 73 ans[39-89] ; 25 [65,8 %] hommes, 27/9[71,7 %/23,7 %] Caucasiens/Asiatiques; Nombre de lignes antérieures: 0 n=13 ; 1 n=13 ; 2 n=11 ; 3 n=1. Selon une relecture indépendante, 12/28 pts évaluable (42,9 %) ont une RP confirmée, 6 (21,4 %) ont une SD $\geq$ 12 semaines. Selon l'investigateur, 15/28 (53,6 %) des pts évaluable ont répondu : 2 (7,1 %) ont une RC confirmée ; 13 (46,4 %) ont une RP confirmée ; 5 (17,9 %) ont une SD. 26 (68,4 %) pts présentent des effets indésirables liés au traitement (EILT), graves chez 4 (10,5 %) pts. Aucun EILT de grade 4 ou entraînant la mort. 7 patients sont décédés (4 EI non liés au traitement, 1 maladie évolutive, 2 causes inconnues). Le tépotinib a une activité prometteuse dans le CBNPC METex14+ avec un profil d'innocuité favorable. Le recrutement se poursuit.



Impact Of mTOR Inhibitor Everolimus on Peripheral NK Cells in Women with Metastatic Breast Cancer

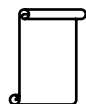
L. BESSON^{1,2}, S. VIEL^{1,2}, A. ADDARIO², M. VILLARD^{1,2}, C. LOMBARD^{1,2}, V. CORSET³, O. TREDAN³, T. WALZER², A. MARÇAIS²

1. Laboratoire d'Immunologie - Centre Hospitalier Lyon Sud - 69495 Pierre Bénite (France),
2. CIRI, Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1 - 69007 Lyon (France),
3. Centre Léon Bérard - 69008 Lyon (France).

Contact: laurie.besson@inserm.fr

Keywords: NK cells, breast cancer

mTOR is an evolutionarily conserved serine/threonine kinase with a central role in the control of bioenergetic cellular metabolism and cell growth in response to environmental signals. Many cancer cells display a high activity of the PI3K / mTOR pathway and are sensitive to mTOR inhibitors in vitro. This observation led to the use of those inhibitors in the treatment of some cancers like breast cancer. However, mTOR inhibitors may have a detrimental effect on immune cells and consequently on anti-tumor immune responses. Besides, mTOR has a key role in Natural Killer (NK) cell development and acquisition of effector functions. We previously showed that rapamycin (an mTOR specific inhibitor) treated mice display reduced NK cell degranulation and cytokine secretion. The aim of the present work was to evaluate the impact of a treatment with Everolimus (a rapamycin derivative) on peripheral NK cell phenotype and function in women with metastatic breast cancer. Morphologic, phenotypic, metabolic and functional flow cytometry assays were performed. As expected, Everolimus treatment inhibits mTOR and down-regulates NK cell maturation and ability to secrete cytokines. Surprisingly however, it also increases NK cell ability to degranulate upon stimulation with cancer cells.



Decrease of Brown Adipose Tissue Activity Lead to Weight Gain During Chemotherapy in Early Breast Cancer Patient

Angeline GINZAC¹, Bertrand BARRES², Marion CHANCHOU², Émilie GADÉA³, Ioana MOLNAR¹, Charles MERLIN², Bruno COURDERT⁴, Émilie THIVAT¹, Xavier DURANDO¹

1. Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, France
2. Service de Médecine Nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
3. CH Emile Roux, le Puy en Velay, France
4. Centre Georges-François Leclerc, Département d'oncologie médicale, Dijon, France

Contact: angeline.ginzac@clermont.unicancer.fr

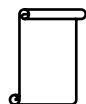
Keywords: *early breast cancer, weight gain, energy balance, brown adipose tissue*

Background: During breast cancer chemotherapy, weight variation is often reported. The mechanisms to explain this energy imbalance are not clearly known. A decrease in adaptive thermogenesis is suspected to be implicated in the energy expenditure reduction during treatment. This study aims to investigate the impact of chemotherapy on the metabolic activity of brown adipose tissue (BAT) and the link with weight variation.

Methods: This was an ancillary analysis of a multicenter trial on 109 HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Each patient has had an ¹⁸F-FDG PET-CT scan before chemotherapy and another after one cycle. The metabolic activity of BAT is measured by ¹⁸F-FDG maximal standard uptake value (SUV_{max}) in specific regions, i.e. cervical and supraclavicular. Centralized review of ¹⁸F-FDG uptake intensity (SUV_{max}) in BAT specific regions and control tissues was done for each couple of PET-CT scan per patient.

Results: Overall, after one cycle of chemotherapy a significant decrease of 4.4 % in ¹⁸F-FDG uptake intensity was observed. It was not correlated to initial BMI, age or season. During chemotherapy, 10.1% (n=11) of the patients lost weight, 29.4% (n=32) gained weight and 60.6 % (n=66) remained stable. Among these subgroups, only the patients who had gained weight underwent a significant decrease in ¹⁸F-FDG uptake intensity in BAT specific regions by 13.42% (p=0.042).

Conclusion: This study is the first to highlight in a large cohort of patients the negative impact of chemotherapy on brown adipose tissue metabolic activity. Weight gain during chemotherapy could thus potentially be explained in part by a decrease of brown adipose tissue activity.



Metabolic Characterization of Leukemic Cells: Adaptation to Nutrient Deprivation and Clinical Value

Caroline LO PRESTI^{1,2}, Florence FAUVELLE³, Sophie PARK^{2,4}, Jean-Yves CAHN⁴, Pascal MOSSUZ^{1,2}

1. Department of biological hematology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. UGA/INSERM U1209/CNRS 5309, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France
3. UGA/INSERM U1216, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
4. Department of clinical hematology, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Contact: clopresti@chu-grenoble.fr

Keywords: acute myeloid leukemia, metabolomics, HRMAS NMR

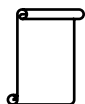
Background: AML prognosis is pejorative due to the molecular complexity and pathways implicated in leukemogenesis. In particular, studying the metabolism of leukemic cells, strongly modified in cancer, could help to better characterize AML.

For that aim, we have used HRMAS-NMR based metabolomics. First, we have compared the metabolic profiles of leukemic cells in basal state and under stress conditions. Secondly, we have explored the metabolic characteristics of patient samples at diagnosis and we have evaluated the correlation between metabolomics and clinic (survival, response to chemotherapy).

Methods: Five human leukemic cell lines were studied. 50 patients were included from June 2016 to December 2018 and classified according to the FAB/ELN classifications. Samples were collected and analyzed by proton NMR. Spectra were then submitted to multivariate statistics (PCA, OPLS-DA) to find specific biomarkers.

