10èmes Journées Cancéropôle Grand Sud-Ouest

LES ACTES

TOULOUSE
16 et 17 octobre 2014

Cancéropôle Grand Sud-Ouest
Bordeaux • Limoges • Montpellier • Nîmes • Toulouse

Institut National du Cancer

L'équipe du Cancéropôle Grand Sud-Ouest remercie

LE COMITÉ SCIENTIFIQUE D'ORGANISATION TOULOUSAIN

G. FAVRE, Directeur du Cancéropôle GSO

C.BAILLY (Pierre Fabre), **C. CAZAUX** (CRCT), **B. DUCOMMUN** (ITAV), **JP. GIRARD** (IPBS), **C. RECHER** (CHU)

LE COMITÉ DE PILOTAGE SCIENTIFIQUE DU CANCÉROPÔLE GSO

M. BEYLOT-BARRY (Bordeaux, CHU) ; **JP. BLEUSE** (SIRIC Montpellier Cancer) ; **E. CHEVET** (Bordeaux, Inserm) ; **M. DJAVAHERY-MERGNY** (Bordeaux, Inserm/CLCC) ; **A. EVRARD** (Nîmes, CHU) ; **P. GROSCLAUDE** (Toulouse, Inserm/Registre) ; **N. GUILBAUD** (Pierre Fabre) ; **U. HIBNER** (Montpellier, CNRS) ; **N. HOUEDE** (Nîmes, CHU) ; **S. KROURI** (Sanofi) ; **F. LALLOUE** (Limoges, Université) ; **G. LAURENT** (PHUc CAPTOR, Toulouse) ; **M. MATHONNET** (Limoges, CHU) ; **P. PASERO** (Montpellier, CNRS) ; **C. RECHER** (Toulouse, CHU) ; **P. ROCHAIX** (Toulouse, CLCC) ; **P. SOUBEYRAN** (SIRIC BRIO Bordeaux)

L'ENSEMBLE DES MEMBRES DES COMITÉS DE PILOTAGE DES AXES ET DES CLUBS DU GSO

Ces journées bénéficient du soutien

De collectivités territoriales

RÉGION MIDI-PYRÉNÉES

toulouse métropole COMMUNAUTÉ URBAINE

De sponsors

BERTHOLD TECHNOLOGIES - BOEHRINGER INGELHEIM - BMS - Fondation ARC
HELIXIO - MSD - NOVARTIS ONCOLOGIE - PIERRE FABRE/IRPF - SANOFI - SILAB

Bienvenue à cette nouvelle édition des Journées Annuelles du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, rendez-vous incontournable pour les chercheurs et cliniciens du Grand Sud-Ouest.

Au long de ces journées seront abordées de nombreuses thématiques, présentées la plupart par des chercheurs et cliniciens de notre inter-région. J'espère que ces présentations seront l'objet de fructueux échanges et permettront de faire émerger de nouveaux projets et de nouvelles collaborations.

L'année 2014 a été une étape importante dans l'histoire des Cancéropôles. Après l'annonce du Plan Cancer 2014-2019 par le Président de la République le 4 février - Plan qui a reconnu le rôle essentiel des Cancéropôles dans l'animation et l'organisation de la recherche au niveau inter-régional - les Cancéropôles ont préparé leur dossier de nouvelle labellisation par l'Institut National du Cancer.

L'évaluation scientifique par un jury international d'experts a souligné la qualité du bilan et du projet du Cancéropôle Grand Sud-Ouest. Le Cancéropôle GSO voit ainsi sa labellisation renouvelée pour les 3 prochaines années et son budget maintenu malgré un contexte économique contraint.

Cette labellisation s'accompagne de nouvelles missions pour le Cancéropôle : l'ouverture à la recherche clinique en partenariat avec les Réseaux Régionaux de Cancérologie et les Groupements Inter-Régionaux de Recherche Clinique et d'Innovation, le renforcement des actions de soutien à la valorisation et l'intégration dans son périmètre des Départements d'Outre-Mer. Il poursuivra aussi ses actions historiques de structuration de la recherche, de soutien à l'émergence de projets et d'animation et renforcera ses collaborations avec les SIRIC de Bordeaux et Montpellier et le PHUC de Toulouse.

Je vous remercie d'être présents et réunis pour ces Journées que j'espère riches en informations et en discussions, pour poursuivre la dynamique et les nouvelles perspectives insufflées par la labellisation de notre Cancéropôle.

Je vous souhaite à tous de très bonnes Journées du Cancéropôle GSO !

Gilles Favre
Directeur du Cancéropôle Grand Sud-Ouest

Sommaire

● **Programme des sessions** **p 3**

● **Résumés des conférences et interventions** **p 7**

16 octobre 2014

• **SESSION 1 - BASES MOLECULAIRES DE L'ONCOGENESE** p 8

• **SESSION 3 - REUNIONS PARALLELES**

♦ Signalisation et thérapeutiques expérimentales p 11

♦ Technologies pour la santé p 13

♦ Cancers : enjeux individuels et collectifs p 16

• **SESSION 4 - LES INEGALITES FACE AU CANCER**

17 octobre 2014

• **SESSION 5 - NOUVEAUX MODELES ET EXPLORATION** p 21

• **SESSION 6 - LE CANCEROPOLE GSO : UN SOUTIEN A L'EMERGENCE DE PROJETS** p 24

• **SESSION 7 - REUNIONS PARALLELES**

♦ Thérapies innnovantes et recherche clinique p 26

♦ Immunomodulation/Immuno-oncologie p 29

• **SESSION 8 – MICROENVIRONNEMENT ET PROGRESSION TUMORALE**

● **Résumés des posters** **p 35**

• **AXE 1** - Signalisation cellulaire et cibles thérapeutiques p 37

• **AXE 2** - Génome, structure et fonctions p 61

• **AXE 3** - Thérapies innovantes et recherche clinique p 67

• **AXE 4** - Cancers : enjeux individuels et collectifs p 81

● **Index des communications et posters par auteur** **p 93**

● **Index des communications et posters par laboratoire** **p 97**

Programme

Jeudi 16 octobre 2014

9h25 **Ouverture par Gilles FAVRE,** Directeur du Cancéropôle

9h30

Session 1 - Bases moléculaires de l'oncogenèse

Modérateur : Daniel FISHER, CNRS UMR 5535, Montpellier

- **Conférence** : EMT et plasticité des cellules cancéreuses - **Alain PUISIEUX**, CLCC, Lyon **R01**
- Statut des télomères et rôles de la télomérase dans les lymphomes T cutanés primitifs – **Edith CHEVRET**, Université, Bordeaux **R02**
- La voie p53 et le contrôle du métabolisme: implications dans le vieillissement, l'homéostasie tissulaire et la carcinogenèse – **Laurent LE CAM**, Inserm U896, Montpellier **R03**
- Influence des cellules apoptotiques sur leur environnement – **Magali SUZANNE**, CNRS UMR 5088, Toulouse **R04**

11h00

Session 2 - Le Cancéropôle GSO - une recherche interrégionale en cancérologie : éléments stratégiques et politiques

- **Collectivités territoriales :** Conseil Régional et Toulouse Métropole
- **CHU/CLCC, Universités/EPST**
- **INCa**
- **Directeur du Cancéropôle GSO**

12h00 **Session posters**

13h00 **Déjeuner, visite des stands**

14h30

Session 3 - 3 réunions parallèles

Signalisation et thérapeutiques expérimentales

Modérateur : Eric CHEVET, Inserm U1053, Bordeaux

- Validation du rôle clé de la voie SphK1/S1P dans la régulation de HIF-2alpha : le cancer du rein pour modèle - **Cécile GSTALDER**, CNRS UMR 5089, Toulouse **R05**
- L'hypoxie induit l'expression du VEGF-C dans les loci métastatiques via un mécanisme traductionnel - **Florent MORFOISSE**, Inserm U1037, Toulouse **R06**
- Transport des récepteurs à tyrosine kinase par les exosomes : implication dans le maintien du phénotype agressif - **Sandra PINET**, Université, Limoges **R07**
- Rôle du récepteur à domaine discoïdine 1 (DDR1) dans la formation des invadosomes et l'invasion cellulaire - **Frédéric SALTEL**, Inserm U1053, Bordeaux **R08**
- Influence de la matrice extracellulaire dans le traitement du lymphome folliculaire : une voie thérapeutique prometteuse - **Cédric ROSSI**, Inserm U1037, Toulouse **R09**

Technologies pour la santé

Modératrice : Anne-Marie GUE, CNRS UPR 8001, Toulouse

• Les plasmas froids à pression atmosphérique : une nouvelle stratégie dans le traitement des mélanomes cutanés - **Anne-Laure BULTEAU**, IPREM-LCABIE, Pau **R10**

• Imagerie *in vivo* du cancer de la prostate par un marqueur fluorescent - **Claire MAZZOCCO**, CNRS UMR 5536, Bordeaux **R11**

• Utilisation de sondes chimiques pour identifier de nouveaux partenaires de méthyltransférases de l'ADN : vers de nouvelles "épicibles" pour des thérapies anticancéreuses - **Marie LOPEZ**, ETaC, CNRS-Pierre Fabre, Toulouse **R12**

• Biosensenseurs fluorescents - Outils de choix pour détecter, suivre et imager l'activité de kinases intracellulaires dans les cancers humains - **May MORRIS**, CNRS UMR 5247, Montpellier **R13**

• DosiTest : une intercomparaison virtuelle des essais de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée par simulation Monte-Carlo - **Daphnée VILLOING**, Inserm U1037, Toulouse **R14**

Cancers : enjeux individuels et collectifs

Modératrices : Pascale GROSCLAUDE, Registre des cancers du Tarn/INSERM U1027, Toulouse & Béatrice JACQUES, CNRS/Univ. UMR 5116, Bordeaux

• Cancers et Activité Physique : quels experts pour quels arguments ? - **Thomas GINSBOURGER**, Université, Toulouse **R15**

• Influence de l'environnement sociogéographique sur l'incidence des cancers colorectaux, dans le département de l'Hérault, France, 2005-2010 - **Claudine GRAS-AYGON**, Registre des tumeurs de l'Hérault, Montpellier **R16**

• Déterminants psycho-sociaux associés à la fatigue chez des patients âgés fragiles atteints d'un lymphome non hodgkinien - **Fanny BAGUET**, ICM-CLCC, Montpellier **R17**

• Nutrition et cancer au cours de la vie : influence du genre et des déterminants sociaux dans la cohorte britannique NCDS - **Marion CARAYOL**, Inserm U1027, Toulouse **R18**

• Discussions

16h00 **Session posters**

Session 4 - Les inégalités face au cancer

17h00 **Modératrices** : Pascale GROSCLAUDE, Registre des cancers du Tarn/INSERM U1027, Toulouse & Béatrice JACQUES, CNRS/Univ. UMR 5116, Bordeaux

• **Conférence :** L'incorporation biologique des inégalités au travers d'évènements stressants – **Michèle KELLY-IRVING**, Inserm U1027, Toulouse **R19**

• Rôle des inégalités sociales dans la prise en charge et la survie de patients atteints de lymphomes non hodgkiniens (LNH) - **Sandra LE GUYADER-PEYROU**, Registre des hémopathies malignes de la Gironde, Bordeaux **R20**

• Déterminants sociaux et prise en charge dans le cancer colorectal - **Sébastien LAMY**, Inserm U1027, Toulouse **R21**

18h30 **Apéritif**

Vendredi 17 octobre 2014

8h55 **Ouverture par Henri Paul BROCHET,** Président du Cancéropôle GSO

9h00

Session 5 - Nouveaux modèles et exploration

Modérateurs : Pierre DUBUS, Université, Bordeaux & Frédéric COURBON, CLCC, Toulouse

- **Conférence :** Heterogeneity among early-stage K-Ras driven lung adenocarcinoma predicts tumour aggressiveness and identifies novel therapeutic targets – **David SANTAMARIA**, CNIO, Madrid, Espagne
- Modèles d'étude des cellules souches cancéreuses dans l'adénocarcinome gastrique **- Christine VARON**, Université, Bordeaux **R24**
- Cancer du pancréas et son microenvironnement : modèles d'étude et ciblage pharmacologique **- Corinne BOUSQUET**, Inserm U1037, Toulouse **R25**
- Métastases osseuses : Dock5, une nouvelle cible contre l'ostéolyse - **Anne BLANGY**, CNRS UMR 5237, Montpellier **R26**
- Intérêt de l'imagerie de la glycolyse comme marqueur d'efficacité des thérapies ciblant CSF1 : application aux tumeurs ténosynoviales à cellules géantes - **Frédéric COURBON & Laurent DERCLE**, CLCC, Toulouse **R27**

11h00

Session 6 - Le Cancéropôle GSO : un soutien à l'émergence de projets

Modérateur : Gilles FAVRE, Cancéropôle GSO

- **Axe 1 :** Cancer du côlon: Cellules Initiatrices de Tumeurs et machinerie traductionnelle – **Julie PANNEQUIN**, CNRS UMR 5203, Montpellier **R28**
- **Axe 2 :** Restauration du contexte chromatinien après réparation des cassures doubles brins de l'ADN – **Gaëlle LEGUBE**, CNRS UMR 5088, Toulouse **R29**
- **Axe 3 :** Recherche d'ARN de fusion dans les données de RNA-seq de patients atteints de leucémies myéloïdes. Applications et perspectives pour le diagnostic, pronostic et suivi des patients – **Thérèse COMMES**, Inserm U1040, Montpellier **R30**
- **Axe 4 :** Les enjeux de la reconnaissance de la radiologie interventionnelle : un travail de recherche interdisciplinaire (sociologie, économie, droit) – **Béatrice JACQUES** & **Léo MIGNOT**, CNRS UMR5116, Bordeaux **R31**

12h00 **Déjeuner, visite des stands**

13h30

Session 7 - 2 réunions parallèles

Thérapies innovantes et Recherche clinique

Modératrice : Nadine HOUEDE, CHU, Nîmes

- Analyse de l'ADN circulant dans l'ère de la médecine personnalisée en Oncologie : émergence d'un outil diagnostique, prédictif et pronostique - **Safia EL MESSAOUDI**, Inserm U896, Montpellier **R32**
- Phostine, Glycosylation et Cancer- **Norbert BAKALARA**, Inserm U1051, Montpellier **R33**
- Chimiosensibilisation des cellules cancéreuses pancréatiques : ciblage de la cytidine désaminase - **Marion GAYRAL**, Inserm U1037, Toulouse **R34**
- Radioimmunothérapie alpha au Pb212 des carcinoses péritonéales de petite taille : des dépôts d'énergie aux effets biologiques - **Jean-Pierre POUGET**, Inserm U896, Montpellier **R35**
- Nanothérapie ciblée des tumeurs endocrines par hyperthermie magnétique - **Véronique GIGOUX**, Université/ CHU, Toulouse **R36**
- Ciblages des domaines PH: Mythe ou réalité? - **Emmanuelle MEUILLET**, ITAV, Toulouse **R37**

Immunomodulation/ Immuno-oncologie

Modérateur : Nathalie BONNEFOY, Inserm U896, Montpellier & Laurent DELPY, CNRS/Univ. UMR 7276, Limoges

- L'IL-33 potentialise l'activité anticancéreuse des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 – **Caroline DUAULT**, Inserm U1037, Toulouse **R38**
- Analyse mécanistique du rôle de la région régulatrice en 3' du locus IgH dans le contrôle de la commutation isotypique vers γ1 - **Alexis SAINTAMAND**, CNRS UMR 7276, Limoges **R39**
- Impact des immunoglobulines tronquées sur la survie des plasmocytes - **Nivine SROUR**, CNRS UMR 7276, Limoges **R40**
- Effets d'une approche thérapeutique combinée sur l'immunomodulation induite par un anticorps monoclonal antitumoral dans le mélanome - **Laurent GROS**, Inserm U896, Montpellier **R41**
- Cytokines et plasticité fonctionnelle des lymphocytes T gamma delta (LTgd): activité anti- ou pro-tumorale? - **Virginie LAFONT**, Inserm U896, Montpellier **R42**

15h00 **Session 8 - Microenvironnement et progression tumorale**

Modérateurs : Andréas BIKFALVI, Inserm U1029, Bordeaux & Muriel MATHONNET, CHU/Univ., Limoges

- **Conférence :** Targeting endothelial metabolism : principles and strategies **- Peter CARMELIET,** The Vesalius Research Center, Louvain, Belgique **R43**
- Scientific and technological challenges in angiogenesis and cancer research - **Andréas BIKFALVI**, Inserm U1029, Bordeaux **R44**
- Rayonnements ionisants et cellules souches de glioblastome : altérations phénotypiques et plasticité cellulaire - **Anthony LEMARIE**, Inserm U1037, Toulouse **R45**
- Le microenvironnement immunitaire des tumeurs: impact sur les thérapies anti-cancéreuses **- Nathalie BONNEFOY**, Inserm U896, Montpellier **R46**
- Rôle des exosomes dans le transport de récepteurs à tyrosine kinase et l'activation de l'angiogenèse dans le cancer bronchique non à petites cellules - **Fabrice LALLOUE**, Université, Limoges **R47**

17h00 **Remise des prix posters "jeunes chercheurs"**
par Gilles FAVRE, Directeur du Cancéropôle GSO

17h15 **Fin des Journées GSO**

Résumés des conférences et interventions

16 octobre 2014

- **SESSION 1 - BASES MOLECULAIRES DE L'ONCOGENESE** p 8
- **SESSION 3 - REUNIONS PARALLELES**
  - Signalisation et thérapeutiques expérimentales p 11
  - Technologies pour la santé p 13
  - Cancers : enjeux individuels et collectifs p 16
- **SESSION 4 - LES INEGALITES FACE AU CANCER** p 19

17 octobre 2014

- **SESSION 5 - NOUVEAUX MODELES ET EXPLORATION** p 21
- **SESSION 6 - LE CANCEROPOLE GSO : UN SOUTIEN A L'EMERGENCE DE PROJETS** p 24
- **SESSION 7 - REUNIONS PARALLELES**
  - Thérapies innnovantes et recherche clinique p 26
  - Immunomodulation/Immuno-oncologie p 29
- **SESSION 8 – MICROENVIRONNEMENT ET PROGRESSION TUMORALE** p 32

SESSION 1 - BASES MOLECULAIRES DE L'ONCOGENESE

R01
Transition épithélio-mésenchymateuse et plasticité de la cellule cancéreuse

PUISIEUX A.

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, UMR INSERM 1052 - CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Université de Lyon

La plasticité des cellules cancéreuses constitue une composante essentielle de leur aptitude à s'adapter aux pressions de sélection qu'elles rencontrent au cours de la tumorigenèse et de la dissémination métastatique. Au cœur de cette notion est la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). La TEM est un processus embryonnaire de transdifférenciation cellulaire permettant de générer des cellules de phénotype mésenchymateux à partir d'un épithélium structuré. Il s'agit d'un processus morphogénique fondamental placé sous le contrôle d'un réseau de facteurs de transcription (FT-TEM), incluant les protéines des familles TWIST, SNAIL et ZEB. La réactivation aberrante du processus de TEM, qui conduit à la génération de phénotypes métastables, est considérée comme l'une des forces motrices favorisant la dissémination métastatique. Nous avons démontré récemment que l'activation des FT-TEM contribuait également à l'initiation et au développement de la tumeur primaire[1-3]. Dans le modèle épithélial mammaire, ces facteurs se comportent en effet comme des oncoprotéines capables d'inhiber les voies onco-suppressives dépendantes de p53 et de Rb, prévenant ainsi les processus de sénescence prématurée et d'apoptose normalement induits en réponse à une activation mitogénique aberrante[3-5]. En lien avec leur rôle dans le contrôle de la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse, leur activation est associée à l'acquisition de propriétés d'auto-renouvellement et la modulation de leur expression détermine l'équilibre, au sein de la tumeur, entre cellules souches cancéreuses et cellules non tumorigéniques[6, 7]. Enfin, de façon remarquable, l'expression de ces facteurs détermine le mode d'évolution de la lésion et influence les événements génétiques associés à la progression tumorale. Les FT-TEM apparaissent donc comme des acteurs clefs de la plasticité phénotypique et fonctionnelle des cellules cancéreuses.

Références

1- Puisieux A et al. *Nat Cell Biol* 2014 ; 16 : 488-494
2- Caramel et al. *Cancer Cell* 2013; 24 : 466-480
3- Valsesia-Wittmann et al. *Cancer Cell* 2014; 6: 625-630
4- Ansieau et al. *Cancer Cell* 2008 ; 14 : 79-89
5- Morel et al. *PLoS Genet* 2012 ; 8 : e1002723
6- Morel et al. *PLoS One* 2008 ; 3 : e288
7- Chaffer et al. *Cell* 2013 ; 154 : 61-74

R02
Statut des télomères et rôles de la télomérase dans les lymphomes T cutanés primitifs

E. Chevret[1], L. Andrique[1], M. Prochazkova-Carlotti[1], G. Labouré[1], J. Ferrer[1], J. Ropio[1], D. Cappellen[1,2], Y. Idrissi[1], A. Pham-Ledard[1,3], M. Beylot-Barry[1,3], J-P Merlio[1,2]

1- EA2406, Laboratoire d'histologie et pathologie moléculaire des tumeurs, Univ. Bordeaux, France ; 2- Tumorothèque & laboratoire de biologie des tumeurs, CHU Bordeaux, France ; 3- Laboratoire de dermatologie, CHU Bordeaux, France

Dans 70 à 90% des cellules tumorales humaines, une activité télomérase est détectée alors que dans les tissus avoisinants non tumoraux, l'activité de la télomérase est faible voire nulle. La télomérase a donc été proposée comme un biomarqueur des cellules tumorales. L'évaluation de son l'activité a été étudiée dans les tumeurs solides et hématologiques. En revanche dans les lymphomes T cutanés primitifs (LTCP) les données sont rares. Pour cette raison, dans une première étude (Chevret et al Blood 2014) nous avons évalué l'impact de la longueur des télomères et de l'activité de la télomérase dans la lymphomagenèse des LTCP. Nous avons mis en évidence que les télomères sont plus courts dans les LTCP agressifs, et qu'une activité télomérase est présente dans tous les cas de LTCP analysés (agressifs et indolents), faisant de ces tumeurs des candidats potentiels à un traitement ciblé anti-télomérase. Pour mieux comprendre la fonction de la télomérase dans ces cellules nous avons inhibé et surexprimé son expression dans des lignées cellulaires de LTCP. Nous avons montré que l'inhibition de la télomérase se traduisait par une diminution brutale de la prolifération cellulaire et conduisait à la mort cellulaire.

En revanche la surexpression de la télomérase est associée à une augmentation de la prolifération cellulaire, à une augmentation des capacités clonogène et tumorigène des cellules infectées aussi bien *in vitro* que *in vivo*. Ces dernières observations laissent supposer qu'au-delà de sa fonction de maintien fonctionnel des télomères dans les cellules de LTCP, la télomérase exerce d'autres fonctions.
Sachant désormais que la télomérase exerce d'autres fonctions dans la cellule et notamment sur la prolifération cellulaire, la connaissance de ses fonctions est indispensable avant d'envisager d'utiliser la télomérase comme cible thérapeutique dans les LTCP.

R03
The p53 pathway and metabolism : implications in aging, normal tissue homeostasis an cancer development

Romain Riscal[1], Berfin Seyran[1], Giuseppe Arena[1], Emilie Schrepfer[1], Natalia Rueda Rincon[4], Fréderique Sabourdy[2], Florence Castelli[3], Florence Bernex[1], Laurie Gayte[1], Maryse Fuentes[1], Charles Vincent[1], Imade Ait-Arsa[1], Thierry Levade[2], Christophe Junot[3], Jean-christophe Marine[5], Johannes Swinnen[4], Jean-Emmanuel Sarry[2], Matthieu Lacroix[1], Laetitia Linares[1] and Laurent Le Cam[1]

1- Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U896; Institut du cancer de Montpellier, ICM; Université Montpellier 1; Montpellier, France ; 2- INSERM, U1037, Cancer Research Center of Toulouse, CHU Purpan, Toulouse, France ; 3- CEA/DSV/iBiTec-S/SPI, CEA/Saclay, Gif-sur-Yvette, Fontenay-aux-Roses, France ; 4- Laboratory of Lipid Metabolism and Cancer, Department of Oncology, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium ; 5- Laboratory for Molecular Cancer Biology, VIB-KU Leuven, 3000 Leuven, Belgium

The p53 tumor suppressor is mutated in 50% of human tumors while the other half exhibit genetic alterations of upstream regulators of downstream effectors of p53, leading to the functional inactivation of this tumor suppressor pathway. Despite p53 is widely recognized as a central effector of various acute stress responses, growing evidence support the importance of p53 in more subtle adaptive responses that contribute to normal tissue homeostasis, aging and cancer development. Tumor suppressive activities of p53 have been mainly attributed to its central role in cell death, cell cycle control, or senescence. However, recent data have highlighted the importance of p53 and several of its upstream regulators in the control of metabolism. We will present our most recent data illustrating the multiple roles of important components of the p53 pathway in metabolism, and how deregulation of these complex metabolic networks impinges on normal tissue homeostasis, cellular senescence and cancer development.

R04
How apoptotic cells influence their surrounding

Melanie Gettings [1,2], Bruno Monier [1,2], Guillaume Gay [3], Thomas Mangeat [1,2], Sonia Schott [1,2], Ana Guarner[4], Magali Suzanne [1]

1- Université de Toulouse, UPS, LBCMCP, F-31062 Toulouse, France ; 2- CNRS, LBCMCP, F-31062 Toulouse, France ;
3- DamCB, Data Analysis and Modelling for Cell Biology, 13005 Marseille, France; 4- Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (C.S.I.C.-U.A.M.), Universidad Autónoma de Madrid, Nicolás Cabrera 1, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

Apoptosis resistance is one of the major hallmark of cancer development. Indeed, apoptosis is one of the security measures deployed by the organism to eliminate potentially abnormal cells. Thus, in order to thrive, cancer cells have to bypass such security measures by protecting themselves from cell death, a key step in cancer development.
Not only is apoptosis involved in pathological situations, but it also plays important functions during development and in particular during morphogenesis. Moreover, the mechanisms used during developmental apoptosis are those reactivated during cancer progression, hence the importance of studying both processes *in vivo* developmental models.

Here, we unravel the active role of apoptotic cells in initiating morphogenesis, thus revealing a novel mechanism of epithelium folding. We show that, in a live developing tissue, apoptotic cells exert a transient pulling force upon the apical surface of the epithelium through an unexpected maintenance of their adherens junctions which link up with an highly dynamic apico-basal Myosin II cable, specific to apoptotic cells. The apoptotic force then leads to non-autonomous increase in tissue tension and apical constriction in the surrounding tissue, eventually resulting in epithelium folding. By integrating data from a theoretical biophysical 3D model and *in vivo* ectopic apoptosis experiments, our data further reveal the importance of the cumulative effect of apoptotic apico-basal forces in converting a naive, flat epithelium into a folded one.

Together, our results identify an apoptotic apico-basal Myosin II cable constriction as the primary signal responsible for activation of cortical Myosin II apical stabilisation, leading to cell reorganisation and tissue folding. This work further reveals that, far from being passively eliminated as generally assumed, apoptotic cells actively influence their surroundings and trigger tissue remodelling through regulation of tissue tension.

Signalisation et thérapeutiques expérimentales

R05
Validation du rôle clé de la voie SphK1/S1P dans la régulation de HIF-2alpha : le cancer du rein pour modèle

Gstalder C [1,2,3], Bouquerel P [1,2,3], Ader I [1,2,3], Cuvillier O [1,2,3]

1- CNRS, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse, France ; 2- Université de Toulouse, UPS, IPBS, Toulouse, France ; 3- Equipe Labellisée Ligue contre le Cancer, Toulouse, France.

Les adénocarcinomes rénaux à cellules claires (RCC) représentent 80% des tumeurs rénales. Ces tumeurs sont fortement mais irrégulièrement vascularisés, ce qui les rend hypoxiques et donc résistantes aux radiothérapies et chimiothérapies. Dans les RCC, l'hypoxie favorise l'agressivité tumorale *via* l'activation des facteurs de transcription Hypoxia-Inducible Factors (HIF-1 et -2). Notre équipe a montré que la voie Sphingosine kinase 1 / Sphingosine 1-phosphate (SphK1/S1P) contrôle HIF-1alpha dans différents modèles tumoraux. Or, dans la progression tumorale des RCC, c'est HIF-2alpha qui serait impliqué.
Dans cette étude, nous montrons pour la première fois que la voie SphK1/S1P régule HIF-2alpha *in vitro* et *in vivo*. En effet, nos résultats montrent que la voie SphK1/S1P, *via* un récepteur à S1P, le S1P1, régule le taux intracellulaire et l'activité transcriptionnelle de HIF-2alpha dans des lignées de RCC représentatives de différents sous-groupes retrouvés en clinique humaine.
De plus, dans un modèle murin de xénogreffe hétérotopique de RCC, nos résultats montrent qu'un antagoniste de la voie SphK1/S1P, le FTY720, entraine une diminution du taux intratumoral de HIF-2alpha associée à un remodelage du réseau vasculaire tumoral. Ainsi, nos résultats indiquent que le FTY720 entraine une normalisation vasculaire transitoire qui aboutit à une oxygénation de la tumeur, ce qui pourrait potentialiser l'effet d'une chimiothérapie. Par ailleurs, nous avons montré que le FTY720 cause une diminution de la prolifération tumorale corrélée à une augmentation de l'apoptose.
Ces résultats valident le rôle clé de la voie SphK1/S1P comme régulateur de l'adaptation à l'hypoxie dans les RCC. Ils représentent une étape indispensable à la transposition en clinique humaine du concept selon lequel la voie SphK1/S1P peut être ciblée pour augmenter l'efficacité des traitements actuels, le FTY720 étant déjà sur le marché et utilisé en clinique humaine.

R06
Hypoxia induces VEGF-C expression in metastatic tumor cells via a HIF-1a-independent translation-mediated mechanism

MORFOISSE F[1], KUCHNIO A[2], FRAINAY C[1], GOMEZ-BROUCHET A[1], DELISLE M-B[1], MARZI S[3], HELFER AC[3], HANTELYS F[4], PUJOL F[4], GUILLERMET-GUIBERT J[1], DEWERCHIN M[2], PYRONNET S[1], PRATS AC[4], CARMELIET P[2], GARMY-SUSINI B[1]

1- INSERM U 1037 TOULOUSE; 2- Vesalius Research Center, VIB, LEUVEN; 3- UPR 9002 CNRS-ARN, STRASBOURG;
4- TRADGENE, EA4554, TOULOUSE

Various tumors metastasize via lymph vessels and lymph nodes to distant organs. Even though tumors are hypoxic, the mechanisms of how hypoxia regulates lymphangiogenesis remain poorly characterized. In our work, we show that hypoxia reduced vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) transcription and cap-dependent translation via the upregulation of hypophosphorylated 4E-binding protein 1 (4EBP1). However, initiation of VEGF-C translation was induced by hypoxia through an internal ribosome entry site (IRES)-dependent mechanism. IRES-dependent VEGF-C translation was independent of hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) signaling. Notably, the VEGF-C IRES activity was higher in metastasizing tumor cells in lymph nodes than in primary tumors, most likely because lymph vessels in these lymph nodes were severely hypoxic. Overall, this transcription-independent but translation-dependent upregulation of VEGF-C in hypoxia stimulates lymphangiogenesis in tumors and lymph nodes and may contribute to lymphatic metastasis.

R07

Transport des récepteurs à tyrosine kinase par les exosomes : implication dans le maintien du phénotype agressif

PINET SANDRA

EA3842 LIMOGES

Les glioblastomes (GBM) sont des tumeurs astrocytaires au pronostic défavorable. L'échec des thérapies actuelles (chimio et radiothérapies) est lié à la résistance des cellules tumorales et le caractère infiltrant de ces tumeurs a pour conséquences des récidives locales importantes. L'expression de différents récepteurs aux neurotrophines, appartenant à la famille des récepteurs à tyrosine kinase, joue un rôle majeur dans la croissance du glioblastome. Des changements d'états de glycosylation peuvent participer au contrôle des récepteurs à tyrosine. Nos travaux antérieurs ont permis d'identifier une glyco-signature spécifique des cellules souches cancéreuses de glioblastome. Parmi les gènes surexprimés, trois sont impliqués dans le maintien de l'état cellules souches cancéreuses, KLRC3, Prune 2 et CHI3L1. CHI3L1 est une glycoprotéine déjà connue pour avoir un rôle dans l'angiogénèse, la radiorésistance et la progression tumorale du glioblastome. Dans cette étude, nous montrons qu'une perte de fonction de CHI3L1 dans la lignée de GBM humain U87-MG induit un phénotype plus différencié qui pourrait modifier l'expression des récepteurs aux neurotrophines et altérer le contrôle du microenvironnement. Les cellules tumorales contrôlent leur microenvironnement via le relargage de microvésicules (50-100 nm), les exosomes. Ces microvésicules sont capables de transférer des molécules bioactives telles que des protéines oncogéniques, des ARNm et des microARN impliquées dans l'invasion tumorale Le but de notre étude est basé sur l'établissement d'une corrélation entre le stade de différenciation cellulaire, l'expression des neurotrophines et de leurs récepteurs associés et leurs intéractions avec le microenvironnement via les exosomes. Ces travaux mettent en évidence l'implication de CHI3L1 dans le phénotype tumoral, dans la signalisation des neurotrophines et dans la communication cellulaire via les exosomes.

R08

Discoidin domain receptor 1 controls linear invadosome formation

Saltel Frédéric

Inserm - U1053 - Groupe de Recherche pour l'Etude du Foie (GREF), Bordeaux

Accumulation of type I collagen fibrils in tumors is associated with an increased risk of metastasis. Invadosomes are F-actin structures able to degrade the extracellular matrix. We previously found that collagen I fibrils induced the formation of peculiar linear invadosomes in an unexpected integrin-independent manner, raising the question of the receptor involved. Here, we show that Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1), a collagen receptor overexpressed in cancer, co-localizes with linear invadosomes in tumor cells and is required for their formation and matrix degradation ability. Unexpectedly, DDR1 kinase activity was not required for invadosome formation or activity, nor was Src tyrosine kinase. We show that the RhoGTPase Cdc42 localizes to linear invadosomes, is activated upon plating cells on collagen in a DDR1-dependent manner, and is required for linear invadosome formation. Finally, DDR1 depletion blocked cell invasion in a collagen gel. Altogether, our data uncover the important role of DDR1, acting through Cdc42, in proteolysis-based cell invasion in a collagen-rich environment.