Results: We showed that each cell line has a specific metabolic profile at basal state. When cultured in serum-free medium, they developed a rapid metabolic adaptation which allows them to continue to proliferate despite the lack of nutrients. We showed that patients displayed a relative heterogeneity of their metabolic profiles, as well as significant differences between FAB and ELN subgroups. Interestingly, we showed that metabolites overexpressed in adverse prognostic group were overexpressed in chemoresistant and in dead patients too, arguing for a major impact of metabolic reprogramming in AML survival.

Conclusion: Our preliminary results showed that human leukemic cell lines display different metabolic fingerprint in their basal state and develop a common metabolic reprogramming that allowed them to survive under stress condition. The metabolic profiles of patients have a predictive value for survival, confirming that metabolic reprogramming influences leukemic cells behavior and thereby patients prognosis.



Poster # 72

De novo Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Display at Diagnosis Functional Deregulation of Redox Balance Correlated with Molecular Subtypes and Overall Survival

J MONDET, C LO PRESTI, C GARREL, K SKAARE, C MARIETTE, S CARRAS, S PARK, M CARRE, C BULABOIS, L MOLINA, R GRESSIN, A THIEBAUT, S COURBY, N SOCORO-YUSTE, P FAURE, A MC LEER, JY CAHN, P MOSSUZ

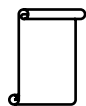
Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

UGA/INSERM U1209/CNRS 5309, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France

Contact: jmondet@chu-grenoble.fr

Keywords: *acute myeloid leukemia, reactive oxygen species, mitochondria, NADPH oxidase, glutathion*

Reactive oxygen species (ROS), mainly produced by mitochondria or NADPH oxidase (NOX), lead to oxidative stress that could contribute to the proliferation of leukemic cells or to their apoptosis during chemotherapy. In this context, we performed a prospective study in 84 newly diagnosed AML patients to characterize their redox balance and its impact on prognosis. In addition to the evaluation of the antioxidant system, we developed an original ex-vivo assay of ROS profiles in both, leukemic and non-blastic hematopoietic cells, using mitochondrial and/or NOX modulators. Firstly, we showed that non leukemic cells of AML patients displayed different ROS profiles compared to healthy donors. ROS deregulation also concerned the antioxidant system (total glutathione, erythrocytic superoxide dismutase and glutathione peroxidase) compared to healthy donors. Ex vivo assay of ROS on leukemic cells highlighted significant differences of ROS profiles among molecular and FAB subtypes. We observed that ROS signatures in presence of NOX inductor and/or compound blocking the mitochondrial respiration were better markers of AML molecular heterogeneity than ROS production at baseline. Moreover, we demonstrated through multivariate analysis that ROS markers impact prognosis independently of usual prognostic factors (age, white blood cells, ELN classification). In fact, highest ROS levels in presence of both mitochondrial stress and NOX activators, high reduced/oxidative glutathione ratio and high thiols levels were significantly correlated with better survival independently of usual prognostic factors, in multivariate analysis. In conclusion, our study shows that ROS signature of leukemic cells depends on their genetic profile and that functional states of both mitochondria and NOX play a major role in the prognosis of patients.



DNA Repair Enzyme Signature to Predict Sensitivity to Chemo and Radiotherapy Treatments in Head and Neck Cancers

Giovanna MUGGIOLU

LXRepair, 7 parvis Louis Néel, 38000 Grenoble Cedex 9, France

Contact: giovanna.muggiolu@lxrepair.com

Keywords: DNA Repair Enzymatic Signature, DNA damage, Head and Neck Cancers

Head and Neck cancers with 115 000 new case in Europe represent the seventh leading cause of cancer death. Standard treatments include combination of radio and chemotherapy with or without surgery but disease-free survival at 3 years does not exceed 30% and overall survival at 5 years is less than 50%. The tumor intrinsic resistance to treatments and the risk of radiation-induced toxicity currently limit the outcome improvement.

Given the fundamental role of DNA Repair machinery in determining the resistance and toxicity to the DNA damaging treatments, the aim of this project is to validate predictive DNA Repair biomarkers. To this aim we used functional multiplexed assays to investigate the contribution of several DNA repair pathways and define a individual DNA Repair Enzyme Signature for each patient.

Different repair mechanisms as Base Excision Repair, Nucleotide Excision Repair and Inter-Cross Link Repair were characterized with the Glyco-SPOT and ExSy-SPOT assays. In brief, Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) and tumor biopsies of patients afflicted with head and neck cancers were collected before and during the treatment. Repair enzymes contained in samples repaired a panel of specific DNA lesions immobilized on biochips. Fluorescent changes caused by the enzyme activities were quantified establishing an individual signatures that could be associated with treatment hypersensitivity or resistance.

Preliminary results allowed us to define different groups of tumors and patients based on their DNA Damage Response profile. Correlations with clinical outcomes and other biological parameters (HPV status, p53 mutations) will help to identify biomarkers to personalized treatments.

The study was supported by a grant from Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes CLARA « Preuve du Concept » program.

Evaluation des bénéfices de la réflexologie plantaire auprès de patients sous chimiothérapie

Audrey RINGOT^{1,2,3}, Charlotte RENTLER³, Pierre-Jean SOUQUET^{3,4}, Marie PREAU², Vincent PIRIOU^{1,4,5}

1. Université Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425, Lyon 08, France
2. Laboratoire GRePS EA 4163 Institut de Psychologie - Université Lyon 2 - 5 avenue P. Mendès-France 69676 - Bron, France
3. Centre de Coordination de Cancérologie - CH Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France
4. Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine Lyon-Sud Charles Mérieux, Lyon, France
5. Anesthésie Réanimation Médicale et Chirurgicale - CH Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France

Contact : audrey.ringot@chu-lyon.fr

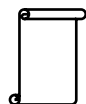
Mots clés : soins de support, réflexologie plantaire, chimiothérapie

Suite au premier Plan Cancer en 2003 et à la circulaire du 22 février 2005, la mise en place des soins de support dans les établissements de santé s'est développée. Ils se définissent comme - « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a »^{1,2}.

Depuis le 1er janvier 2016 la réflexologie plantaire a été instaurée par le Centre de Coordination en Cancérologie au Centre Hospitalier Lyon Sud auprès des patients pris en charge dans le cadre d'un cancer au sein des services d'hépatogastro-entérologie et pneumologie. En 2016, 93 patients ont bénéficié de ce soin complémentaire. Ce soin complémentaire est bien accepté par les équipes médicales et soignantes et n'interfère aucunement avec la réalisation des soins courants. En effet une enquête de satisfaction a été réalisée auprès du personnel paramédical et médical de ces 2 services et dans 85% des situations ils ont observé un bénéfice de la réflexologie plantaire de leurs patients et 100% d'entre eux disent que ce soin a un réel intérêt dans le parcours de soin du patient.