R09

Influence de la matrice extra-cellulaire dans le traitement du lymphome folliculaire : une voie thérapeutique prometteuse

Rossi Cédric[1], Decaup Emilie[1], Capilla Florence[2], Salon Christine[2], AlSaati Talal[2], Fournié Jean-Jacques[1], Bezombes Christine[1]

1- INSERM UMR1037 Toulouse ; 2- Toulouse Anexplo UMS006

Le traitement du lymphome folliculaire, incluant les anticorps anti-CD20, constitue un échec dans 50% des cas. De nouvelles cibles doivent donc être identifiées afin de développer de nouvelles thérapies. Nous avons formulé l'hypothèse que la matrice extra-cellulaire pourrait représenter un obstacle à l'effet des anticorps monoclonaux, et ainsi, représenter une cible potentielle. Dans le laboratoire, nous avons créé un modèle de culture tridimensionnelle appelé « Multi aggregates of lymphomatous cells » (MALC) réalisé à partir de cellules RL et validé comme reproduisant la régulation transcriptomique et protéique de tumeurs issues de xénogreffes dans des souris SCID-Beige ou de biopsies de patients, par opposition aux régulations retrouvées en culture en suspension. Nous avons tout d'abord réalisé des analyses qui ont abouties à la caractérisation du profil d'expression des protéines matricielles dans les cellules de lymphome folliculaire cultivées en 3D au niveau ARN et protéique. Ainsi, l'architecture 3D des cellules RL semble influencer l'expression des gènes de protéines matricielles. Ces données sont corroborées par la présence de ces protéines au sein de tumeurs xénogreffées dans des souris SCID Beige. L'impact de la matrice extra-cellulaire sur l'efficacité des anticorps anti-CD20 a été évalué au sein des modèles 3D en présence de collagénase. Nous avons ainsi observé une amélioration de l'efficacité tant sur la diminution du volume que sur l'induction de l'apoptose, suggérant ainsi un rôle de bouclier joué par la matrice extracellulaire vis-à-vis des anticorps monoclonaux. Il reste cependant à évaluer l'effet de la dégradation de la matrice extracellulaire sur la diffusion des anticorps monoclonaux qui semble être différente entre Rituximab et GA101. Bien que préliminaire, ce travail est encourageant et apporte une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement du lymphome folliculaire qui reste à l'heure actuelle considéré comme pathologie incurable.

Technologies pour la santé

R10

Les plasmas froids à pression atmosphérique : une nouvelle stratégie dans le traitement des mélanomes cutanés.

Bulteau Anne-Laure, Dezest Marlène, Gazeli Kristaq, Quinton Damien, Arbault Stéphane, Chavatte Laurent, Clément Franck

Institut des Sciences Analytiques et de Physico-chimie pour l'Environnement et les Matériaux (IPREM), Pau

Les technologies issues de la physique des plasmas froids sont aujourd'hui utilisées afin de mettre au point des outils de traitement non invasifs de certains cancers comme le cancer colorectal, les tumeurs du pancréas. Les plasmas froids sont générés à partir de décharges électriques dans un gaz (ou mélange gazeux) atomique et/ou moléculaire tel que l'hélium, l'argon, l'oxygène et l'azote, et ceci de manière contrôlée. Les plasmas ainsi obtenus contiennent alors de nombreuses charges électriques, ions et électrons, mais aussi des atomes et/ou molécules excités sous diverses formes telles que les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ROS et RNS respectivement). Ces plasmas froids peuvent être une alternative thérapeutique pour certains cancers très résistants comme les mélanomes et carcinomes cutanés. Très peu de données sont aujourd'hui publiées sur la nature des composantes énergétiques formées dans les plasmas et leurs interactions avec les cellules cancéreuses. Peu d'informations sont donc disponibles sur leurs effets au niveau des voies de signalisation et donc des aspects potentiellement toxiques sur les cellules saines. Dans cette étude nous avons comparé les effets des espèces réactives (ROS, RNS) produites par certains types de plasmas froids sur des cellules non cancéreuses (kératinocytes, fibroblastes et mélanocytes) et des cellules cancéreuses de mélanomes. Nous avons caractérisé ces ROS par électrochimie et la mesure du stress oxydant a été faite par FACS. Nous avons identifié par protéomique différentielle l'expression des protéines dans les cellules cancéreuses soumises ou non au traitement plasma. Les résultats préliminaires montrent que le peroxyde d'hydrogène produit par le plasma serait la cause de la mort cellulaire.

R11
Imagerie *in vivo* du cancer de la prostate par un marqueur fluorescent

Mazzocco C.[1], Fracasso F.[2], Germain-Genevois C.[1], Senant N.[3], Grenier N.[1], Couillaud F.[1]

1- CNRS 5536/3428 RMSB Bat B3 3ieme etage, 146 rue Léo Saignat, Université Victor Segalen 33076 Bordeaux ;
2- Department of Pathology and Diagnostics Universite de Verone, Italie ; 3- Inserm 1053 GREF Bat A1 2ieme etage, 146 rue Léo Saignat, Université Victor Segalen 33076 Bordeaux

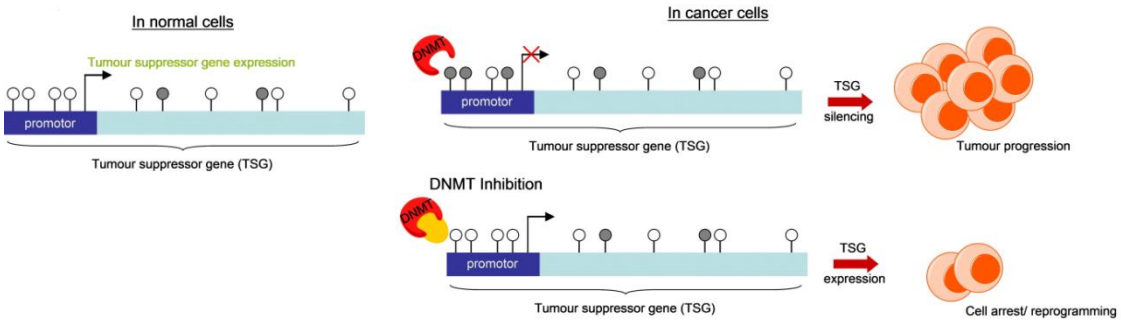
Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquent chez l'homme et touche 1 homme sur 7. C'est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme en Amérique du Nord, après le cancer du poumon. A l'heure actuelle, il existe différentes techniques de dépistage du cancer de la prostate, mais seule la biopsie couplée à une étude anatomo-pathologique des prélèvements permet le diagnostic. Cependant, les biopsies réalisées en aveugles sont négatives dans 60% des cas. Notre projet consiste à mettre au point une méthode d'imagerie permettant de guider les biopsies. La stratégie inclut le développement d'un appareillage d'imagerie bi-modale échographie / tomographie de fluorescence et le développement d'agent de contraste fluorescent spécifique. Nous avons choisi comme cible la protéine PSMA (pour Prostate Specific Membrane Antigene) surexprimée par les cellules de l'épithélium prostatique dans les cas de cancer de la prostate. Nous avons développé un modèle de cancer de la prostate chez la souris, par implantation orthotopique de cellules cancéreuses humaines exprimant naturellement PSMA. Ces cellules ont été génétiquement transformées pour exprimer la luciférase Firefly afin de suivre la croissance tumorale par imagerie de bioluminescence. L'agent de contraste est un fragment d'anticorps spécifique de PSMA (scFvD2B) couplé à un fluorophore NIR. Celui-ci permet le suivi et la localisation de la tumeur, ainsi que la quantification (par tomographie moléculaire de fluorescence (FMT)) de la fluorescence au court du temps. Cette approche nous a permis de localiser *in vivo* les cellules cancéreuses au sein de la prostate. Nous avons aussi visualisé *ex vivo* la présence de l'anticorps marqué dans la tumeur et confirmé son internalisation dans les cellules par immunohistochimie.

R12
Chemical probes to identify DNA methyltransferarse partners: towards novel anticancer "epitargets"

Marie Lopez[1], Fanny Assemat[1], Christina Gros[1], Dominique Guianvarc'h[2], Daniel Dauzonne[3], Paola B. Arimondo[1]

1- Epigenetic Targeting Cancer (ETaC), CNRS-Pierre Fabre USR 3388, CRDPF, 3 avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse ;
2- UPMC - ENS - CNRS, UMR 7203, Laboratoire des Biomolécules and FR2769 Chimie Moléculaire, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France ; 3- CNRS UMR176, Institut Curie 26 rue d'Ulm 75005 Paris

Epigenetic modifications play an essential role in the establishment and the regulation of gene expression in response to environmental factors. While these changes do not modify the DNA sequence, they regulate gene expression by altering the DNA methylation patterns of genes, the expression profiles of microRNAs, the modifications of histones and the nucleosome positioning.
In cancers, hypermethylation of tumour suppressor gene (TSG) promoters is associated with TSG silencing. In human DNA methylation is catalysed by DNA methyltransferases (DNMTs). Although it is clearly established that DNMT are the final actor of the TGS promoter hypermethylation in cancer.



The question "*who* drive the DNMT specifically to these region in cancer whereas we observe a global hypomethylation?" remains unaddressed.
Our project focuses on the use of chemical biology strategy to identify DNMT partners responsible for their guiding to the TSG promoter region. We use non-nucleoside inhibitors recently identify in our laboratory[1] to design and synthesis chemical probes which act as "fish rods" to "fish" DNMT partners directly in their biological environment (*i. e.* cell lines) using the activity-based protein profiling (ABPP) method. This partner trapping will be performed in various acute myeloid leukaemia (AML) cell lines at different differentiation level to compare the identity of the partners depending on the progression of the disease. The identification of DNMT partners will be carried out by proteomic and sequencing analysis. Once indentified these partners will be validated and evaluate as novel therapeutic targets for specific AML therapies.

[1] Ceccaldi A., Rajavelu A., Champion C., Rampon C., Jurkowska R., Jankevicius G., Sénamaud-Beaufort C., Ponger L., Gagey N., Dali Ali H., Tost J., Vriz S., Ros S., Dauzonne D., Jeltsch A., Guianvarc'h D., Arimondo P. B. C5-DNA Methyltransferase Inhibitors: From Screening to Effects on Zebrafish Embryo Development *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1337-1345

R13

Biosenseurs Fluorescents – outils de choix pour détecter, suivre et imager l'activité de kinases intracellulaires dans les cancers humains

Prével C.[1], Peyressatre M.[1], Pellerano M.[1], Van T.N.N[2], Josserand V.[3], Coll J.L.[3], Morris M.C.[1]

1-Institut des Biomolécules Max Mousseron-UMR5247, Montpellier 2-Interdisciplinary Institute for NeuroScience - UMR 5297, Bordeaux 3-Institut Albert Bonniot INSERM U823 - Grenoble

L'une des caractéristiques fondamentales du cancer concerne la dérégulation des mécanismes de prolifération cellulaire, associée à l'amplification génique, la surexpression ou à l'hyperactivation de différents régulateurs du cycle cellulaire. En particulier, les kinases CDK/cyclines jouent un rôle important dans le contrôle des transitions du cycle cellulaire, ainsi que dans différentes fonctions biologiques essentielles comme la transcription et la différentiation neuronale. Il est clairement établi que l'hyperactivation de ces kinases contribue au maintien de la prolifération dans plusieurs cancers humains. Ainsi, elles constituent des biomarqueurs de la prolifération cellulaire, ainsi que des cibles pharmacologiques de choix pour le développement d'inhibiteurs sélectifs. Toutefois aucune approche ne permet actuellement de renseigner l'activité de ces cibles directement au sein des tumeurs. Dans le but de proposer des stratégies sensibles et adaptées à la détection des CDK/Cyclines, nous avons développé une technologie originale basée sur des biosenseurs peptidiques fluorescents, capables de « senser » des altérations dans l'activité de ces kinases *in vitro*, mais également d'imager des oscillations périodiques de leurs activités dans des cellules vivantes par vidéomicroscopie, et enfin d'évaluer leur activité *in vivo* dans des modèles de tumeurs chez la souris. Spécifiquement, nous avons développé un biosenseur pour la détection de CDK4/Cycline D, afin de proposer un outil pour la détection et le ciblage de son hyperactivité dans les cancers du poumon, les mélanomes et les lymphomes, ainsi qu'un biosenseur de CDK5/p25 pour étudier l'activité de cette kinase associée aux glioblastomes et aux neuroblastomes. Ces biosenseurs offrent une technologie puissante à visée diagnostique, et constituent également de très bons outils pour suivre la réponse thérapeutique et développer des stratégies de criblage pharmacologique.

R14

DosiTest : une intercomparaison virtuelle des essais de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée par simulation Monte-Carlo

VILLOING D.[1], GARCIA M-P.[1], BOTTA F.[2], BRILLOUET S.[3], COURBON F.[3], CREMONESI M.[2], BARDIES M.[1]

1 - INSERM/UPS UMR 1037 Equipe 15, Toulouse, France ; 2 - Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy;
3 - INSERM/UPS UMR 1037 Equipe 12, Toulouse, France

Contexte L'enjeu de l'optimisation de la médecine nucléaire thérapeutique est de maximiser la dose absorbée à la tumeur tout en minimisant la toxicité aux tissus sains environnants. La dosimétrie fournit un index objectif permettant d'apprécier l'énergie délivrée aux tissus. Il n'existe pas à ce jour de protocole dosimétrique standardisé en radiothérapie interne vectorisée. Le projet DosiTest a pour objectif d'identifier les étapes critiques de la chaîne dosimétrique, au moyen d'une intercomparaison multicentrique virtuelle basée sur la simulation Monte-Carlo. Matériel et Méthodes Le patient virtuel utilisé pour l'étude provient du modèle anthropomorphique hybride NCAT[1] corps entier. Le radiopharmaceutique sélectionné est le 111In-pentetreotide (Octreoscan). Des données pharmacocinétiques issues de la littérature sont utilisées pour définir un modèle compartimental et dériver les courbes activité-temps représentatives de chaque compartiment fonctionnel. Le code Monte-Carlo GATE v6.2[2] est utilisé à la fois pour modéliser la gamma-caméra, permettant la génération des images scintigraphiques, et pour le calcul dosimétrique de référence à partir des données de biodistribution. Les images générées sont fournies à un centre distant (IEO, Milan) pour qu'il procède en aveugle à l'étude dosimétrique sur la base des données simulées. Résultats Des images scintigraphiques ont été générées à différents temps post-injection selon un protocole d'imagerie proposé par l'IEO de Milan. Après validation du calcul dosimétrique via GATE v6.2, une cartographie 3D de dose absorbée a été établie sur la base de la biodistribution de l'Octreoscan. Conclusion L'hypothèse selon laquelle il est possible de modéliser l'ensemble des étapes de la réalisation d'une dosimétrie clinique par simulation Monte-Carlo a été validée. La prochaine étape sera d'analyser les résultats dosimétriques générés par l'IEO. [1] Jan et al. Phys Med Biol 2011 [2] Segars et al. IEEE Trans Nucl Sci 1999

Cancers : enjeux individuels et collectifs

R15
Cancers et Activité Physique : quels experts pour quels arguments ?

Ginsbourger Thomas, Terral Philippe

EA 4561 (Laboratoire PRISSMH-SOI), Toulouse

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancers en France est estimé à 355 000, et le nombre de décès par cancer à 148 000. Les experts estiment cependant qu'environ 1/3 des cancers pourraient être prévenus par des changements de mode de vie. Selon l'INSERM la prévention de la survenue ou de la récidive des cancers représente ainsi un véritable enjeu de santé publique où l'activité physique pourrait jouer un rôle important. Mais qui sont les experts de la prévention des cancers par l'activité physique ? Et quels sont les arguments qu'ils mobilisent ? Nous montrerons dans un premier temps que les experts qui s'expriment sur la question des cancers et de l'activité physique (dans des espaces publics comme les articles de presse, d'actualités ou scientifiques, les colloques, ou des documents édités par l'INCa, le réseau NACRe, l'INSERM, la Ligue ou l'AFSOS) sont pour plus de 2/3 des médecins (dont un peu moins de la moitié sont des oncologues). Les professionnels issus de la filière STAPS et les professions paramédicales sont ainsi minoritaires, alors qu'on ne retrouve qu'une très faible proportion de SHS ou d'autres scientifiques. Nous montrerons dans un second temps, que ces médecins sont peu nombreux à n'utiliser que des arguments « biophysiologiques » en faveur de l'activité physique (diminution des œstrogènes ou de l'IGF-1, augmentation de l'adiponectine, effets sur les lymphocytes NK…), ceux-ci étant deux fois plus, soit à mobiliser uniquement des arguments « psycho-socio-corporels » (diminution de la fatigue, lien social, meilleure image de soi, réappropriation de son corps…), soit à mélanger arguments « biophysiologiques » et « psycho-socio-corporels ». Nous verrons que ce résultat est cependant marqué historiquement puisque les arguments « biophysiologiques » sont privilégiés par les médecins jusqu'en 2008, les années 2009-2010 sont marquées par un rééquilibrage avec les arguments « psycho-socio-corporels », et la période 2011-2013 est favorable à ces derniers.