En parallèle, une évaluation de la douleur, de l'anxiété et des nausées/vomissements a été faite auprès de ces patients (échelle EVA, réalisée par Mme Charlotte Rentler, réflexologue). Les résultats ont démontré un bénéfice au niveau de l'anxiété et des nausées/vomissements, en revanche au niveau de la douleur les résultats sont plus mitigés. Ainsi, afin d'évaluer les bénéfices de la réflexologie plantaire, un essai clinique randomisé* vient de débuter (REFYO-R, NCT03508180, 80 patients prévus, monocentrique). L'objectif principal est d'évaluer les bénéfices de ce soin au niveau des nausées et vomissements chimio-induits auprès de patients atteints d'une tumeur d'origine thoracique ou digestive. Les résultats de cette étude seront disponibles en 2020.

1. <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007>
2. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>



Résultats mis à jour de bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant le TGF- β et le PD-L1, en deuxième ligne (2L) du Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC)

Présenté par Aurélie SWALDUZ¹⁶

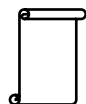
Luis PAZ-ARES¹, Kim TAE MIN², David VICENTE³, Enriqueta FELIP⁴, Dae HO LEE⁵, Ki HYEONG LEE⁶, Chia-Chi LIN⁷, Maria Jose FLOR⁸, Massimo DI NICOLA⁹, Rosa Maria ALVAREZ¹⁰, Isabelle DUSSAULT¹¹, Christoph Helwig¹², Laureen S. OJALVO¹³, James GULLEY¹⁴, Byoung CHUL CHO¹⁵

1. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain
2. Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Republic of Korea
3. Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain
4. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
5. Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine Seoul, Seoul, Republic of Korea
6. Chungbuk National University Hospital, Chungcheongbuk-Do, Republic of Korea
7. National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
8. Servicio de Oncología Médica . Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
9. Unit of Immunotherapy and Anticancer Innovative Therapeutics, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy
10. Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain
11. EMD Serono, Billerica, MA, USA
12. Merck KGaA, Darmstadt, Germany
13. EMD Serono, Billerica, MA, USA
14. Genitourinary Malignancies Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
15. Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
16. Département de Médecine - Oncologie Thoracique, Laboratoire de Recherche Translationnelle, Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08

Contact : aurelie.SWALDUZ@lyon.unicancer.fr

Les taux de réponse objective (ORRs) avec les anti-PD(L)1 en 2L+ chez les patients(pts) atteints de CPNPC avancé varient de 12% à 19%, et la survie sans progression(PFS) médiane varie de 2,3 à 4 mois. L'inhibition de la voie du transforming growth factor β (TGF- β) peut améliorer la réponse au traitement anti-PD(L)1. M7824 est une protéine de fusion bifonctionnelle first-in-class, formée d'un anticorps monoclonal IgG1 humain anti-PDL1 fusionné avec 2 domaines extracellulaires de TGF- β RII(un "piège" à TGF- β). Les pts atteints d'un CPNPC avancé non sélectionné sur PD-L1 évoluant après traitement standard de 1L (naïfs d'immunothérapie) sont randomisés pour recevoir M7824 à 500 ou 1200 mg (n=40x2) q2w jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou sortie d'essai, dans cette étude de phase 1 NCT02517398. L'objectif principal est d'évaluer BOR selon RECIST v1.1; les autres objectifs sont explorer les doses et la sécurité/tolérance. L'expression de PDL1 dans les cellules tumorales (Ac 73-10 [$\geq 80\%$ est comparable à $\geq 50\%$ avec Ac 22C3]) est évaluée chez 75 pts. Au 12/03/18, 80 pts ont reçu M7824 sur une médiane de 11,9 (2-66,1) semaines, avec un suivi médian de 51,1 semaines; 10 pts encore traités. L'ORR évalué par investigateur était de 27,5 % à 1200 mg et 20 % à 500 mg. L'activité a été observée dans tous les groupes PD-L1 (PD-L1+ et élevé); ORR de 40,7 % chez les PDL1+ ($\geq 1\%$) et de 71,4 % chez les PDL1 élevé ($\geq 80\%$) pour les pts à 1200 mg. Les EI liés au traitement (EILTs) les plus fréquents sont le prurit (20%), les rashs (18,8%), la perte d'appétit (12,5%), l'asthénie (11,3%). Des EILTs de grade ≥ 3 sont survenus chez 23 pts (28,8%); 8 pts (500 mg, n=2 ; 1200 mg, n=6) ont cessé le traitement en raison des EILTs. Aucun décès lié au traitement. M7824 a une efficacité prometteuse, avec PFS et OS encourageantes, et des ORRs à la dose de 1200 mg de 40,7% et 71,4% chez les pts PD-L1+ et PD-L1 élevé, respectivement. Le traitement est bien toléré.

Présenté précédemment à l'ESMO 2018, FPN 1463P, Paz-Ares L, et al. Réutilisé avec permission.



Tolérance et activité de bintrafusp alfa (M7824), une protéine de fusion bifonctionnelle ciblant PDL1 et TGF- β , chez les patients atteints de cancers associés à HPV (Human Papillomavirus)

Présenté par Jérôme FAYETTE⁴

Strauss JULIUS¹, Margaret Elena GATTI-MAYS¹, Jason REDMAN¹, Ravi Amrit MADAN¹, Elizabeth LAMPING¹, Michell MANU¹, Andrea BURMEISTER¹, Jennifer L. MARTE¹, Lisa M. Cordes¹, Laureen OJALVO², Christoph HELWIG³, Jeffrey Schlom¹, James L. GULLEY¹

1. Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA
 2. EMD Serono, Inc, Billerica, MA, USA
 3. Merck KGaA, Darmstadt, Germany
 4. Centre Léon Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon Cedex 08
- Contact: jerome.fayette@lyon.unicancer.fr