R16

Influence de l'environnement sociogéographique sur l'incidence des cancers colorectaux, dans le département de l'Hérault, France, 2005-2010

GRAS-AYGON Claudine

Registre des tumeurs de l'Hérault Montpellier

Contexte : Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent en France. De nombreuses études témoignent des inégalités sociales sur la participation au dépistage de masse organisé et sur l'incidence des cancers colorectaux. Des variations dans l'accès aux médecins généralistes contribuent probablement aussi à ces différences d'incidence.
Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact l'offre de soins primaires et de la précarité sur l'incidence des cancers colorectaux.
Méthode : Les cas incidents de cancers colorectaux (CIM 10 : C18 à C20), invasifs, diagnostiqués entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010, dans l'Hérault, étaient obtenus à partir des données du registre des Tumeurs de l'Hérault. Pour chaque IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique), l'offre de soins primaires était définie par la densité de médecins généralistes et la précarité, par le score composite, French EDI (European Deprivation Index).
Les ratios d'incidence standardisés étaient utilisés pour comparer les incidences selon les zones de précarité et de densité médicale.
Résultats : 3867 cas incidents ont été analysés sur la période d'étude. Prés de 57% étaient des hommes.
Il existait de manière significative une sous-incidence des cancers colorectaux dans les zones très favorisées et une sur-incidence dans les zones très défavorisées.
Il existait de manière significative une sous-incidence dans les zones de faible densité médicale et une sur-incidence dans les zones de forte densité médicale.
Conclusion : Ces résultats suggèrent qu'il existe une influence significative de la densité des médecins généralistes et de la précarité sur l'incidence des cancers colorectaux dans le département de l'Hérault. Ces résultats soulèvent les problèmes des déserts médicaux et des difficultés d'accès aux soins des personnes précaires.

R17

Déterminants psycho-sociaux associés à la fatigue chez des patients âgés fragiles atteints d'un lymphome non hodgkinien

Fanny BAGUET, Florence COUSSON-GELIE

Epidaure, Pôle prévention de l'Institut régional du Cancer de Montpellier 208 avenue des Apothicaires Parc Euromédecine 34298 MONTPELLIER Cedex 5

Contexte : La fatigue est un des premiers symptômes gênant rapporté par les patients atteints d'un cancer. Cette fatigue est d'autant plus importante que les patients sont âgés et qu'ils ont d'autres pathologies associées. L'objectif de cette étude était d'étudier les facteurs psycho-sociaux associés à la fatigue chez des patients âgés fragiles atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH).
Méthode : 50 patients âgés de 70 ans et plus et présentant un faible état physiologique ont été recrutés dans différents hôpitaux français. Pour cette étude prospective, des questionnaires ont été remplis à trois temps de mesure (avant le début des traitements (T0), environ 9 semaines après le T0 et environ 24 semaines après le T0) afin d'évaluer l'état clinique et psychologique des patients. Pour chaque dimension de la fatigue mesurée à l'aide du questionnaire MFI, l'association avec les variables psychologiques recueillies (coping, soutien social, routinisation, dépression) a été évaluée grâce à des régressions multivariées ajustées sur le sexe, l'âge, le traitement reçu, le statut marital et le niveau d'étude.
Résultats : Les régressions multivariées au premier temps de mesure nous montrent que la dépression augmente la fatigue, quelle que soit la dimension considérée. Le coping centré sur le problème diminue la fatigue physique (β= -0.44 (±0.11), $p<0.001$) et limite la réduction des activités (β=-0.39 (±0.14), $p=0.01$). Le fait d'être en conflit avec un proche augmente la fatigue mentale (β= 0.39 (±0.12), $p<0.01$). Les hommes ont une plus faible fatigue mentale que les femmes (β= -2.59 (±1.21), $p=0.04$). Au deuxième temps de suivi, il restait 35 patients et au dernier temps de mesure, il en restait 26 en suivi et le même type de relations était trouvé.
Conclusion : La dépression est associée positivement à toutes les dimensions de la fatigue. Cette relation est largement démontrée mais elle peut être remise en question puisque la dépression pourrait être confondue avec la fatigue.

R18

Nutrition et cancer au cours de la vie : influence du genre et des déterminants sociaux dans la cohorte britannnique NCDS

Carayol Marion, Grosclaude Pascale, Lang Thierry, Delpierre Cyrille

UMR1027 Inserm - Université Paul Sabatier Toulouse

Contexte : Une catégorie sociale défavorisée est associée à des modes de vie différents selon le genre, susceptibles d'influencer l'apparition de cancers : alimentation peu diversifiée chez les hommes, obésité et plus grande insécurité alimentaire chez les femmes. **Objectif** : Étudier l'influence du genre et des déterminants sociaux précoces puis de l'âge adulte (1) sur l'adoption de profils nutritionnels (alimentation et activité physique) et (2) dans la relation entre ces profils nutritionnels et la survenue d'un cancer à l'âge adulte. **Méthode** : La population d'étude est issue de la cohorte de naissance britannique 1958 ayant suivi 18 558 individus de la naissance à l'âge de 50 ans Des profils nutritionnels ont été identifiés par analyse en composante principale à partir des données renseignées aux âges de 33 et 43 ans. 125 cancers ont été déclarés entre 43 et 50 ans. Des régressions logistiques multivariées ont permis d'analyser la relation entre les déterminants sociaux, les profils nutritionnels et le cancer. **Résultats** : Quatre profils nutritionnels ont été identifiés chez les hommes : « sportif sain », « travailleur occidental », « alcoolique sédentaire », et « inactif sucré abstinent ». Chez les femmes, les quatre profils correspondant étaient : « sportive saine », « occidentale inactive », « alcoolique sédentaire », et « inactive sucrée ». Chez les hommes, aucune association significative n'a été observée entre les profils nutritionnels et le cancer. Chez les femmes, le profil « alcoolique sédentaire » était associé à la survenue d'un cancer (odds ratio de 2,0 (95%IC : 1,1 ; 3,7) d'avoir un cancer dans le tertile supérieur vs tertile de référence). Les déterminants sociaux de l'âge adulte chez les femmes expliquaient une part significative de la relation entre les profils nutritionnels et le cancer. **Conclusion** : La relation entre nutrition et cancer semble différenciée selon le genre et, les déterminants sociaux. Le rôle de ces derniers varie selon le genre.

R19
L'incorporation biologique des inégalités au travers d'évènements stressants

M Kelly-Irving[1,2], L Mabile[2], B Lepage[1,2,3], M Bartley[4], D Blane[4], R. Lacey[4], N. Cable[4], P Grosclaude[1,2,5,6], T Lang[1,2,3], C Delpierre[1,2]

1- INSERM, U1027, Faculté de Médecine, 37 Allées Jules Guesde, 31073 Toulouse, France ; 2- Université Toulouse III Paul-Sabatier, UMR1027, 31300 Toulouse, France ; 3- CHU Toulouse, Hôpital Purpan, Département, 31300 Toulouse, France ; 4- Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK ; 5- Registre des Cancers du Tarn, 81000 Albi, France ; 6- Institut Claudius Regaud, 31300 Toulouse, France

L'environnement, en particulier psychosocial, pourrait « pénétrer sous la peau », notamment en cas d'exposition précoce, en mettant en jeu des mécanismes biologiques divers, et ainsi expliquer une partie du gradient social de santé observé dans de nombreux pays. Ce travail explorera le lien entre situation psychosociale depuis l'enfance et l'état de santé avant 50 ans, par une approche de type « lifecourse ». Nous utilisons la National Child Development Study (cohorte d'enfants nés en Grande Bretagne en mars 1958 (N=17733)). Les critères de jugements étaient la survenue d'un cancer entre 33 et 50 ans, (donnée déclarative) et le décès avant 50 ans (données de registre). L'exposition précoce étudiée était l'adversité psychosociale mesurée par six questions. Les caractéristiques socio-économiques des parents, certaines informations sur la grossesse et la naissance ont été considérées comme facteurs de confusion potentiels, les comportements de santé, le niveau socioéconomique et l'état psychologique à 23 ans étant considérées comme variables de médiation. Après 50 ans de suivi, 9790 (53%) personnes participaient encore à la cohorte. 22% de la population avait été exposée à une adversité (22%), 8% à au moins deux. 444 cancers et 503 décès ont été observés avant l'âge de 50 ans. Un lien entre adversité psychosociale durant l'enfance et cancer/décès avant l'âge de 50 ans était observé. Ce lien était atténué après prise en compte des facteurs de confusion mais aussi de médiation, notamment la consommation de tabac, d'alcool, l'IMC, l'état de dépressivité ou encore la situation socioéconomique à l'âge adulte, mais persistait. Nos résultats suggèrent que l'influence de l'adversité précoce n'est qu'en partie médiée par les comportements de santé, rendant plausible un rôle biologique direct de l'adversité, rôle qui mérite des investigations futures.

R20
Rôle des inégalités sociales dans la prise en charge et la survie de patients atteints de lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Le Guyader-Peyrou S[1], Orazio S[1], Maynadié M[2], Toussard X[3], Monnereau A[1, 4]

1- Registre des hémopathies malignes de la Gironde, 229 cours de l'Argonne, Institut Bergonié, 33076 Bordeaux France (S.leguyaderpeyrou@unicancer.bordeaux.fr ; tel +33556333255) ; 2- Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Université de Bourgogne, Dijon, France; 3- Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse Normandie, Caen, France ; 4- Centre Inserm, CIC-EC7, Centre d'investigation Clinique – Epidémiologie Clinique, F-33076, Bordeaux, France.

Contexte scientifique : La littérature internationale montre de manière convergente le rôle des inégalités sociales dans la survie de patients atteints de cancers. En effet, l'accès à des soins innovants, facteur de meilleure survie, dépend du choix du lieu de prise en charge, lui-même associé au milieu social et au lieu de résidence.
Objectifs : L'objectif principal est de connaitre avec précision les facteurs déterminants la prise en charge et la survie des patients atteints de LNH diffus et folliculaires.
Patients et méthodes : Nous avons collecté les données médicales (caractéristiques du patient, de sa maladie et de sa prise en charge) issues des cas incidents des trois registres spécialisés en hématologie en France (Basse Normandie, Cote d'Or et Gironde) sur la période 2002-2008 puis appliqué successivement l'indice de précarité Townsend puis le nouvel indice français EDI 2011 par géocodage. La date de point pour l'analyse de survie était le 30/06/2013.

Résultats préliminaires : 1991 patients ont été inclus sur les 3 départements. La médiane d'âge des patients était de 69 ans (9-99). En Gironde, le fait d'avoir une maladie prédisposante, un stade disséminé ou une distance élevée entre le domicile et le centre de référence étaient des facteurs associés au lieu de prise en charge. Le score de précarité s'avérait quant à lui non significatif. Les facteurs associés à la survie étaient : l'histologie et le score pronostique. Le score de précarité et le lieu de prise en charge n'étaient pas significativement associés à la survie en analyse multivariée. Des analyses complémentaires utilisant l'ensemble des données sont en cours.
Conclusion : A ce jour, aucune étude de ce type n'a été publiée en France concernant les hémopathies lymphoïdes. Identifier le rôle des facteurs socioéconomiques dans la prise en charge de maladies rares et protocolisées et donc évaluer l'accès à l'innovation thérapeutique en population est une retombée importante de ce projet.

R21
Déterminants sociaux et prise en charge dans le cancer colorectal

Sébastien Lamy[1,2,3], Isabelle Cirilo-Cassaigne[4], Edvie Oum Sack[6], Jérôme Goddard[6], Véronique Bousser[4], Eric Bauvin[6], Stéphanie Hoppe[4], Cyrille Delpierre[1], Pascale Grosclaude[1,3,5] et le groupe des cliniciens membres du comité de pilotage des régions Aquitaine et Midi Pyrénées du projet EvaCCoR.

1- INSERM Unité 1027-Toulouse ; 2- CHU de Toulouse, Service de pharmacologie clinique ; 3- Université de Toulouse III Paul Sabatier ; 4- Réseau de Cancérologie d'Aquitaine- Bordeaux ; 5- Registre des cancers du Tarn- Albi ; 6- Oncomip Réseau de Cancérologie de Midi-Pyrénées-Toulouse

Plusieurs études dans différents pays ont mis en évidence le rôle de facteurs liées au patient, à la tumeur et au système de soins sur l'incidence, la prise en charge et la survie du cancer colorectal. En France, pour harmoniser et améliorer de façon continue la qualité des pratiques, les réseaux régionaux de cancérologie ont mis en place, en lien avec les Centres de Coordination en Cancérologie (3C), des projets d'évaluation de la qualité des pratiques pour les cancers les plus fréquents. Les travaux que nous présentons ici s'intéressent aux caractéristiques des patients, de la tumeur et du système de soin de la prise en charge dans le cancer colorectal, particulièrement à ceux liés à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II et III. Les données du Projet interrégional EvaCCor portant sur plus de 2000 nouveaux cas de cancer colorectal tirés au sort parmi les patients présentés en RCP en Aquitaine et en Midi-Pyrénées et diagnostiqués en 2010, ont été utilisées. Les données ont été recueillies par les attachées de recherche clinique des réseaux dans les dossiers médicaux des établissements de santé entre juillet 2011 et avril 2013. Au total, 1079 patients en Midi-Pyrénées et 995 patients en Aquitaine ont été inclus dans cette étude. Pour les cancers du côlon, 430 étaient classés en stade III (24%) et 364 en stade II (29%).Chez les stades III et les stades II, nos résultats suggèrent une influence de l'âge, des facteurs de mauvais pronostic et d'agressivité de la tumeur ainsi que du type d'établissement de chirurgie sur la prescription de chimiothérapie adjuvante. Le nombre de ganglions analysés pour la classification des patients dans le stade III lorsque les ganglions sont envahis, varie selon l'âge des patients, leur région, leur niveau socio-économique et le type d'établissement où ils ont été opérés. Ces résultats suggèrent le rôle potentiel des facteurs non médicaux dans la prise en charge des patients.

SESSION 5 - NOUVEAUX MODELES ET EXPLORATION

R23
Heterogeneity among early-stage K-Ras driven lung adenocarcinoma predicts tumour aggressiveness and identifies novel therapeutic targets

David Santamaría

Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Mechor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain.

K-Ras activating mutations play a causative role in 30% of human tumours, including lung and pancreatic adenocarcinomas, two cancer types with the worst prognosis and for which there are no effective treatments. Therefore, the identification of efficient druggable targets for K-RasG12V is a pressing and yet unmet clinical need. Yet, tumour heterogeneity in advanced lesions poses challenges for the identification of valuable therapeutic targets. We set to address this task following a novel unbiased approach *in vivo* focusing at the initial tumour stages in a mouse model of lung Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). We discovered that an aggressive transcriptional profile is established very early upon oncogene activation. The receptor tyrosine kinase Ddr1 appeared as one of the top hits among the aggressive transcriptional profile. Genetic and pharmacological inhibition of Ddr1 resulted in tumour regression by inhibiting cancer cell proliferation and inducing apoptosis. Notch inhibition enhanced this effect and was efficient even in aggressive K-RasG12V; p53–/– NSCLC. Our findings suggest that this combined therapy may be an effective treatment for a subset of NSCLC patients carrying K-Ras activating mutations.

R24
Modèles d'étude des cellules souches cancéreuses dans l'adénocarcinome gastrique

Christine VARON

INSERM U853 Université de Bordeaux

Gastric carcinoma is the 2nd leading cause of death by cancer in the world. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, a class 1 carcinogen, is responsible for more than 93% of the cases. This cancer, mainly of the elderly, is most of the time metastatic and of poor prognosis. Cancer stem cells (CSC) are defined as a sub-population of tumour cells characterized by self-renewal and asymetrical division properties, giving rise to the more or less differentiated cells composing the tumor. CSC can stay in quiescence and resist to conventional therapies, to be later at the origin of metastasis. To confirm their existence in gastric carcinoma, we developed a mouse xenograft model of primary tumours from patients, allowing reproducing in mice tumors like those of the patients. Using these models, we showed evidence of the existence of CSC within human gastric adenocarcinoma. We characterized some surface markers of enrichment of CSC, one of the best being CD44. In parallel, we generated a mouse model of chronic infection with *H. pylori*, which reproduced within a year the sequence of histopathological events occurring in 70 years in human and leading to gastric carcinoma. In this model, we demonstrated that gastric CSC could originate from both local epithelial stem cells, or at a lower frequency from bone marrow derived stem cells. In both cases, the neoplastic lesions were composed of CD44+ cells. Using *in vitro* coculture experiments of gastric epithelial cells lines with carcinogenic strains and mutants of *H. pylori*, we demonstrated that *H. pylori*, through its oncoprotein CagA, alters the status of differentiation of cells, leading to an epithelial to mesenchymal transition (EMT) and the emergence of CD44+ cells with CSC properties. Based on these complementary *in vitro* and *in vivo* models, our current research aims to characterize CSC-specific signalling pathways driving the CSC self-renewal properties, in order to specifically target them and inhibit tumorigenesis.