Les traitements (tt) antiPD(L)1 ont des taux de réponse de 15-20 % chez les patients(pts) atteints d'un cancer associé au HPV(CAH), dont le cancer du col de l'utérus, le cancer anal ou le cancer épidermoïde de la tête et du cou(HNSCC). Une autre cible est le transforming growth factor β (TGF- β), surexprimé dans les cancers HPV+. M7824 est une protéine bifonctionnelle formée d'un anticorps monoclonal antiPDL1 fusionné à 2 domaines extracellulaires de TGF- β RII. Il s'agit d'une étude de phase 1 d'escalade de dose de M7824 chez des pts ayant un CAH. NCT0252517398 est une phase 1 d'escalade de dose 3+3. Les pts ont reçu M7824 à 1, 3, 10, 20 ou 30 mg/kg q2w jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'objectif principal est la tolérance et la dose maximale tolérée(DMT). Un objectif secondaire est la meilleure réponse objective selon RECIST v1.1. Au 5/02/18, 16 pts avec un CAH (9 col, 4 anal, 3 HNSCC) étaient recrutés. 11 pts sont HPV+ et 5 pts HPV inconnu(NK). Des effets indésirables liés au tt(EILTs) de grade 3(colite, cystite, gastroparésie) surviennent chez 3/16 pts (col) associés à une réduction tumorale. L'hypokaliémie de grade 4 s'ajoute à la gastroparésie. Aucun autre EILT de grade 4-5. La seule DLT est la colite(à 20 mg/kg) et aucune MTD observée. 9/16(56 %) présente une réduction tumorale pendant le tt, dont 1 pt (col HPV+) avec RC durable, 4 pts (2 HNSCC, 2 anal, tous HPV+) avec RP durables, 1 pt (col HPV IN) avec RP non confirmée, 2 pts (2 col, HPV NK) avec des quasi RP (-25 %, -27 %) et 1 pt (anal HPV IN) avec réduction modeste(-9 %). 6/16 (37,5%) ont des réponses en cours, 5/6 confirmées. Parmi les pts atteints d'une maladie HPV+ connue, 5/11 (45,5 %) ont des réponses confirmées en cours. Les données de M7824 montrent un profil de tolérance gérable et un ORR de 37,5 % chez les pts avec un CAH et de 45,5 % chez les pts HPV+. M7824, évalué dans des essais de phase 1 et 2, est un médicament prometteur pour ces pts.

© 2018, société américaine d'oncologie clinique, Inc. réutilisée avec permission. Cet abstract a été accepté et présenté précédemment lors du congrès annuel de l'ASCO 2018. Tous droits réservés.

Sciences Humaines et Sociales, Prévention

Alimentation et cancer du colon

S. SEDDIKI , S. TLEMSANI, Z. BOUCIF, T. SAHRAOUI, F.Z. EL KEBIR

Faculté des Sciences de la nature et de la vie - Département de Biologie - Université Oran1. Ahmed Ben Bella

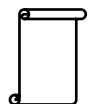
Contact : sonia13_2000@yahoo.fr

Mots clés : cancer du colon, alimentation, santé publique, sensibilisation, prévention.

Le cancer du colon est le quatrième le plus meurtrier au monde, avec plus de 500.000 morts par an. Ce type de cancer est déjà au cœur des préoccupations puisqu'il représente 13.5% des nouveaux cas chez les hommes et 12.1% des nouveaux cas chez les femmes. Les plus récentes recherches démontrent que l'alimentation et l'activité physique jouent un rôle important dans la prévention de ce cancer. L'objectif de ce travail est de proposer des réflexions sur les questions posées pour la mise en place d'une politique nutritionnelle qui est devenu une priorité de la santé publique afin de réduire les risques du cancer du colon. Nous avons constaté que deux approches complémentaires existent. La première est une démarche holistique de promotion à la santé, reposant essentiellement sur l'adoption de meilleures habitudes (faire du sport) et une bonne hygiène de vie pour le bien être physique, moral et social des individus, la deuxième approche est de mettre en place un dispositif important tel que des campagnes d'information et de sensibilisation sur les risques d'exposition à certains agents tel quel que le tabac qui est responsable de 34% de certains cancers car les substances toxiques contenues dans la fumée de cigarettes sont contact direct avec plusieurs organes, dont le gros intestin, la pollution, le surpoids, l'alcool, l'alimentation trop grasse...etc.

Tout cela nous amène à penser qu'il faudrait augmenter les différentes mesures de sensibilisation et des programmes de dépistage qui sont déjà mis en œuvre sous la responsabilité des professionnels de la santé pour lutter contre certains cancers.

Il faut retenir que la solution la plus simple de nos jours, c'est tout simplement une bonne prévention.



Poster # 78



Facteurs de risque et de protection : investiguer les conceptions d'enfants de 6 à 11 ans sur les cancers

Maéliane DEYRA, Chloé GAY, Laurent GERBAUD, Frank PIZON

Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, F-63000 Clermont-Ferrand, France

Contact : maelianedeyra@yahoo.fr

Mots clés : conceptions, santé, enfants, déterminants de la santé, cancer

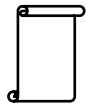
Contexte : Les données qualitatives sur la façon dont les enfants et adolescents considèrent leur santé et ses déterminants sont relativement peu nombreuses au plan international. Cette recherche s'inscrit donc dans une perspective compréhensive et ouverte visant à mieux décrire comment des enfants d'école élémentaire perçoivent les facteurs de risque et de protection de la santé et des cancers.

Objectifs : Notre objectif prioritaire est de cartographier, à partir d'un protocole qualitatif multiphasé, les conceptions et systèmes de conceptions sur les facteurs de risques et de protection de la santé et des cancers perçus au sein d'une tranche d'âge de 6 à 11 ans. L'objectif secondaire est d'analyser notre capacité à recueillir ces conceptions en santé auprès d'enfants.

Méthodologie : Quatre outils différents ont été utilisés, dans quatre écoles, auprès de 350 élèves : (1) le photo expression, (2) le QC (Questions/Certitudes), (3) le photo narration et (4) le groupe focal. Cette méthode ouverte et exploratoire, conjuguant l'usage de photographies et de groupes focaux a permis de recueillir des données relatives aux expériences, aux pratiques déclarées et aux connaissances propres à chaque élève.

La valeur informative des données issues d'outils de recueil qualitatif couplée à une méthodologie mixte d'analyse (qualitative et quantitative) nous permet de décrire quelle est la plus-value apportée à la compréhension de la perception des déterminants par des élèves d'école élémentaire.

Conclusion : Cette étude identifie des pistes méthodologiques prometteuses grâce à la complémentarité des différentes phases mobilisées. Elle nous fournit également des éléments de compréhension méthodologique pouvant contribuer au développement d'outils de prévention dans le cadre du parcours éducatif de santé en milieu scolaire.