R25
Cancer du pancréas et son microenvironnement : modèles d'étude et ciblage pharmacologique

Bousquet Corinne

Inserm/CNRS/UPS - U1037/ERL 5294 - Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT)

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est diagnostiqué à un stade invasif où toute thérapie reste inefficace. Il est donc crucial de comprendre la physiopathologie de ses stades précoces et les mécanismes de résistance aux thérapies des cellules cancéreuses.
L'oncogène Kras est retrouvé muté dans 90% des cas de PDAC chez l'Homme. L'expression dans le pancréas de souris génétiquement modifiées de la forme mutée de l'oncogène Kras (modèle Pdx1-Kras$^{G12D/+}$, appelé KC) permet de mimer les stades précoces de la pathologie humaine : des lésions précancéreuses pancréatiques sont observées. Toutefois ces lésions n'évoluent que rarement vers un PDAC. Nos travaux ont permis de montrer que l'expression du récepteur de somatostatine couplé aux protéines G, sst2, est également perdue dans 90 % des cas de PDAC humain, dès les stades de lésions précancéreuses. Afin de montrer que sst2 est un gène suppresseur de tumeur, la délétion hétérozygote de sst2 a été réalisée dans le modèle KC (Pdx1-Kras$^{G12D/+}$;sst2$^{+/-}$, appelé KCS), et permet d'augmenter le nombre et d'accélérer l'évolution en cancer des lésions précancéreuses, observées dans le modèle KC, associées à une forte desmoplasie (réaction inflammatoire et fibrotique). Une activation de la voie PI3K-NFκB est observée dans les pancréas des souris KCS, conduisant à la synthèse / sécrétion de la chimiokine CXCL16, qui par retour autocrine supporte l'activation de la voie PI3K-NFκB. Le ciblage thérapeutique *in vivo* de CXCL16 (anticorps bloquant) permet de freiner la cancérogenèse en inhibant ce cercle-vicieux. Nos résultats démontrent que le récepteur sst2 représente un frein endogène limitant l'activation de la voie PI3K au cours de la cancérogenèse pancréatique initiée par la mutation de Kras; la levée de ce frein facilite la progression tumorale en activant un axe PI3K-NFκB-CXCL16 qui s'auto-entretient.
La principale composante cellulaire du microenvironnement du PDAC est représentée par les Cancer-Associated Fibroblasts ou CAFs. Nos résultats démontrent que les CAFs (primocultures isolées de PDAC humain) sécrètent des facteurs à activité pro-tumorale et chimioprotectrice conduisant à une résistance *in vitro* et *in vivo* des cellules cancéreuses aux chimiothétrapies lorsque ces cellules sont mises en présence des sécrétions des CAFs.
En outre nous montrons que l'inhibition de la synthèse protéique dans les CAFs via le ciblage de la voie PI3K-mTOR, trouvée constitutivement active dans ces cellules, permet de re-sensibiliser les cellules cancéreuses aux chimiothérapies. Ce ciblage peut être obtenu pharmacologiquement par activation d'un autre sous-type de récepteur de somatostatine, sst1, exprimé dans les CAFs mais non dans les cellules cancéreuses pancréatiques. Cet effet thérapeutique a été obtenu dans des modèles de co-cultures *in vitro* et *in vivo* de cellules cancéreuses et de CAFs.
Nos résultats montrent donc l'importance des récepteurs de somatostatine comme frein endogène à des signaux pro-oncogéniques ; alors qu'un ciblage pharmacologique à des fins thérapeutiques de ces Inserm/CNRS/UPS - U1037/ERL 5294 - Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT)de sst2), nous proposons qu'une pharmacothérapie utilisant un analogue de somatostatine ciblant le récepteur sst1 pourrait offrir une perspective thérapeutique intéressante en combinaison aux chimiothérapies par le ciblage indirect de la cellule cancéreuse *via* les CAFs.

R26
Métastases osseuses : Dock5, une nouvelle cible contre l'ostéolyse

Anne BLANGY

CNRS UMR 5237. Centre de Recherche de Biochimie Macromoléculaire. Université de Montpellier.

La maladie métastatique osseuse (MMO) est une complication très fréquente du cancer. Les cellules cancéreuses dans la moelle osseuse activent les ostéoclastes (OCs) qui, en résorbant l'os, libèrent des facteurs de croissance stimulant les cellules tumorales. La MMO induit douleurs sévères, compression de la moelle et fractures. Associés à un traitement anti-tumoral, les médicaments antirésorptifs (Bisphosphonates et Denosumab) améliorent beaucoup la qualité de vie et un effort important est consacré à la mise au point de nouveaux traitements. Nous avons montré que Dock5, un activateur de la GTPase Rac, est essentiel à la résorption osseuse par les OCs en contrôlant l'agencement des podosomes. Nous avons identifié C21, un inhibiteur de Dock5, empêchant l'activité de résorption osseuse des OCs en culture (Vives et al, J Bone Miner Res. 2011, 26(5):1099-110.).

Nous rapportons à présent que l'administration systémique de C21 protège contre la perte osseuse pathologique chez la souris, sans effet toxique avéré. C21 empêche la perte osseuse dans un modèle d'ostéoporose post-ménopause. De plus, dans un modèle de MMO, nous constatons une protection osseuse chez les souris traitées par C21, avec un ralentissement de la croissance métastatique dans l'os mais pas dans le poumon. Ceci montre qu'en inhibant les OCs, C21 perturbe la mise en place du microenvironnement favorable au développement des métastases osseuses. Enfin, l'inhibition de Dock5, qui n'affecte pas la différenciation et la survie des ostéoclastes, permet de maintenir le niveau de formation osseuse, contrairement aux traitements existants.
Nous montrons *in vivo* chez la souris que l'administration systémique d'un petit composé chimique ciblant l'organisation des podosomes protège de la perte osseuse pathologique sans affecter la formation osseuse. Ces résultats ouvrent de nouvelles voies pour le développement de stratégies innovantes dans la lutte contre la perte osseuse, en particulier dans le contexte de la MMO.

R27

Intérêt de l'imagerie de la glycolyse comme marqueur d'efficacité des thérapies ciblant CSF1 : application aux tumeurs ténosynoviales à cellules géantes

Laurent DERCLE, Frédéric COURBON

CLCC Toulouse

Purpose: To investigate whether MRI (RECIST 1.1, WHO and volumetric approaches) or 18F-FDG-PET/CT (PERCIST 1.0) are able to provide a predictor of long-term outcome in non-surgical Giant Cell Tumor of the Tendon Sheath or of the Diffuse Type [GCT-TS/DT].
Methods: 15 "non-surgical" patients with histological diagnosis of GCT-TS/DT were divided in two groups: symptomatic patients treated with targeted therapy and asymptomatic untreated patients (MRI: 10/15 treated, PET/CT: 4/7 treated). The early evolution was assessed according to a baseline and a follow-up MRI and PET/CT. The Cohen's kappa coefficient was used to evaluate the degree of agreement between PERCIST 1.0, RECIST 1.1, WHO, volumetric approaches and the reference-standard (long-term outcome, delay: 505±457 days). The response rate in symptomatic patients with GCT-TS/DT treated with targeted therapies was also assessed in a larger population that included additional cases recruited from a review of the literature.
Results: The agreement between RECIST/WHO/volumetric criteria and the outcome (n=15) was respectively: kappa=0.35 (p=0.06); 0.26 (p=0.17); 0.26 (p=0.17). In the PET/CT-subgroup (n=7), PERCIST was in perfect agreement with the late symptomatic evolution (n=7, kappa=1, $p<0.05$). In the treated symptomatic group formed with the added cases from the literature the response rates to targeted therapies according to late symptomatic assessment, PERCIST and RECIST criteria were: 65% (22/34), 77% (10/13) and 26% (10/39).
Conclusion:
PERCIST using 18F-FDG-PET/CT is a promising predictor of the long-term outcome in GCT-TS/DT and may avoid unnecessary treatments, toxicity and costs. On MRI, WHO and volumetric approaches are not more effective than RECIST, by using the current tresholds.
Keywords: Tenosynovial giant cell tumor; pigmented villonodular synovitis; FDG-PET/CT; outcome; targeted therapies

R28
Cancer du côlon: Cellules Initiatrices de Tumeurs et machinerie traductionnelle

Yazdani L.[1,2,3], Ayad O. [1,2,3], Macari F. [1,2,3], Choquet A. [1,2,3], Pannequin J, David A. [1,2,3]

1- CNRS, UMR-5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, F-34094, France ; 2- INSERM, U661, Montpellier, F-34094, France ; 3- Universités de Montpellier 1 & 2, UMR-5203, Montpellier, F-34094, France.

De nombreuses études montrent que le contrôle traductionnel est une composante essentielle du développement des cancers, de leur progression, et de leur résistance aux traitements. L'activité globale, la composition, et la sélectivité de la machinerie traductionnelle peuvent contrôler la transformation néoplasique, la survie des cellules tumorales, l'angiogenèse, et la formation de métastases. Ces trente dernières années, des modifications significatives et spécifiques de l'expression de certaines protéines ribosomales (PRs) ont été retrouvées associées à de nombreux cancers. **Par ailleurs, il semble que ces disparités d'expression soient hétérogènes au sein même des populations tumorales, suggérant un lien entre la composition de la machinerie traductionnelle et le stade de différenciation/transformation cellulaire**. Au sein de la plupart des cancers, une sous-population minoritaire de cellules tumorales présente des capacités d'adaptation remarquables, lui permettant de résister aux chimiothérapies et promouvoir le développement métastatique et la récidive tumorale : les cellules initiatrices de tumeur (CITs). À l'heure actuelle, rien n'est connu sur la régulation traductionnelle dans les CITs, sur son implication dans leurs capacités d'auto-renouvellement, de différenciation, et leur phénotype plastique. **Nous postulons que la machinerie traductionnelle jouerait un rôle majeur dans le contrôle de l'équilibre « phénotype souche/différencié » et que toute reprogrammation moléculaire de cette machinerie se superpose à des changements phénotypiques et fonctionnels.** En accord avec cette hypothèse, nous avons pu observer des changements quantitatifs de synthèse protéique entre CITs et cellules tumorales différenciées. Parallèlement, nous avons mis en évidence des différences d'expression significatives de certaines PRs, suggérant un remodelage de l'appareil traductionnel au cours de la différenciation des CITs.

R29
Transcriptionally active chromatin recruits homologous recombination at DNA double strand breaks

Aymard, F.[1,2], Bugler, B.[1,2], Schmidt, C. K.[3,4], Guillou, E.[1,2]., Caron, P.[1,2], Briois, S.[1,2], Iacovoni, J.S [5], Daburon, V. [1,2], Miller, K. M. [3,6], Jackson, S. P. [3,4], and Legube, G. [1,2]

1- Université de Toulouse ; UPS ; Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire du Contrôle de la Prolifération ; Toulouse, France ; 2- CNRS ; Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire du Contrôle de la Prolifération; Toulouse, France ; 3- The Gurdon Institute and Department of Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK ; 4- The Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK ; 5- Bioinformatic Plateau I2MC, INSERM and University of Toulouse, Toulouse, France ; 6- Present address: Department of Molecular Biosciences, Institute for Cellular and Molecular Biology, University of Texas at Austin, , Austin, TX, USA.

Cells have developed homologous recombination (HR) and non-homologous end-joining (NHEJ) to repair highly toxic DNA double-strand breaks (DSBs). While these pathways coexist, the mechanisms by which one or other of these pathways is chosen to repair a particular DSB remain unclear. We have recently shown that the chromatin context in which a break occurs participates in this choice, and that transcriptionally active chromatin is preferentially repaired by HR. By using a human cell line expressing a restriction enzyme fused to the oestrogen receptor ligand binding domain (*Asi*SI-ER) together with genome wide chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-seq), we established that distinct DSBs induced across the genome are not necessarily repaired by the same pathway. Indeed, we identified an "HR-prone" subset of DSBs that recruit the HR protein RAD51, undergo resection, rely on RAD51 for efficient repair and are located in actively transcribed genes. Moreover, we established that repair at such DSBs can be switched to a RAD51-independent repair pathway upon transcriptional inhibition, and vice versa that transcriptional activation promotes RAD51 recruitment.
Accordingly, we showed that HR is targeted to transcribed loci via the transcription-elongation associated H3K36me3 histone mark, with depletion of SETD2, the main H3K36 tri-methyltransferase, severely impeding HR at such DSBs. Our study thereby demonstrated a primary role for chromatin in DSB repair pathway choice in human cells.

R30

Recherche d'ARN de fusion dans les données de RNA-seq de patients atteints de leucémies myéloïdes. Applications et perspectives pour le diagnostic, pronostic et suivi des patients

Thérèse COMMES

Inserm/CHU - U1040 - Institut de recherche en Biothérapie (IRB), Montpellier

Les technologies NGS sont intensivement utilisées pour étudier la complexité du transcriptome en utilisant la méthode de RNA-seq. Quelles que soient les questions biologiques, chaque analyse RNA-seq va permettre la prédiction de mutations, d'indels, de jonctions d'épissage, ou d'ARN de fusion. L'analyse est réalisée à l'aide des pipelines complexes impliquant de multiples outils pour l'alignement, la couverture et la prédiction des différents évènements biologiques. Nous proposons une nouvelle façon d'analyser les données qui intègre la localisation génomique et la couverture locale, et permet toutes les prédictions biologiques en une seule étape. Notre programme, CRAC, utilise une double approche basée sur des k-mer pour détecter toutes les informations contenues dans chaque séquence (crac.gforge.inria.fr/; Philippe et al, 2013). CRAC fournit ces informations avec une précision accrue par rapport aux logiciels existants. Nous avons développé les CracTools, un pipeline permettant d'effectuer des analyses RNA-seq diversifiées avec la possibilité d'intégrer des spécifications supplémentaires. Le point fort de notre approche est la possibilité d'utiliser la combinaison CRAC / CracTools pour classer de nouveaux transcrits qui pourraient avoir un rôle dans les tumeurs. Nous présentons chimCT, une approche intégrée pour la détection des ARN de fusion ou ARN chimères. Les résultats produits par chimCT héritent de la grande précision de l'algorithme de CRAC et sont enrichis par une classification des candidats chimères afin de faciliter la validation biologique et favoriser la découverte de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic et la maladie de suivi. Nous présentons des données récentes obtenues à partir de RNA-seq de patients atteints de leucémie myéloïde.

R31

Les enjeux de la reconnaissance de la radiologie interventionnelle : un travail de recherche interdisciplinaire (sociologie, économie, droit)

Jacques B.[1], Mignot L.[1], Ragouet P.[1], Purgues S.[1], Gorry P.[2], Aulois-Griot M. [3], Palussière J. [4]

1- Centre E. Durkheim UMR 5116 Université de Bordeaux ; 2- GREThA UMR 5113 Université de Bordeaux ; 3- INSERM U657 Université de Bordeaux ; 4- Institut Bergonié

L'objectif du projet est de développer une analyse pluridisciplinaire (sociologues de la santé, des sciences et de l'innovation, juristes de la santé et économistes de l'innovation) des processus de reconnaissance de la radiologie interventionnelle (RI). Trois lignes de recherche ont été privilégiées: 1- construire une archéologie de l'innovation de la RI (Il s'agit de circonscrire l'ensemble des découvertes dont la RI résulte, de spécifier leurs ancrages disciplinaires, de décrire les processus d'emboîtement et d'articulation de ces innovations et de cerner les relations qui s'établissent entre science, médecine et industrie), 2- analyser les stratégies de légitimation et de la valorisation de la RI et comprendre les conséquences de son développement sur les métiers (plusieurs acteurs nationaux et régionaux de type institutionnel, organisationnel, économique et professionnel interagissent dans le travail de reconnaissance de la pratique. Nous cherchons à montrer comment chacun d'entre eux, participe ou non au travail de reconnaissance de la RI et donc construit le cadre normatif de la pratique), 3 - mesurer la reconnaissance de la RI par les patients et plus largement par le public (nous voulons comprendre comment les patients se sont appropriés cette technique (connaissance et recours) et si les médias (presse, TV) participent à sa diffusion).
Cette recherche s'appuie sur une méthodologie qualitative et quantitative (4 terrains d'observations (Bordeaux, Marseille, Strasbourg, Montréal), 100 entretiens, analyse scientométrique).
Lors de cette communication, il s'agira moins de présenter des résultats de la recherche mais d'avantage de reconstruire la genèse du projet, de mettre en évidence l'intérêt d'une approche interdisciplinaire et l'apport de l'étude de faisabilité (réalisée en amont) et d'expliquer la façon dont nous mobilisons en commun des sources et méthodes de recueil des données propres à chaque discipline.

Thérapies innovantes et Recherche clinique

R32
Circulating cell-free DNA as a strong multimarker diagnostic, theranostic and prognostic tool for metastatic colorectal cancer patients management care

Safia El Messaoudi[1], Joelle Azzi[1], Cynthia Sanchez[1], Brice Pastor[1], Caroline Mollevi[2], Charles Theillet[1], Scott Kopetz[3], Muriel Mathonnet[4], Denis Pezet[5], Marc Ychou[2] and Alain R.Thierry[1]

1- U896 INSERM; CRLC Montpellier IRCM-Institut Recherche en Cancérologie de Montpellier, 208 Rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France ; 2- Institut du Cancer de Montpellier, Department of Digestive Oncology, 208 Rue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France ; 3- Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; 4- Centre Hospitalier Universitaire, Department of Digestive Surgery, Clinical Investigational Center, CIC-P Inserm 0801, 2 Avenue Martin Luther-King, 87042 Limoges, France;
5- CHU Clermont Fd, Department of Digestive Surgery, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont Ferrand, France.

Circulating cell-free DNA (ccfDNA) analysis constitutes a hopeful approach to provide a non-invasive tumor molecular test for cancer patients. We studied tumor-derived ccfDNA by an original approach focusing on its size distribution. Our group was the first to demonstrate that tumor-derived ccfDNA was highly fragmented and mainly composed of < 100 bp fragments by Q-PCR and AFM which is smaller than the observed size between 145 and 180 bp reported in the literature. Based upon this discovery, we designed Intplex, an allele specific Q-PCR based system targeting short sequences of DNA specifically adapted for ccfDNA analysis. With this specific design and our rigourous guideline for ccfDNA analysis, unprecedented results have been determined and confirmed the powerful biomedical potential of ccfDNA analysis: We validated the detection of KRAS/BRAF point mutation in 106 clinical samples from mCRC patients with 98% of specificity with tumor-tissue analysis in a blinded multicenter clinical study. We showed the high diagnostic potential of ccfDNA concentration allowing discrimination between healthy subjects and cancer patients. Moreover, we revealed the prognostic significance of this analysis on a cohort of 106 mCRC patients. Intplex allows the determination of the mutation load which is the proportion of mutant ccfDNA in total ccfDNA reflecting the proportion of specific tumor ccfDNA in total ccfDNA. CcfDNA analysis made possible the detection of the emergence of RAS and BRAF mutations following anti-EGFR therapy in mCRC patients. The Intplex test can be adapted to all mutations, genes or cancers and enables rapid, highly sensitive, cost effective and repetitive analysis. Our technical approach offers the opportunity in detecting quantitatively and dynamically mutation and could constitute a non-invasive attractive tool potentially allowing diagnosis, prognosis, theranostics, therapeutic monitoring and follow-up of cancer patients expanding the scope of personalized cancer medicine.