Bénéfices de la co-construction d'une charte de partenariat pour structurer la collaboration entre chercheurs et acteurs du maintien en emploi après un cancer du sein: l'expérience du projet FASTRACS

Camille VANDAME, Sabrina ROUAT, Laure GUITTARD, Julien CARRETIER, Marion LAMORT-BOUCHE, Laurent LETRILLIART, Jean-Baptiste FASSIER

GREPS - Groupe de recherche en psychologie sociale - Université Lyon 2

Contact : jean-baptiste.fassier@univ-lyon1.fr

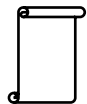
Mots clés : maintien en emploi, recherche participative, cancer du sein, partenariat, intervention mapping

Contexte : La participation des acteurs à la planification des programmes de santé est recommandée pour améliorer la pertinence, l'acceptabilité, l'efficacité et la pérennité des interventions. La recherche collaborative peut aider les chercheurs et les acteurs à faire une analyse partagée du problème et à trouver des solutions. Une charte de partenariat a été élaborée pour structurer la collaboration entre chercheurs et acteurs du projet FASTRACS visant à développer puis évaluer une intervention pour faciliter et soutenir le retour au travail après un cancer du sein.

Méthodes : Le protocole de l'Intervention Mapping a été suivi pour constituer un comité stratégique de 25 participants sélectionnés par échantillonnage intentionnel et en boule de neige parmi 4 catégories d'acteurs : patientes et associations, professionnels et établissements de santé, lieux de travail et institutions (sécurité sociale, santé, travail, handicap). Six réunions ont eu lieu (2016-2018). Les discussions ont été transcrites et analysées qualitativement afin d'élaborer un projet de charte. Ce dernier a ensuite été évalué au moyen d'une méthode de consensus e-Delphi puis approuvé en séance plénière.

Résultats : La charte de partenariat s'est structurée autour d'un préambule, 9 valeurs et 4 engagements partagés et reconnaît la nécessité pour tous, intervenants et chercheurs, de travailler ensemble. Les intérêts communs et propres aux différents acteurs sont également reconnus. Les discussions sur les besoins et les valeurs ont permis aux participants de mieux se connaître et partager leur propre contexte, leurs forces et limites. Ces réunions ont permis une contribution authentique des acteurs dans l'analyse partagée du problème, et à la définition de l'intervention.

Conclusion : L'étape à venir consiste à pérenniser ce partenariat lors de la mise en œuvre et l'évaluation de l'intervention FASTRACS, afin qu'elle puisse être implémentée, adaptée, pérennisée et généralisée selon ses résultats.



Les freins rencontrés par les médecins généralistes dans le dépistage du cancer du col de l'utérus

Latifa HENAOUI^{1,2,3}, Nouha BENGHANEM⁴, Kaouel MEGUENNI^{1,2,3}

1. Service Épidémiologie et Médecine Préventive CHU Tlemcen, Algérie
2. Unité Épidémiologie Clinique Faculté de Médecine Tlemcen, Algérie
3. Laboratoire de recherche CANCER LAB N° 30 ; faculté de médecine Tlemcen, Algérie
4. Service Épidémiologie et médecine préventive EPH Nédroma Tlemcen, Algérie

Contact : henaouilatifa@yahoo.fr

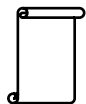
Mots clés : col, dépistage, freins, médecins généralistes

Introduction : Le dépistage du cancer du col utérin présente un intérêt majeur pour la prévention et le traitement car son évolution est lente et donc facilement détectable avant des stades graves et avancés. L'objectif principal est de décrire les freins rencontrés par le médecin généraliste dans le dépistage du cancer du col de l'utérus.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive quantitative anonymisée en cours, un questionnaire fut distribué aux médecins généralistes de L'EPSP Tlemcen du 13/11/2017 jusqu'au 29/11/2017. La saisie et analyse des données est faite sur le logiciel Epi info version 6.

Résultats : Sur les 70 imprimés distribués, nous en avons reçu 45 soit un taux de participation de 64,2%. 77,8% sont des femmes, âge moyen est de 44,95 ans $\pm$ 9,6. Le niveau de connaissance était relativement modeste, 55,6% ont répondu à la question sur l'incidence du cancer du col dont 28% avaient donné une réponse correcte, la tranche d'âge concernée par le dépistage avait été identifiée par seulement 4,4% des médecins généralistes. La participation au dépistage était également défaillante 88,9% n'ont jamais pratiqué un FCV chez leur patientes à cause principalement de manque de formation 48,9% et la présence d'une sage femme dans le même centre (28,9%).

Conclusion : Les résultats montrent la nécessité d'améliorer les connaissances théoriques et pratique des médecins généralistes concernant le dépistage du cancer du col.



Attitudes et pratiques des femmes médecins généralistes des centres de santé vis-à-vis du dépistage du cancer du sein

Latifa HENAOU^{1,2,3}, Nouha BENGHANEM⁴, Kaouel MEGUENNI^{1,2,3}

5. Service Épidémiologie et Médecine Préventive CHU Tlemcen, Algérie

6. Unité Épidémiologie Clinique Faculté de Médecine Tlemcen, Algérie

7. Laboratoire de recherche CANCER LAB N° 30 ; faculté de médecine Tlemcen, Algérie

8. Service Épidémiologie et médecine préventive EPH Nédroma Tlemcen, Algérie

Contact: henaouilatifa@gmail.com

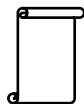
Keywords: cancer du sein, dépistage, mammographie, pratique

Introduction : Le médecin généraliste est considéré comme le pivot du système de soins. Il a un rôle central dans la prévention, le diagnostic et le suivi de la population générale. La profession autrefois majoritairement constituée d'hommes, se féminise de plus en plus. Ainsi plusieurs questions se posent : Que savons-nous de ces femmes aujourd'hui ? Quelle est leur santé ? Quels sont leurs comportements personnels ? Comment les femmes médecins sont-elles dépistées ? Sont-elles moins bien dépistées que leurs patientes ? L'objectif principal de notre travail est ainsi de déterminer la participation des femmes médecins généralistes aux dépistages des cancers du sein.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive quantitative anonymisée, un questionnaire fut distribué aux médecins généralistes de L'EPSP Tlemcen du 22/02/2017 jusqu'au 30/06/2017. La saisie et analyse des données est faite sur le logiciel Epi info version 6.

Résultats : Age moyen des médecins ayant participé à l'étude est de $42,90 \pm 9,59$ ans, 51,4% étaient concernées par le dépistage, 37,5% avaient un ATCD de cancer familial, 100% des MG font l'autopalpation des seins dont 75% une fois par an, 43,8% ont pratiqué une mammographie de dépistage parce qu'elles sont âgées plus de 40 ans, 6,3% ont un ATCD de cancer de famille, 6,3% ont présenté un nodule au niveau du sein, datant de plus de un an dans 31,3%, plus de deux ans dans 18,2% et entre 5 à 10 ans dans 6,3%. Quand le dépistage n'était pas réalisé ou qu'il était moins fréquent, les femmes expliquaient surtout une négligence et/ou un manque de temps.