R33
Glycosylation defining cancer

Bakalara Norbert[1], Pirat Jean-Luc[2], Virieux David[2], Lecouvey Marc[3], Legrand Philippe[2], Morelle Willy[4], Zahra Hassani[1], Volle Jean-Noël[2]

1- INSERM U-1051 Montpellier ; 2- ICG UMR 5253 Montpellier ; 3- CSPBAT UMR 7244 Paris ; 4- UMR 8576 Lille

The experimental demonstration of tumor-initiating cells in several human tumors in recent years supports tumor cell hierarchy as a fundamental concept in tumor biology. This hierarchy within a tumor emphasizes its adaptative responses to the microenvironment but also harbors the characteristic behaviors of tumor progression such as proliferation, epithelial mesenchymal transition (EMT), motility or angiogenesis.

Despite personalized cancer therapy, therapeutic obstacles are correlated with the variable genetic and epigenetic repertoires linked to tumour-initiating cell mutations and tumor cell hierarchy differentiation. In contrast, aberrant glycosylation occurring in all cancer cells is considered as a common denominator occurring as an initial oncogenic transformation event and regulates cellular adhesion, motility, angiogenesis, proliferation or differentiation. Therefore enzymes of the glycosylation synthesis pathways would be rational therapeutic targets for cancer. With the objective to inhibit cell glycosylation, we chemically synthesized biomimetics (named phostines) in which the anomeric carbon of a furanose or pyranose ring was replaced by a phosphonate group. We described phostines as analogues of hexopyranoses and selected the hit, PST3.1a, displaying stereospecific antiproliferative properties against GBM cell lines and devoid of toxicity on normal astrocytes. PST3.1a alters β1,4-GlcNAc and β1,6-GlcNAc N-glycans by inhibiting both the N-acetyl glucosamine transferase V (GnT-V) and N-acetyl glucosamine transferase III (GnT-III) enzymes. *In vitro*, these N-glycan alterations result in the invasion, migration and inhibition of neurosphere formation of GBM stem cells. *In vivo* PST3.1a does not show any toxicity even at 50mg/Kg in rats and mice and a pharmacological activity was demonstrated in subcutaneous and intracranial models of GBM stem cells xenografted mice.

R34
Chimiosensibilisation des cellules cancéreuses pancréatiques : ciblage de la cytidine désaminase

Marion Gayral[1], Hubert Lulka[1], Louis Buscail[1,2], Jérôme Torrisani[1], Pierre Cordelier[1]

1- INSERM U1037 CRCT, EQUIPE 10 Pour tous les auteurs ; 2- CHU Rangueil, Bt L3, 4e étage 1, avenue Jean Poulhès BP 84225 31432 TOULOUSE CEDEX 4

La gemcitabine demeure une des chimiothérapies de référence pour les stades avancés d'adénocarcinome pancréatique malgré son efficacité limitée. Nous développons depuis de nombreuses années des stratégies thérapeutiques de chimiosensibilisation basées sur le transfert de gène, désormais utilisées en clinique (essai Thergap). Dans ce travail, nous avons recherché le rôle de la cytidine désaminase (CDA) dans la résistance des cellules cancéreuses à la gemcitabine. La CDA, surexprimée dans les tumeurs, « détoxifie » la gemcitabine par hydrolyse irréversible des dCTP en dUTP. Le ciblage de cette enzyme à l'aide de shARNs spécifiques provoque une profonde inhibition de la prolifération cellulaire et une induction massive d'apoptose, et ce en absence de gemcitabine. Par protéomique, nous avons identifié une signature mitochondriale en réponse à l'invalidation de la CDA dans ces cellules. L'inhibition de la CDA associée au traitement par gemcitabine se traduit par une augmentation significative de l'effet antitumoral *in vitro* et *in vivo*. Nous démontrons que la CDA est une enzyme indispensable à la prolifération et à la chimiosensibilisation des cellules cancéreuses pancréatiques. Cette étude est un pré-requis essentiel afin de proposer le ciblage de la CDA pour la prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas.

R35
Radioimmunothérapie alpha au Pb212 des carcinoses péritonéales de petite taille : des dépôts d'énergie aux effets biologiques

Pichard A.[1], Ladjohounlou R.[1], Boudousq V.[1,2], Le Blay M.[1], H, Lozza C.[1], Paillas S.[1], Torgue J.[3], Navarro-Teulon I.[1] et Pouget J-P.[1]

1-IRCM/INSERM U896 Montpellier, France ; 2-Service de médecine nucléaire, CHU de Nîmes France ; 3-AREVA Med, 7475 Wisconsin Ave, Bethesda, MD 20814, USA

Objectifs: L'efficacité anti-tumorale et la toxicité d'anticorps monoclonaux(Acm) anti-CEA ou anti-HER2 couplés au 212Pb (212Pb-Acm) a été évaluée dans un contexte de radioimmunothérapie (RIT) alpha des carcinoses péritonéales de petite taille. **Méthodes:** Des souris nues athymiques porteuses de carcinoses péritonéales de taille 2-3 mm (xénogreffe A-431 exprimant CEA et HER1) ont été traitées par une injection intrapéritonéale (ip) d'Acm anti-CEA (35A7), anti-HER2 (Trastuzumab) ou non spécifique (PX) couplés au 212Pb à des activités comprises entre 370–1480 kBq; 37 MBq/mg. Les groupes contrôles ont été injectés avec les quantités correspondantes d'Acm non radiomarqués ou de NaCl. L'efficacité thérapeutique et les toxicités hématologique, rénale et hépatique associées à ces injections ont été évaluées. Des études de biodistribution conventionnelle ont été conduites et ont servi de support à la dosimétrie.

Elles ont complétées à l'échelle tissulaire par des approches d'autoradiographie digitale et d'immunohistochimie. **Resultats**: Nous avons observé une toxicité hématologique précoce mais transitoire et aucune altération précoce des marqueurs des fonctions hépatiques ou rénales. Nous avons montré la forte efficacité des 212Pb-Acm dans la thérapie des carcinoses de petite taille et en particulier la supériorité du 212Pb-Trastuzumab sur le 212Pb-35A7. D'autre part, nous avons observé une absence de relation dose effet qui peut s'expliquer par la très forte hétérogénéité de distribution des Acm à l'échelle tissulaire. **Conclusions**: Ces travaux démontrent la forte efficacité thérapeutique des Acm couplés au 212Pb après une seule injection intrapéritonéale. Ils soulignent néanmoins les conséquences de la faible pénétration des Acm sur l'efficacité thérapeutique et la nécessité d'optimiser leur distribution spatiale, en particulier lors d'utilisation d'émetteurs de particules de faible parcours comme les émetteurs de particules alphas.

R36
Nanothérapie ciblée des tumeurs endocrines par hyperthermie magnétique

CLERC P.[1], EL HAJJ DIAB D.[1], CONNORD V.[2], CARREY J.[2], FOURMY D.[1], GIGOUX V.[1]

1- EA4552 Université Toulouse III, CHU Rangueil, 1 avenue Jean Pouilhes, BP 84225, 31432 TOULOUSE CEDEX veronique.gigoux@inserm.fr; 2- Laboratoire de Physique et chimie des nano-objets, CNRS UMR5215-INSA, 135, avenue de Rangueil, 31077 TOULOUSE

La surexpression du récepteur RCCK2 de la gastrine dans les tumeurs endocrines humaines et son internalisation massive après activation le dirigeant vers le compartiment lysosomal avec son ligand, nous ont conduit à développer une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique basée sur l'utilisation de nanoparticules magnétiques (NPM) d'oxyde de fer vectorisées avec la gastrine. Après avoir validé un ciblage efficace et spécifique des cellules tumorales exprimant le RCCK2 et optimisé l'accumulation des NPM dans le compartiment lysosomal de ces cellules, nous montrons que l'application d'un champ magnétique (275kHz, 40mT) induit la mort de 30% des cellules tumorales ayant accumulé seulement 3 pg de fer, sans élévation de température du milieu extracellulaire. Ces données posent la question de l'hyperthermie et de son rôle dans l'induction de la mort cellulaire ou, du moins, de son étendue au niveau subcellulaire : est-elle localisée uniquement au niveau de la NPM, du lysosome... Nous cherchons actuellement à répondre à ces questions à l'aide de thermomètres moléculaires et d'un mini-aimant que nous avons mis au point et qui nous permet de suivre en temps réel sur cellules vivantes les effets du champ magnétique par microscopie confocale. A l'aide ce dernier outil, pour l'instant unique, nous avons établi la cascade d'évènements cellulaires initiateurs de la mort cellulaire. L'application du champ magnétique induit une production de radicaux libre oxygénés, provoquant la perméabilisation des membranes lysosomales et la fuite des enzymes lysosomales dans le cytoplasme, aboutissant ensuite à l'activation de voies de signalisation apoptotiques. Nous cherchons actuellement à vérifier cette stratégie de ciblage thérapeutique sur des modèles murins de tumeurs endocrines pancréatiques.

R37
Ciblages des domaines PH: mythe ou réalite?

Meuillet E.[1,2]

1- ITAV, USR 3505, Toulouse, FR ; 2- University of Arizona Cancer Center, Tucson AZ, USA

Traditionnellement le développement de petites molécules cible une activité enzymatique de protéines comme par exemple les kinases, phosphatases, lipases etc. Malheureusement, même si ces molécules se voient approuvées en cliniques, elles n'en sont pas moins non-spécifiques, avec des effects secondaires dus souvent a des « off-target » et des résistances qui se développent au cours du traitement du patient. Notre approche innovatrice vise à cibler des domaines de régulation particuliers, appelés domaines homologue de la pleckstrin (ou domaines PH), qui sont présents dans un nombre varié de protéines kinases (tels AKT, PDPK1, BTK…), guanine exchange factors ou GEF (tels TIAM1, ECT2, P-REX2…), docking protein (comme IRS1, GAB1…) etc… Durant ces dernières années, nous avons pu démontrer que ces domaines PH peuvent être ciblés par des petites molécules à la place du ligand naturel, le Phosphatidyl-Inositol (3,4,5) P3. En particulier, nous avons développé une plateforme d'*in silico* screening, combinée à un essai de liaison directe PH-petite molécule (utilisant la technologie de SPR) suivis par des essais cellulaires spécifiquement adaptés à la protéine ciblée. En collaboration avec le centre du MD Anderson Cancer Center (Houston, TX), nous avons pu développer des inhibiteurs d'AKT et PDPK1 en ciblant leur domaines PH.

Aujourd'hui, nous avons élargi nos études à d'autres protéines contenant des domaines PH, comme les GEFs. Dans le but de prévenir les métastases osseuses du cancer de la prostate, par exemple, nous avons identifié des inhibiteurs de TIAM1 qui montrent des activités très intéressantes dans des modèles cellulaires et chez le petit animal. Ces petites molécules sont en cours d'évaluation pharmacologiques et toxicologiques approfondies afin de pouvoir les développer ultérieurement en clinique.

Immunomodulation/ Immuno-oncologie

R38
L'IL-33 potentialise l'activité anticancéreuse des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2

Duault C.[1], Familiades J.[2], Cayrol C.[3], Roga S.[3], Girard JP.[3], Fournié JJ.[1], Poupot M.[1]

1- Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse ; 2- Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan ; 3- Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse

Les lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 humains (Tgd) sont des lymphocytes T non conventionnels activés par des antigènes non peptidiques, les phosphoantigènes (PAgs). Ils jouent un rôle essentiel dans l'immunité anti-infectieuse et antitumorale, notamment en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires et des molécules lytiques au contact de leurs cellules cibles. L'efficacité des lymphocytes Tgd en immunothérapie anticancéreuse est aujourd'hui démontrée mais reste fortement limitée en raison de la grande toxicité de l'IL-2 requise pour leur expansion. Il est donc nécessaire de trouver une molécule alternative à l'IL-2, moins toxique mais tout aussi efficace. L'IL-33 est une interleukine gamma-chain indépendante de la famille des alarmines naturellement présente dans le microenvironnement tumoral. L'activation de son récepteur spécifique, ST2, sur les cellules immunitaires conduit à la sécrétion de cytokines de type Th2 ou Th1. Notamment, il a été montré *in vitro* que l'IL-33 agit sur les cellules NK et les lymphocytes T CD8+ en potentialisant leur sécrétion d'IFNg et *in vivo*, elle augmente leur infiltration intratumorale et leur toxicité anticancéreuse. Néanmoins, aucune donnée n'était disponible quant à l'immunomodulation des Tgd par l'IL-33. Nous avons donc étudié la bioactivité de l'IL-33 sur les lymphocytes Tgd. Au cours de cette étude, nous avons montré que l'IL-33 associée à un PAg induit la prolifération et l'amplification des Tgd au sein des PBMC. L'action combinée de l'IL-33 et du PAg augmente également leur expression de cytokines de type Th1 et leur activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses. De plus, nous avons découvert que la prolifération des Tgd induite par l'IL-33 est dépendante du récepteur CD25 et du contact avec les lymphocytes T CD4+. L'ensemble de ces résultats suggère que l'IL-33 serait une bonne alternative à l'IL-2 dans les protocoles d'immunothérapie anticancéreuse impliquant des lymphocytes Tgd.

R39
Analyse mécanistique du rôle de la région régulatrice en 3' du locus IgH dans le contrôle de la commutation isotypique vers γ1

Saintamand A., Rouaud P., Cogné M., Denizot Y.

Laboratoire de Contrôle de la Réponse Immune B et des Lymphoproliférations, UMR CNRS 7276, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 2 rue du docteur Marcland 87 025 Limoges Cedex

Dans les cellules B matures, la recombinaison isotypique (CSR) remplace le gène constant Cμ par un des gènes constants CH en aval pour générer une Ig d'isotype différent. La CSR nécessite deux évènements distincts : des cassures doubles brins dans les régions « switchs », générées par l'enzyme AID, et leur réparation pour recréer un gène fonctionnel. Une région régulatrice spécifique des cellules B, comprenant 4 activateurs transcriptionnels, est située en 3' des gènes constants (3'RR). En utilisant une lignée de souris déficiente pour la 3'RR, nous avions montré qu'elle est nécessaire pour le déroulement de la CSR. Notre objectif est de déterminer comment la 3'RR agit sur le locus pour réguler ce mécanisme. Pour cela, nous avons étudié la CSR vers γ1, détectable à faible niveau dans les souris 3'RR déficientes. L'analyse de séquences de jonctions Sμ-Sγ1 montre qu'il n'y a pas de différence dans le type de jonctions générées (microhomologies, jonctions directes), suggérant que la 3'RR n'influe pas sur le choix de la voie de réparation de l'ADN utilisé lors des étapes finales de la CSR.

La diminution de la fréquence de mutation autour des jonctions et de la quantité de cassures dans les régions switchs suggère une baisse du recrutement d'AID chez les souris 3'RR déficientes. Après stimulation *in vitro*, on observe une baisse de la transcription germinale, confirmée par une baisse la quantité de RNA pol2 (pausée ou non). On observe également la diminution de certaines modifications d'histones associées à la CSR et à un état ouvert de la chromatine (H3ac, H4ac, H3K4me3, H3K9ac). Ces modifications affectent principalement Sγ1. L'analyse de la structure des R-loops (cibles d'AID) dans les régions switchs montre une réduction de leur nombre et de leur longueur dans Sγ1. La diminution de la CSR en absence de 3'RR serait donc due à la diminution de l'accessibilité de la chromatine, qui se traduit par une baisse de la quantité d'ADN simple brin exposée à l'action d'AID.

R40
Toxicity of truncated immunoglobulins in plasma cells

Guillaume Chemin, Tinguely Aurélien, Nivine Srour, Fabien Lechouane, Sophie Péron, Christophe Sirac, Michel Cogné and Laurent Delpy

Université de Limoges - CNRS UMR 7276, Limoges, France.