Discussion-conclusion : Contrairement à notre hypothèse de départ, notre étude a retrouvé une forte participation des femmes médecins lors des dépistages des cancers du sein. Cette adhésion était bien plus forte que dans la population générale retrouvée lors de notre précédente enquête.



P2P2 : Agir par les pairs pour la prévention du tabagisme

Marie Maurice¹, Jordan GUERITAT⁷, Hélène SANCHO-GARNIER², Olivier LAREYRE³, Franck CHAUVIN⁴, Jean BRETSCHE⁵, Florence COUSSON-GELIE⁶

1. Univ. Lyon, Université Saint-Étienne, HESPER EA 7425, F-42023 Saint-Etienne, France

2. Fondation JDB pour la prévention du Cancer

3. Université Paul Valéry Montpellier 3 et Epidaure, Département prévention de l'ICM

4. Univ. Lyon, Université Saint-Étienne, HESPER EA 7425, F-42023 Saint-Etienne, France

5. Fondation JDB pour la prévention du Cancer

6. Université Paul Valéry Montpellier 3 et Epidaure, Département prévention de l'ICM

7. Plateforme de recherche en prévention primaire des cancers - Epidaure / ICM

Contact : marie.maurice@univ-st-etienne.fr

Mots clés : prévention, tabac, pairs

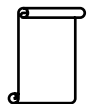
Le tabagisme constitue un véritable fléau de santé publique en France, et ce, notamment chez les jeunes au sein des filières professionnelles. La consommation quotidienne fait suite à un processus d'expérimentation qui se déroule le plus souvent entre 12 et 18 ans. L'arrivée au lycée constitue une période particulièrement à risques, durant laquelle il est important d'agir afin de réduire l'entrée dans des dynamiques de consommations qui perdureront ensuite.

Le programme P2P, agir par les pairs pour la prévention du tabagisme, a été mené par en Languedoc-Roussillon en 2013-2015. Il s'inscrit dans une démarche qualité de la recherche en santé publique. Cet essai est ainsi parvenu à réduire l'augmentation du tabagisme quotidien au cours des années lycées chez ces jeunes. L'écart de prévalence obtenu, environ 10%, entre le groupe intervention et le groupe témoin s'est maintenu tout au long des 24 mois de l'étude.

L'enjeu, du présent projet P2P2 (2018-2020), est de le déployer à d'autres régions françaises afin d'en évaluer la transférabilité, soit l'applicabilité et l'efficacité dans d'autres contextes. L'objectif principal de ce programme reste de limiter l'évolution du tabagisme quotidien en lycée professionnel en limitant le nombre de nouveaux fumeurs et en réduisant la consommation de tabac chez les fumeurs. L'étude P2P2 s'applique à tous les lycéens scolarisés en classe de seconde professionnelle ou en première année de CAP.

Plus concrètement, P2P consiste à former un groupe de jeunes (12h d'intervention chaque année), afin que ces derniers créent un outil et interviennent auprès de leurs pairs pour la prévention du tabagisme.

Cette étude est financée par l'INCA, et est mise en place par les acteurs de la plateforme de recherche en prévention primaire des cancers : Epidaure en Occitanie, Antéïa en Ile de France et par le centre Hyg e en Auvergne-Rhône-Alpes.



L'implication des patient.e.s dans les recherches sur la qualité de vie : étude exploratoire via des ateliers participatifs de recherche communautaire

Myriam PANNARD, Charlotte BAQUIER, Marie PREAU

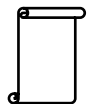
Groupe de Recherche en Psychologie Sociale (GRePS) EA4163, Université Lumière Lyon 2, Lyon, France
Contact : myriam.pannard@univ-lyon2.fr

Keywords: Qualité de vie, recherche communautaire, démocratie sanitaire, psychologie sociale

Si la recherche communautaire constitue un moteur d'innovations dans des domaines clés de santé publique tels que ceux de la santé mentale ou du VIH/Sida et des hépatites, elle peine à se développer dans le champ du cancer, et ce malgré un contexte propice, notamment porté par la consécration de la notion de démocratie sanitaire. Le projet IMPAQT (IMplication des Patient.e.s dans les recherches portant sur la QualiTé de vie en cancérologie) vise à favoriser l'implication des patient.e.s dans les recherches menées autour de la qualité de vie. Ainsi, ce projet permettra de mettre à jour des problématiques auxquelles sont concrètement confronté.e.s les patient.e.s.

La première étape de ce projet a consisté en la mise en oeuvre d'ateliers de recherche participatifs auprès de femmes inscrites sur la plateforme de recherche collaborative "Les Seintinelles" afin de recueillir et co-construire des problématiques de recherche en SHS relatives au cancer. L'objectif de ces ateliers était de vérifier la faisabilité du projet IMPAQT. Ces ateliers ont remplis leur mission et ont permis de souligner qu'il est possible d'impulser une forme de mobilisation citoyenne afin de renforcer le développement d'une démarche participative et communautaire dans le champ du cancer. Ces ateliers ont également permis de mettre à jour des attentes relatives à la recherche dans le champ du cancer, notamment en ce qui concerne le temps de l'après-cancer.

Suite à cette première étape, le projet IMPAQT s'attachera désormais à concrétiser sa démarche par le biais de formations à l'intention des chercheur.e.s et patient.e.s, ainsi que par la mise en oeuvre d'une recherche communautaire centrée sur la thématique de la qualité de vie chez les patient.e.s atteint.e.s de cancer.



Etude de l'impact de deux stratégies (I2S) de prévention à la santé auprès des élèves de seconde en lycée général dans la région Auvergne-Rhône Alpes

Laura RATENET, Véronique REGNIER

Centre Hyg e - Centre Régional de Prévention des Cancers

Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth

Contact : laura.ratenet@icloire.fr

Mots clés : alcool, jeunes, prévention, étude comparative, modèle réflexif, modèle impulsif, connexion para-sociale

L'alcool est la substance psychoactive la plus expérimentée par les jeunes. Elle bénéficie de représentations positives qui sont renforcées par les stratégies de marketing où les publicitaires intègrent leurs produits au sein de séries TV. En effet, ces derniers en offrant un élément stable dans la vie du téléspectateur contribuent à l'attachement du téléspectateur envers la série et ses personnages, c'est d'ailleurs ce que Russell nomme « une relation para-sociale » avec les personnages médiatiques. Les célébrités deviennent alors des individus de références auquel les consommateurs peuvent s'identifier. Les médias se révèlent être une source d'information normative sur les comportements que les s'apprêtent ou commencent à explorer. Selon Strack et Deutsch (2004) le comportement social est contrôlé par deux systèmes : le système impulsif et le système réflexif. Ainsi, dans cette étude le cadre d'intervention développé utilise une modélisation comportant plusieurs notions intervenant conjointement. Ces notions décrivent l'influence des messages médiatisés sur les opinions et les comportements des jeunes. Nous proposons donc de comparer deux logiques d'intervention de prévention prenant en compte le modèle à deux systèmes développé par Strack et Deutsch (2004) ayant toutes les deux pour objectif de diminuer les représentations positives de l'alcool chez les élèves de secondes. L'intervention impulsive où nous mobiliserons la connexion para-sociale à travers la diffusion d'un épisode d'une série sera comparée à un module d'éducation basé sur l'information et la réflexion qui sollicite le système réflexif de l'individu auprès de 30 classes réparties dans les départements de la Haute-Loire, de Loire et du Rhône. Le questionnaire évaluant la représentation vis-à-vis de la consommation d'alcool (Alcohol Expectancies Scale) sera proposé comme critère de jugement et sera administré avant et après l'intervention.

Soutenir l'autonomisation du patient en cancérologie : deux outils à implémenter en pratique courante infirmière

Elise VEROT¹, Aurélie BOURMAUD², Mathieu ORIOL³, Franck CHAUVIN⁴

1. HESPER EA 7425, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France
 2. Unité d'Epidémiologie clinique, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, Université Paris DIDEROT, INSERM UMR-S 1123 ECEVE
 3. INSERM, Centre d'Investigation Clinique 1408, Saint-Etienne, France
 4. HESPER EA7425, Université Jean Monnet, Saint-Étienne, Université Claude Bernard Lyon 1, France
- Contact : elise.verot@univ-st-etienne.fr

Mots clés : *activation du patient, PAM-13, littératie en santé, REALM-R, cancer, parcours de soins, soins infirmiers, engagement du patient, empowerment du patient, approche patient-centré*

Objectifs : Ce poster présente le concept d'autonomisation du patient, but recherché dans la prise en charge du patient en cancérologie depuis de nombreuses années. Ce concept s'inscrit dans la nécessité de mettre en place une approche intégrée centrée sur la personne, dans nos systèmes de santé. L'enjeu étant que chaque patient puisse devenir acteur de son parcours de soins et participer au processus de décision.

Méthodes : Nous avons choisi de nous focaliser sur deux capacités spécifiques du patient, encore pas ou peu connues en cancérologie, qui concourent toutes deux à son empowerment : l'activation et la littératie en santé. Pour aider les professionnels paramédicaux à adopter ces concepts et à mettre en œuvre leur dépistage en pratique courante, nous décrivons deux outils opérationnels, permettant de mesurer chacune de ces capacités spécifiques.

Résultats : L'utilisation de ces deux outils permettra de soutenir l'autonomisation des patients et de développer des interventions ad hoc, adaptées et individualisées, pour une prise en charge holistique centrée sur le patient. Il a été démontré que l'activation du patient et son niveau de littératie en santé pouvaient être directement améliorés par les interventions des professionnels de santé, lorsqu'ils choisissent d'agir en conséquence.

Conclusion : Cette recherche vise à aider les professionnels de santé à ne plus chercher à contrôler l'autonomisation des patients, mais à en tenir compte et à la soutenir.



**RESEARCH2BUSINESS ONCOLOGY MEETING : Pitches de
projets ouverts à la collaboration**

Prise en charge et suivi à domicile des patients atteints d'un cancer et traités par immunothérapie

Christelle GALVEZ, Centre Léon Bérard, Lyon

Contact : christelle.galvez@lyon.unicancer.fr

DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

1er objectif : Assurer une prise en charge sécurisée et traçable, à domicile, des patients traités par immunothérapie, grâce à une coopération entre professionnels hospitaliers et professionnels de ville pour l'administration du traitement, la surveillance clinique des effets indésirables et la détection des risques de fragilité du patient et de ses aidants.

2ème objectif : Promouvoir le partage des connaissances et des compétences entre professionnels hospitaliers et professionnels de ville grâce à de nouveaux outils de communication et mettre en place des modes de coopération pérennes pour accélérer le décroisement entre ville et hôpital.

3ème objectif : Rompre l'isolement des professionnels de santé de ville face aux problématiques liées à ces traitements en favorisant la proximité dans la prise en charge en s'appuyant sur les ressources existantes du territoire et en créant une émulation et un dynamisme au sein de la communauté des professionnels de santé

4ème : La transformation de l'organisation des soins pour permettre l'administration et le suivi à domicile de l'immunothérapie est un impératif dans la perspective d'une très forte croissance du flux de patients dans les années à venir.

SOUHAIT DE PARTENARIAT

Compte tenu de leur efficacité, les immunothérapies sont proposées à un nombre croissant de malades dans des types de tumeurs de plus en plus nombreux, non seulement en 2e ligne, mais aussi en 1ère ligne, constituant d'ores et déjà une arme majeure dans le traitement des tumeurs solides. Le virage vers l'administration et le suivi de ces traitements à domicile est donc incontournable nous devons plus travailler main dans la main avec les URPS qui sont des partenaires incontournables

DESCRIPTION DU PROJET

Le parcours de soins d'un patient sous immunothérapie est un exemple de processus nécessitant une coordination étroite entre l'hôpital et la ville, avec l'implication d'une multiplicité d'acteurs (médecins oncologues, infirmières de coordination, médecins traitants, infirmiers libéraux).

L'immunothérapie nécessite aujourd'hui des déplacements très fréquents à l'hôpital, toutes les 2 ou 3 semaines (fréquence selon la molécule), car la prise en charge à domicile n'est pas suffisamment sécurisée faute de coordination avec les acteurs de ville. Pourtant, cette prise en charge à domicile est possible et apporterait :

- une sécurisation des traitements et une diminution des ruptures de parcours (événements indésirables entraînant des retours non programmés des patients et/ou des hospitalisations imprévues, ...) grâce au relais des acteurs de santé du domicile (infirmiers libéraux et médecins traitants) permettant un suivi plus régulier du patient
- une amélioration du confort du patient : compte tenu de la longueur des traitements (jusqu'à 2 ans), il serait particulièrement appréciable pour le patient, qui demeure souvent actif pendant son traitement, de pouvoir, après une période initiale de traitement à l'hôpital, poursuivre son traitement à domicile dans de bonnes conditions.