Nonsense-mediated mRNA decay eliminates nonproductive immunoglobulin (Ig) mRNAs encoding aberrant variable domains. Less is known about truncated Ig (Trunc-Ig) potentially encoded after nonsense-associated altered splicing (NAS) of such nonproductive transcripts. By studying NAS in transgenic and wild type (wt) mice, we provide evidence that skipping of nonproductive V□J□ exons is virtually uncensored and yields Trunc-Ig in germinal center B cells. Interestingly, the corresponding plasma cells producing Trunc-Ig are largely deleted in wt animals. In addition, we show that plasmocytoma cell lines producing Trunc-Ig undergo endoplasmic reticulum stress and apoptosis upon treatment with proteasome inhibitors. Trunc-Ig indeed have intrinsic toxic effects in plasma cells, unrelated to disturbed Ig heavy and light chain assembly. We also found that only the Trunc-Ig but not the activation of NAS by itself is detrimental to plasma cell survival. Altogether, these findings demonstrate that a late checkpoint dedicated to truncated Ig exclusion ("TIE-checkpoint") shapes the repertoire of terminally differentiated plasma cells. The counterselection of plasma cells by the TIE-checkpoint can be considered as a weakness in the immune system by mainly acting late in B cell differentiation. Indeed, this process allows some germinal center B cells to participate in the costly process of Ag-driven selection and Ig-affinity maturation although they will finally not be able to reach the plasma cell compartment. Keywords: Plasma cells, Truncated Immunoglobulins (Trunc-Ig), alternative splicing

R41
Combined therapeutic strategy to achieve tumor-antigen monoclonal antibody-dependent long-term protective effects in melanoma

Laurent Gros, Henri-Alexandre Michaud, Virginie Lafont, Jean-François Eliaou, and Nathalie Bonnefoy

Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier CRLC Val d'Aurelle – Paul Lamarque, 208 rue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France

Escape from immune surveillance is a recognized feature of cancer development and treatment failure. This is particularly true in advanced-stage metastatic melanoma that carries a poor prognosis. Despite recent advances, with the development of new molecules targeting immune checkpoints, treatment efficiency is limited to certain patients and side effects are often severe. The main goal in anticancer therapy is to achieve long-lasting protective effects. Based on their dual capacity to specifically kill the cancer cells, and stimulate host immune response through Fc-dependent mechanisms, tumor-antigen (TA) targeting monoclonal antibodies (mAbs) are good candidates to reach this goal. Using the subcutaneous B16F10 melanoma model in immunocompetent mice we showed that treatment with TA99 mAb, that target the melanoma antigen TYRP1, delays tumor progression and increases mice survival, but does not confer long-term protection despite detectable levels of TA99 in the serum of treated mice. A precise analysis of tumor environment by flow cytometry reveals the presence of a highly immunosuppressive immune microenvironment that could prevent durable immunomodulatory effects of TA99 mAb and the establishment of a long-term protective antitumor immune response in this model. We found that both CD39 and CD73 ectonucleotidases, that catalyze the sequential hydrolysis of extracellular ATP into ADP, AMP and adenosine, are particularly expressed on immune cell tumor infiltrate.

AMP and adenosine are potent inhibitors of both innate and adaptive immune responses, we thus developed a therapeutic approach combining administration of inhibitors of the CD39/CD73/adenosine pathway together with TA99 mAb to achieve long-term protection in this melanoma model. Our findings obtained on a solid tumor immunocompetent mouse model should open new perspectives for future clinical trials involving TA-targeting mAbs with adjunct molecules able to enhance their own immunomodulatory effects.

R42

Cytokines et plasticité fonctionnelle des lymphocytes T gamma delta (LTgd): activité anti- ou pro-tumorale?

Rahimova R., Sanchez F., Bonnefoy N., Lafont V.

IRCM 208 rue des Apothicaires 34298 Montpellier cedex 05

Les acteurs de l'immunité jouent un rôle clé dans le développement des tumeurs et l'efficacité des traitements. Les LTgd sont retrouvés dans l'environnement tumoral et sont, de par leur activité cytotoxique, impliqués dans les réponses anti-tumorales de nombreux cancers (myélome, mélanome, sein, côlon, ovaire). Cependant, dans certains cancers (sein, côlon), leur présence a aussi été associée à un mauvais pronostic. Dans le cancer du sein, il a été montré que les LTgd infiltrant la tumeur pouvaient posséder une activité immunosuppressive en inhibant la maturation des cellules dendritiques. En accord avec ces observations qui mettent en évidence des fonctions opposées des LTgd, des études indiquent que les LTgd possèdent une grande plasticité, dépendante des signaux qu'ils reçoivent de leur environnement, et en particulier des cytokines présentes. De façon similaire à ce qui est connu pour les lymphocytes T CD4, les LTgd peuvent développer des fonctions effectrices de type Th1, Th2, Th17, TFh ou bien des fonctions régulatrices. En fonction des cytokines présentes, les LTgd peuvent suivre un processus de différentiation qui va aboutir à l'acquisition de fonctions pro- ou anti-tumorales. Nos données préliminaires indiquent que l'IL-21, cytokine retrouvée dans le microenvironnement de nombreux cancers solides (sein, côlon, ovaire), peut avoir un impact sur la différenciation des LTgd en diminuant leurs fonctions effectrices cytotoxiques et en favorisant les fonctions immunosuppressives. Ainsi, en présence d'IL-21, l'activation des LTgd conduit, *in vitro*, à une diminution de l'expression du récepteur activateur NKG2D, à une augmentation de l'expression du récepteur inhibiteur NKG2A et de la production d'IL-4 et d'IL-10. Ces résultats suggèrent que l'IL-21 diminuerait les fonctions cytotoxiques (anti-tumorales) des LTgd et favoriserait leurs fonctions immunosuppressives (pro-tumorales) et pourraient donc impacter la réponse immunitaire anti-tumorale.

R43
Targeting endothelial metabolism: principles and strategies

Peter Carmeliet, MD, PhD

Laboratory of Angiogenesis and Neurovascular Link, Vesalius Research Center, Leuven Belgium, Department of Oncology, KU Leuven, Leuven, Belgium

Angiogenesis, the growth of new blood vessels, plays a crucial role in numerous diseases, including cancer. Anti-angiogenesis therapies have been developed to deprive the tumor of nutrients. Clinically approved anti-angiogenic drugs offered prolonged survival to numerous cancer patients, but the success of anti- angiogenic VEGF-targeted therapy is limited by intrinsic refractoriness and acquired resistance. New strategies are needed to block tumor angiogenesis via alternative mechanisms. We recently reported that PFKFB3-driven glycolysis importantly regulates the endothelial tip cell function during vessel sprouting, even overruling the potent pro-stalk activity of Notch, and that its loss in endothelial cells causes vascular hypobranching defects. Moreover, partial and transient reduction of glycolysis by blocking PFKFB3 sufficed to reduce pathological angiogenesis. Ongoing studies explore the role of lipid and amino acid metabolism in vessel sprouting, and assess the therapeutic potential of targeting these metabolic pathways for anti-angiogenic therapy.

R44
Scientific and technological challenges in angiogenesis and cancer research

A.Bikfalvi

LAMC-INSERM U1029, Université Bordeaux

Many mechanisms have been described to drive angiogenesis and tumor development. In the laboratory, we focused on a number of underrated players in this context which include CXC chemokines, the unfolded protein response and a lymphatic marker of unknown function, Lyve-1. We will present data that unveils important new functions of these three players. Furthermore, we have undertaken a major effort using the chick embryo model as a tool for cancer and angiogenesis research (Hagedorn et al PNAS 2005; Saidi Int J Cancer 2008, 2009; Cavill et al, J Prot Research, 20010; Dumartin et al., Gastroenterology, 2010; Fergelot et al, Angiogenesis 20013; Soulet et al Mol Cell Prot, 20013). More recently we have undertaken an extensive proteomic study using this model, in order to map the extracellular or membrane proteome associated with the vasculature and the stroma in an embryonic organism *in-vivo.* We developed a biotinylation technique in the chicken embryo combined with mass spectrometry and bioinformatic analysis. We also applied this procedure to implanted tumours growing on the chorioallantoic membrane or after induction of granulation tissue. Membrane and extracellular matrix proteins were the most abundant components identified. Relative quantitative analysis revealed differential protein expression patterns in several tissues. Through a bioinformatic approach, we determined endothelial cell protein expression signatures, which allowed us to identify several proteins not yet reported to be associated with endothelial cells or the vasculature. This is the first study reported so far that applies *in-vivo* biotinylation, in combination with a robust label-free quantitative proteomics approaches and bioinformatic analysis, to an embryonic organism. It also provides the first description of the vascular and matrix proteome of the embryo that may constitute the starting point for further developments.

R45

Effects of ionizing radiations towards Glioblastoma stem cells: phenotypic alterations and cellular plasticity/ Rayonnements ionisants et cellules souches de glioblastome : altérations phénotypiques et plasticité cellulaire

Dahan P.[1], Martinez Gala J.[1], Malric L.[1], Delmas C.[1,2], Monferran S.[1,3], Lubrano V.[4], Toulas C.[1,2], Cohen Jonathan-Moyal E.[1,2], Lemarié A.[1,3,@]

1- Cancer Research Center of Toulouse (CRCT) INSERM UMR 1037, 2 avenue Hubert Curien, Oncopole entrée C, 31100 Toulouse; 2- IUC Toulouse Oncopôle, Institut Claudius Regaud, 1 avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9 ; 3- Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier Toulouse III, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse ; 4- Inserm UMR 825, Hopital de Purpan, place du docteur Baylac service de Neurologie, 31300 Toulouse
@: lemarie.anthony@iuct-oncopole.fr

Glioblastomas (GBM) are some highly lethal brain tumors despite a conventional treatment associating surgical resection and subsequent radio-chemotherapy. Indeed, these invasive tumors recur almost inevitably. Amongst these heterogeneous tumors, a subpopulation of chemo- and radioresistant GBM stem-like cells (GSC) appears to be involved in the systematic GBM recurrence. GSC stemness is notably known to be sustained by hypoxia, extracellular acidification and the specific expression of several adhesion proteins. Moreover, recent studies showed that GBM differentiated tumor cells may have the ability to dedifferentiate and to acquire a stem-like phenotype, a phenomenon also called plasticity, in response to microenvironment alterations such as hypoxia. We hypothesized that GBM cells could be subjected to a similar dedifferentiation process after ionizing radiations (IR), then supporting the GBM rapid recurrence after radiotherapy. In the present study we demonstrated that subtoxic IR exposure of differentiated GBM cells potentiated the long-term reacquisition of stem-associated properties such as the neurosphere-forming ability, the expression of stemness markers and an increased tumorigenicity. We have also identified during this radiation-induced dedifferentiation of GBM cells several phenotypic changes linked to microenvironment factors alterations. This work, by deciphering the underlying biological mechanisms, will likely contribute to develop some innovating pharmacological strategies targeting GSC for an improved radiosensitization of these aggressive brain cancers.

R46

Le microenvironnement immunitaire des tumeurs: impact sur les thérapies anti-cancéreuses (Immune microenvironment: impact on cancer therapy)

Nathalie Bonnefoy

INSERM U896, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, 208 rue des apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France.

Longtemps considéré comme une maladie résultant d'altérations génétiques, moléculaires et cellulaires propres à la cellule tumorale, les avancées récentes tant sur le plan expérimental que clinique et thérapeutique nous amènent à considérer aujourd'hui le cancer comme une maladie dont l'issue dépend de l'interaction entre la tumeur et l'hôte, en particulier au sein du microenvironnement tumoral. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire antitumorale présentes dans le microenvironnement peuvent contraindre ou au contraire favoriser la croissance tumorale. Il est maintenant clairement démontré que la présence de certaines sous-populations cellulaires du système immunitaire, capables de détecter, d'éliminer ou de contrôler la progression des cellules cancéreuses, est un élément pronostique important à prendre en compte. Ainsi un fort infiltrat de cellules Th1 CD8 cytotoxiques mémoire est associé à un bon pronostic et à une meilleure réponse des patients aux traitements. De plus, des données récentes indiquent que l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie, longtemps considérées comme des thérapies ciblant uniquement les cellules tumorales, dépend également du « statut » de la réponse immunitaire dans le microenvironnement chez les patients traités. Dans ce contexte, la compréhension des interactions entre les mécanismes d'échappement mis en jeu par les cellules tumorales d'une part et les mécanismes de régulation de la réponse immunitaire antitumorale d'autre part est, à ce jour, un enjeu majeur pour la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques efficaces dans le domaine de l'oncologie.

R47

The release and transfer of exosomes containing a new protein complex is required to control angiogenesis in Non-small cell lung cancer

Fabrice Lalloué[1], Cornelia M. Wilson[1], Thomas Naves[1], François Vincent[1], Boris Melloni[2], François Bonnaud[2], Marie-Odile Jauberteau[1]

1- EA3842 Homéostasie cellulaire et pathologies et chaire de pneumologie expérimentale, Faculté de Médecine, Université de Limoges, 2, rue du Dr Raymond Marcland, 87025 Limoges CEDEX–France ; 2- Service de Pathologie Respiratoire, Centre Hospitalier et Universitaire de Limoges, 87025 Limoges CEDEX-France

The transfer of exosomes containing both genetic and protein materials is necessary for the control of cancer cell microenvironment to promote tumor angiogenesis. The nature and function of proteins found in the exosomal cargo, their mechanisms in membrane transport and related signaling events are not clearly understood. In this study, we demonstrate in human lung cancer A549 cells, that the exosome release mechanism is closely linked to a multifaceted receptor, neurotensin (NT) receptor-3 also called sortilin. Sortilin is already known to be important for cancer cell function. Here, we report for the first time its role in the assembly of a tyrosine kinase complex and subsequent exosome release. This novel complex (TES complex) found in exosomes results in the linkage of two tyrosine kinase receptors, TrkB and EGFR with sortilin. Using *in vitro* models, we demonstrate that this complex containing sortilin exhibits a control on endothelial cells and angiogenesis activation through exosome transfer.

Résumés des posters

- Axe 1 - Signalisation cellulaire et cibles thérapeutiques p 37
- Axe 2 - Génome, structure et fonctions p 61
- Axe 3 - Thérapies innovantes et recherche clinique p 67
- Axe 4 - Cancers : enjeux individuels et collectifs p 81

Signalisation cellulaire et cibles thérapeutiques

Coordonnateur : Eric CHEVET (Bordeaux)

Sommaire – communications orales

(Voir les résumés dans la partie « conférences et interventions » : p12-14 ; p30)

R05 - Validation du rôle clé de la voie SphK1/S1P dans la régulation de HIF-2alpha : le cancer du rein pour modèle – Cécile GSTALDER
R06 - L'hypoxie induit l'expression du VEGF-C dans les loci métastatiques via un mécanisme traductionnel - Florent MORFOISSE
R07 - Transport des récepteurs à tyrosine kinase par les exosomes : implication dans le maintien du phénotype agressif – Sandra PINET
R08 - Rôle du récepteur à domaine discoïdine 1 (DDR1) dans la formation des invadosomes et l'invasion cellulaire - Frédéric SALTEL
R09 - Influence de la matrice extra-cellulaire dans le traitement du lymphome folliculaire : une voie thérapeutique prometteuse – Cédric ROSSI
R38 - L'IL-33 potentialise l'activité anticancéreuse des lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 - Caroline DUAULT

Sommaire – posters

R48 - Low grade cerebral tumors: development of *in vitro* and *in vivo* models for designing innovative therapeutic approaches - Safa AZAR
R49 - L'isoforme PI3Kalpha est nécessaire à la carcinogenèse pancréatique induite par l'oncogène Kras muté - Romain BAER
R50 - Optimisation de l''efficacité radiobiologique de l''irradiation métabolique par l''Iode-131 des cancers de la thyroïde réfractaires - Mathilde BAURIAUD
R51 - LFA-3 : key factor of the interactions between Nurse-Like-Cells and B leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia - Frédéric BOISSARD
R52 - Rôle du Protease-activated receptor 2 (PAR2) dans un modèle de carcinogenèse colorectale humaine *ex vivo* - Delphine BONNET
R53 - Evaluation de l'activité gélatinolytique de la MMP-2 et MMP-9 dans le sang des patients atteints du cancer du sein, cancer digestif et leucémie aigue myéloide - Meryem BRITAL
R54 - Rôle de la phospholipase D dans la physiopathologie du cancer de la prostate - Leyre BRIZUELA MADRID
R55 - Implication des récepteurs activés par les protéases PAR1 et PAR2 dans le dialogue fibroblastes-épithélium du cancer colorectal - Alexandre CARAYON
R56 - Le récepteur de somatostatine sst2, un frein à l''oncogenèse pancréatique Kras- et PI3K-dépendante : rôle de CXCL16 - Mounira CHALABI
R57 - Mise en évidence d''une voie de signalisation, activée par les cellules souches mésenchymateuses, impliquée dans la chimiorésistance des cellules d''adénocarcinome ovarien - Bettina COUDERC
R58 - Three-dimensional organoid culture: a model for lung cancer progression - Frédéric DELOM
R59 - Le gène de fusion MYB-GATA1 favorise la différenciation basophile en présence d''un faible niveau de GATA1 - Stéphane DUCASSOU
R60 - The ubiquitin ligase CBL controls a tyrosine kinase network involved in nilotinib resistance of chronic myeloid leukemia - Pierre-Yves DUMAS
R61 - Control of lung and intestinal stem/progenitor cell proliferation by p57/Kip2 in a cyclin-CDK independent manner - Nicolas DUQUESNES
R62 - Régulation de l'autophagie par les microARN - Julie FRENTZEL
R63 - Le métabolisme de la sphingosine 1-phosphate : nouvelle voie de régulation de la sensibilité des cellules de mélanome aux thérapies ciblées - David GARANDEAU
R64 - Immortalisation de cellules primaires tumorales - Aurélie GENNETIER