Hydrophilic Antibody-Drug Conjugates (ADC) Linker Platform

Warren VIRICEL, Mablink Bioscience, Lyon

Contact : w.viricel@mablink.com

DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

Mablink Bioscience offers Antibody-Drug Conjugates (ADC) services and classic Antibody Development Services.

Starting from a pre-existing monoclonal antibody, homogeneous ADC proof-of-concept material can be obtained in only a few days thanks to our 100% chemical approach (no genetic re-engineering of the mAb required).

Starting from a highly-potent proprietary cytotoxic compound, we can synthesize a drug-linker incorporating our hydrophilic technology and realize the bioconjugation procedures to provide proof-of-concept ADC material.

SOUHAIT DE PARTENARIAT

Mablink Bioscience is currently looking for partner that have developed monoclonal antibodies targeting "ADC-compatible" targets and who are willing to develop or co-develop ADC candidates. We are also seeking for partners working in the field of highly-potent toxins, seeking to develop ADCs with their toxins.

DESCRIPTION DU PROJET

Our proprietary Antibody-Drug Conjugates (ADC) drug-linker platform aims to deliver ADCs that:

- have an increased drug loading (Drug-Antibody Ratio of 8-16) without negative impact on aggregation and/or pharmacokinetics
- are 100% homogeneous and plasma-stable
- have improved hydrophilicity and pharmacokinetic profiles
- are easier to obtain and manufacture (directly applicable to any monoclonal antibody without antibody re-engineering or tedious enzymatic coupling procedures).

Our drug-linker platform is modular and readily applicable to any conventional or next-generation toxic payload. The platform can be paired with enzyme-cleavable moieties (Val-Cit, Val-Ala, glucuronide triggers...) or can be used in non-cleavable linker designs (when the final proteolytic degradation of the ADC is predominantly held responsible for the release of the toxic payload).

Because of the increased hydrophilicity conferred to the drug-linker, our technology is applicable to the antibody-grafting of very hydrophobic payloads known for their aggregation propensity or difficult bioconjugation procedures.

Création d'une plateforme technologique à des fins d'immunothérapie CAR-T universelle

Inna MENKOVA-GARNIER, Allogenica, Lyon

Contact : inna.menkova@gmail.com

DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

Expertise en génie génétique, biologie cellulaire, immunologie & management des projets.

Start-up en cours de création.

SOUHAIT DE PARTENARIAT

On recherche des partenaires académiques ayant compétences en immunothérapie des cancers, production des protéines recombinantes ou toute technologie pouvant être relevante dans le contexte des CAR-T universelles, "off-the-shelf".

DESCRIPTION DU PROJET

Une véritable révolution des récentes années dans le traitement des cancers a été achevée avec l'apparition des immunothérapies à base des cellules T portant un Récepteur Chimérique à l'Antigène (CAR-T). Ce sont des cellules pouvant reconnaître spécifiquement des molécules cibles à la surface des cellules cancéreuses et mobiliser l'ensemble du système immunitaire pour en augmenter la réponse naturelle. Le protocole de fabrication du produit biologique implique la manipulation génétique des cellules et leur réinjection chez le même patient. Ce procédé présente plusieurs inconvénients majeures: 1) il est associé la plupart de temps à un syndrome de relargage des cytokines, une réaction immunitaire sévère, caractérisée par de la fièvre, des éruptions cutanées et des troubles neurologiques pouvant aller jusqu'à la mort du patient; 2) le coût est extrêmement élevé, autour de \$420,000 par patient, à ce prix il faut ajouter le coût du suivi des patients après l'intervention.

Ce projet innovant vise à créer une plateforme technologique robuste et cliniquement viable à des fins d'une transplantation universelle (production des cellules indépendamment du patient à traiter). Les avantages de ce projet sont: 1) l'augmentation de l'efficacité et de la sécurité pour les patients; 2) la diminution du prix de la thérapie par 50-100 fois. Ainsi, le plus grand nombre de patients pourraient bénéficier de cette thérapie révolutionnaire.

Contribution à la prévention du cancer par évaluation de l'activité physique en consultation

Anna SEROVA-ERARD, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Contact : aserova-erard@chu-clermontferrand.fr

DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ

Expertise en génétique - oncogénétique adulte et prévention (GENOAP), conseiller en génétique au CHU de Clermont-Ferrand. Activité principale en oncogénétique digestive en collaboration entre les services de chirurgie - oncologie digestive, d'hépto-gastro-entérologie, d'anatomopathologie du CHU et de GENOAP. Nous avons mené l'étude pilote motivant ce projet, sur 83 consultants, dont 43% manquaient d'activité à leur première consultation et seulement 27% à leur seconde consultation (Rey et coll., congrès ONAPS, 2019).

SOUHAIT DE PARTENARIAT

Centre de santé publique ou privé, au sein duquel exerce un professionnel motivé pour inclure 100 patients consécutifs en une année, réévaluant les personnes manquant d'AP après environ 6 mois.

DESCRIPTION DU PROJET

L'impact d'une activité physique (AP) est démontré sur la réduction du risque de cancer, notamment colo-rectal (-25%, Guide AP, HAS 2018). En France, 38% de la population manque d'AP (critères OMS)(ESTEBAN 2014-2016, Santé Publique France). Une étude pilote a montré une réduction de 16% du manque d'AP suivant un protocole de 3 minutes en consultation (CS) avec un recul moyen de 7 mois (Rey et coll., congrès de l'Observatoire National de l'AP et de la Sédentarité (ONAPS), 2019). L'objectif est d'évaluer le potentiel de ce simple protocole.

Patients : 100 patients adultes consécutifs évalués par un même professionnel de santé, inclus entre mai 2019 et mai 2020.

- Critères d'inclusion : adulte consultant le professionnel
- Critères d'exclusion : contre-indication à l'AP, consultations d'annonce.

Protocole

Matériel = document /information/ évaluation (International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-s))/ recommandation adaptée

Méthode

1ère CS par infirmière, conseiller en génétique... : remise du document commenté / évaluation IPAQ-s / classement (OK/OMS (150 minutes équivalent 4 METs hebdomadaires), manque sévère d'activité (< 50% recommandation OMS), manque modéré (50-99% recommandation OMS) / recommandation adaptée

2ème évaluation par le même professionnel, seulement en cas d'AP insuffisante, en CS après un délai de 3 à 12 mois ou par téléphone après environ 6 mois

évaluation : réduction du % de personnes manquant d'AP, comparaison inter-professionnels et inter-centres.