R65 - Identification et caractérisation des cellules tumorales circulantes dans le cancer colorectal - Fanny GRILLET
R66 - Claudine-1 : nouvelle cible thérapeutique dans le cancer colorectal - Nathan GUEGUINOU
R67 - Développement d''inhibiteurs et de biosenseurs de modifications post-traductionnelles - Laurence GUGLIELMI
R68 - Protein Tyrosin Phosphatase PTPL1/PTPN13, new candidate for breast tumour suppressing - Mohamed HAMYEH
R69 - La répression épigénétique du gène miR150 par la kinase oncogénique NPM/ALK favorise la croissance des lymphomes anaplasiques à grandes cellules - Coralie HOAREAU-AVEILLA
R70 - Régulation de la bêta-caténine par les microARNs dans l'hépatoblastome - Emilie INDERSIE
R71 - Role of p27/Kip1 in cell migration and invasion via the regulation of Rho-family GTPases and Cortactin - Pauline JEANNOT
R72 - Rôle de la tyrosine kinase Syk, un candidat suppresseur de tumeur, dans l'adhésion intercellulaire et la polarisation des cellules de cancer du sein - Toufic KASSOUF
R73 - Proprotein convertases (PCs) and Liver Colorectal Metastasis - Majid KHATIB
R74 - Les vaisseaux sanguins HEV contre le cancer: régulation, fonction et impact thérapeutique - Robin LAFFONT
R75 - Lymphadenopathy in B-cell chronic lymphocytic leukemia relies on CD62L expression - Fanny LAFOURESSE
R76 - Exosomes as actors of adipocytes/melanoma cross-talk - Ikrame LAZAR
R77 - Rôle du couple cellules souches mésenchymateuses/macrophages dans l'acquisition de la chimiorésistance par les cellules d'adénocarcinome ovarien - Augustin LE NAOUR
R79 - Cross talk between autophagy and Calcium signaling during ATRA-induced granulocytic differentiation of acute promyelocytic leukemia cells - Faten MERHI
R80 - Les adipocytes entourant la tumeur entrainent un remodelage métabolique favorisant l''invasion tumorale dans le cancer du sein - Delphine MILHAS
R81 - L'action anti-tumorale du crizotinib dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-positifs est potentialisée par inhibition de l''autophagie - Géraldine MITOU
R82 - Involvement of β-catenin in bile canaliculi organization of hepatocellular carcinoma cells Violaine MOREAU
R83 - Autophagy controls normal and leukemic hematopoietic stem cells proliferation but not survival in hypoxia - Jean-Max PASQUET
R84 - Casein kinase 2 inhibition blocks the "Side population" in both normal and chronic myeloid leukemia CD34+ cells - Jean-Max PASQUET
R86 - PAR2 contrôle la survie des progéniteurs coliques via la régulation de GSK3beta - Claire RACAUD-SULTAN
R87 - Role of PXR in chemotherapy-induced colon cancer stem cell enrichment and tumor recurrence - Fatemeh RAJABI
R88 - Establishment of novel preclinical melanoma models resistant to vemurafenib - Céline ROBICHON
R90 - L'activité traductionelle: un nouveau biomarqueur des cellules initiatrices de tumeurs - Laura YAZDANI
R99 - Inhibition VEGFR-3 reduces tumor associated immunosuppressive cells *in vivo*: a new way to target immunomodulation – Antoine ALAM
R99bis - Inhibition of VEGFR-3 in hepatocellular carcinoma as a new strategy of treatment - Antoine ALAM
R102 - MLN4924, a NEDD8 inhibitor in a p53 based cyclotherapy approach - Lara BOU MALHAB
RX - Rôle du tissu adipeux périprostatique dans la dissémination du cancer de la prostate – Victor LAURENT
RX1 - A Novel G-quadruplex ligand promotes autophagy and cell death in HeLa cells – Paul BEN-SADOUN

R48

Low grade cerebral tumors: Development of *in vitro* and *in vivo* models for designing innovative therapeutic approaches

Azar Safa

Institut de neurosciences de Montpellier, Inserm U1051 Montpellier

Low-grade diffuse gliomas WHO grade II (diffuse astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma) are slow growing tumors that can grow in a number of places in the brain. Although often clinically stable over a long period of time, diffuse low grade gliomas (dLGGs) grow linearly by a few millimeters every year (3-8 mm of mean diameters per year), however, they will ineluctably evolve to anaplasia, which then rapidly compromises patient survival. These tumors are characterized by frequent IDH1/2 mutations (>80 %) that occur at a very early stage and a1p/19q loss which is associated with longer survival. These tumors are probably derived from neural progenitors which remain in the adult brain. In order to specify the phenotype of low-grade glioma cells and to unveil altered pathways in these cells, we are currently doing extensive characterization of these cells *in vivo* using immunofluorescence and proteomic approaches. In addition, cultures for low-grade glioma cells are being developed in the lab to study the properties and phenotype of these tumoral cells *in vitro*.

R49

L'isoforme PI3Kalpha est nécessaire à la carcinogenèse pancréatique induite par l'oncogène Kras muté

Baer R.[1], Cintas C.[1], Dufresne M.[2], Planque L.[1], Schönhuber N.[3], Cassant-Sourdy (U1037-Eq6)S, Lulka H.[2], Bousquet C.[4], Garmy-Susini B.[5], Vanhaesebroeck B.[6], Pyronnet S.[4], Saur D.[3], Guillermet-Guibert J.[1]

1- Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse CRCT - Inserm UMR1037, Université de Toulouse ; **Equipe 17**, Toulouse ; 2- Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse CRCT - Inserm UMR1037, Université de Toulouse, **Equipe 10**, Toulouse ; 3- Department of Internal Medicine 2, Technische Universität München, Ismaningerstr. 22, 81675 München, Germany; 4- Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse CRCT - Inserm UMR1037, Université de Toulouse, **Equipe 6**, Toulouse ; 5- Inserm I2MC, Université de Toulouse, **Equipe 15**, Toulouse ; 6- Cell Signaling, UCL Cancer Institute, University College London, 72 Huntley Street, London, WC1E 6DD, United Kingdom

La voie PI3K, une des voies les plus altérées dans les cancers, est suractivée dans les cancers du pancréas et corrèle avec un mauvais pronostic. La mutation de l'oncogène KrasG12D est à l'origine de cette pathologie, suivi de l'inactivation de p53. Les inhibiteurs globaux de la voie PI3K sont en cours d'essais cliniques, cependant, il n'existe aucune preuve de l'implication de cette voie de signalisation au cours de la cancérogenèse pancréatique induite par Kras muté. Cette étude a pour but de démontrer *in vivo*, le rôle de l'isoforme PI3Kalpha des PI3Ks dans la cancérogenèse pancréatique. De plus, nous avons déterminé le rôle de cette isoforme dans un contexte de pancréatite, un facteur de risque de ce cancer. L'inactivation génétique ou pharmacologique de PI3Kalpha empêche, *in vivo*, le développement de la carcinogenèse induite par Kras muté, en présence ou non d'une pancréatite. L'inflammation et les oncogènes induisent une transdifférenciation des acini en cellules canalaires ; phénomène dépendant de PI3Kalpha via la régulation du cytosquelette. Nous avons démontré que PI3Kalpha régule l'accélération de la carcinogenèse induite par Kras muté, lors d'une pancréatite. En effet, PI3Kalpha est nécessaire à la suractivation de l'oncogène KrasG12D dans les lésions précancéreuses. PI3Kalpha maintien aussi l'activité d'autres voies de signalisation comme ERK ou STAT3. Même dans le contexte de la mutation de p53, l'inactivation génétique de PI3Kalpha supprime l'apparition de l'adénocarcinome. Alors que PI3Kalpha ne régule pas la prolifération durant l'initiation de la carcinogenèse, elle est cruciale pour les cellules transformées par Kras et p53 mutés. Les mammifères possèdent 4 isoformes de PI3K. PI3Kalpha est mutée dans de nombreux cancers solides, excepté le cancer du pancréas. Nos données montrent clairement l'implication de PI3Kalpha dans la pancréatite et le cancer du pancréas. Nous proposons les inhibiteurs de PI3Kalpha, comme traitement du cancer du pancréas.

R51

LFA-3: key factor of the interactions between Nurse-Like-Cells and B leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia

BOISSARD Frédéric[1], POUPOT Mary[1], YSEBAERT Loïc[2], FOURNIE Jean-Jacques[1]

1- Inserm UMR1037-Cancer Research Center of Toulouse, 31024; 2- Department of Haematology, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse Purpan, 31059 Toulouse, France

Chronic lymphocytic leukemia is the most common hemopathy in Western Country and is characterized by an accumulation of monoclonal, non-functional, mature CD5+ CD19+ leukemic B-cells (CLL cells) in lymph nodes, peripheral blood and bone marrow. Despite a high resistance to apoptosis *in vivo*, CLL cells died spontaneously *in vitro* suggesting that *ex vivo* conditions lack sustaining cells from their microenvironment necessary to protect CLL cells such as Nurse-Like-Cells (NLC).
NLC described as Tumor Associated Macrophages, are derived from CD14+ cells in contact with CLL cells. NLC have been described to be essential for CLL cells survival through the production of soluble factors. However, others mechanisms are required to protect CLL cell survival, including those involving NLC/CLL cells contacts. Thus, we investigated these interactions at a molecular level as their influences on the CLL cells survival and the chemoresistance.
We showed that CLL cells need contact with NLC to survive. This contact requires close and strong interactions and can be evaluate by the measurement of trogocytosis. Indeed, we investigated the possible couples of molecules involved in this contact based on transcriptomic data and cytometry analysis. We found that LFA-3, which was up-regulated in CLL cells compared to healthy donors B lymphocytes, were necessary for the interactions between CLL cell and NLC and for the CLL cells survival. Other molecules such as CD31, ICAM-1were not detected as essential for these interactions and the CLL cells survival. Moreover, we showed that NLC slightly protect CLL cells against bendamustin but not against rituximab, dasatinib or ibrutinib.
Altogether our results indicate that LFA-3 blocking could promote CLL cells death.

R52

Rôle du Protease-activated receptor 2 (PAR2) dans un modèle de carcinogenèse colorectale humaine *ex vivo*

BONNET Delphine, D'ALDEBERT Emilie, FERRAND Audrey, VERGNOLLE Nathalie, RACAUD-SULTAN Claire, ROLLAND Corinne, QUARANTA Muriel

Equipe 7 N. Vergnolle - Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan Toulouse

Contexte : Le protease-activated receptor 2 (PAR2), récepteur couplé aux protéines G, est fréquemment exprimé dans les cancers épithéliaux notamment colorectaux. La signalisation de ce récepteur est pro-tumorale, favorisant la prolifération et la migration cellulaire, l'invasion et l'angiogenèse. Ce récepteur est activé par des protéases présentes dans l'environnement tumoral ou inflammatoire. Cependant, l'épithélium colique normal peut également être exposé à ces protéases, en-dehors de tout contexte pathologique. Nous faisons l'hypothèse que PAR2 pourrait être impliqué dans l'initiation tumorale, qui survient dans les cellules immatures de la crypte colique. Dans un modèle de culture en 3D de l'épithélium colique humain *ex vivo* (organoïdes), nous avons recherché l'expression de PAR2 et l'impact de son activation sur la prolifération et la différenciation des cellules immatures. **Résultats** : Nous avons montré que : 1) PAR2 est exprimé dans la crypte colique explorée in situ et dans les organoïdes coliques (immunomarquage, RT-PCR), y compris par les cellules immatures CD44+. 2) La stimulation de PAR2 par un peptide agoniste, de J2 à J6 de culture des organoïdes, augmente la proportion des organoïdes immatures par rapport aux organoïdes en différenciation. Ces derniers sont caractérisés par la formation de néo-cryptes ("buds") secondaires à la différenciation des cellules immatures. 3) Des résultats préliminaires d'analyse du transcriptome par Fluidigm sont en faveur d'une activation de la voie de prolifération Wnt/ß-caténine (Cycline D1, Myc) et d'une inhibition de la voie de différenciation Notch (Notch 3) des cellules immatures dans les organoïdes stimulés par le peptide agoniste de PAR2. **Conclusion** : Le modèle organoïde permet l'étude du rôle de PAR2 dans la crypte colique. Son activation pourrait réguler la prolifération et la différenciation des cellules immatures et favoriser l'initiation tumorale colorectale.

R53
Evaluation de l'activité gélatinolytique de la MMP-2 et MMP-9 dans le sang des patients atteints du cancer du sein, cancer digestifs et leucémie aigue myéloide

Brital Meryem[1], Cadi Rachida[2], Sahraoui Soha[3]

1- Signalisiation et invasion tumorale - Institut de recherche sur le cancer de Montpellier U896, Montpellier ;
2- Pysiologie et génétique moléculaire – CNRS/Université Hassan 2 Casablanca, CHU Ibn Rochd - Service d'oncologie, Casablanca

Les métallo-protéinases matricielles (MMPs) constituent une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de presque toutes les composantes de la matrice extracellulaire. Elles sont impliquées dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques tel que le cancer. Dans cette étude nous avons évalué l'activité des deux gélatinases MMP-2 et MMP-9 dans des prélèvements sanguins de patients atteints de différents types de cancers humains par la technique de zymographie en gélatine.
Les résultats obtenus ont permis d'une part, d'évoquer la sensibilité de la zymographie en gélatine. D'autre part, ces résultats ont montré une activité plus élevée de la MMP-2 et de la MMP-9 dans le plasma des patients atteints des cancers digestifs et cancer du sein par rapport aux patients sains. Par ailleurs, le taux d'activité le plus élevé de ces deux MMPs a été observé chez les patients avec des métastases. Nous avons trouvé que la MMP-9 et MMP-2 des mononucléaires et la MMP-9 des polynucléaires permettrait de différencier la leucémie aigue myéloide (LAM) de la LAM hyperleucocytaire.
Le dosage de la MMP-2 et MMP-9 dans le sang pourrait avoir donc un impact dans le diagnostic clinique et le pronostic des cancers humains solides.

R54
Rôle de la phospholipase D dans la physiopathologie du cancer de la prostate

OJEDA-SANCHEZ Estefania, MEBAREK Saida, BRIZUELA Leyre

CNRS UMR 5246 ICBMS UniversitéClaude Bernard Lyon 1, LYON

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme (plus de 900.000 nouveaux cas par an dans le monde, 72.000 en France). Il métastase dans 80% des cas en un seul site détectable, l'os. Dans les premières phases de la maladie, la survie à cinq ans est pratiquement de 90% mais dans la phase métastatique, elle diminue drastiquement à 25% avec une survie moyenne de 40 mois. Malheureusement, les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la tumeur primaire ainsi que dans le processus métastatique restent encore largement méconnus. La phospholipase D (PLD) est une protéine de membrane très conservée au cours de l'évolution, qui catalyse l'hydrolyse de son substrat préférentiel, la phosphatidylcholine (PC), pour générer de la choline et de l'acide phosphatidique (PA). Il existe 2 isoformes de la PLD chez les mammifères, la PLD1 et la PLD2 avec différents mécanismes de régulation et localisations subcellulaires. De nombreuses études réalisées pendant la dernière décade ont impliqué la PLD dans plusieurs aspects de l'oncogenèse, comme la progression tumorale, la dissémination métastatique ou la résistance aux thérapies ciblées. De manière surprenante, peu d'études ont été conduites sur l'implication de la voie métabolique de la PLD dans le développement du cancer de la prostate. Nos résultats préliminaires montrent l'implication des deux isoformes de la PLD dans la viabilité et prolifération des cellules tumorales prostatiques dans l'établissement de la tumeur primaire ainsi que dans la phase métastatique. La suite de ce projet permettra de valider le concept selon lequel la PLD est une voie métabolique clé pour le développement de la tumeur primaire du cancer de la prostate ainsi que dans l'apparition de métastases osseuses. Ces travaux représentent une étape indispensable à la transposition en clinique humaine du concept selon lequel la voie de la PLD peut être ciblée pour augmenter l'efficacité des traitements actuels. Nos résultats à venir pourraient avoir un impact considérable dans le traitement du cancer de la prostate. Ainsi, nos résultats chez l'animal sur les effets des inhibiteurs pharmacologiques de la PLD pourraient servir de fondement à la mise en place de protocoles de recherche clinique chez l'homme.

R55

Implication des récepteurs activés par les protéases PAR1 et PAR2 dans le dialogue fibroblastes-épithélium du cancer colorectal

CARAYON Alexandre, ROLLAND Corinne, VERGNOLLE Nathalie, RACAUD-SULTAN Claire, FERRAND Audrey

Centre de Physiopathologies de Toulouse Purpan Toulouse

Le cancer du côlon est le deuxième cancer en termes de mortalité dans les pays industrialisés. La principale raison de cette forte mortalité est son caractère hautement invasif et métastasique. Les interactions entre la tumeur et le stroma tumoral semblent essentielles au développement, à la récurrence et à l'invasion tumorale. Au sein du stroma, les CAFs (cancer activated fibroblasts) participent au processus tumoral en régulant notamment la prolifération et la survie des cellules épithéliales. Par ailleurs, ils sont très nombreux dans les cancers invasifs et métastasés et contribuent au pouvoir métastasique des tumeurs. Les récepteurs activés par les protéases (PAR) régulent différentes fonctions physiologiques telles que l'agrégation plaquettaire, la perméabilité endothéliale ou la fonction de barrière intestinale mais sont également connus pour être impliqués dans l'inflammation et le cancer. En condition tumorale, leur activation dans les cellules épithéliales régule la prolifération cellulaire, la migration et l'invasion. Cependant, on sait peu sur leur rôle sur les fibroblastes. Ici, nous démontrons que les stimulations de PAR1 ou PAR2 induisent l'activation des fibroblastes normaux colorectaux. Une analyse par protein-array a permis de mettre en évidence la sécrétion de MMP8, KLK10, ADAMTS1 et DPPIV en réponse à une stimulation de PAR1 alors qu'une stimulation de PAR2 entraine une sécrétion de MMP10 et KLK7 par les fibroblastes. Enfin, nous avons caractérisé l'effet des sécrétions des fibroblastes activés en réponse aux agonistes de PAR1 et PAR2 sur des cellules épithéliales tumorales. Nous n'avons pas mesuré un réel effet sur la prolifération cellulaires après un 24 heures traitement cependant, après marquage pour la E-cadhérine, nous avons observé une perte d'adhésion cellule-cellule, évènement précoce de la transition épithélio-mésenchymateuse.

R56

Le récepteur de somatostatine sst2, un frein à l'oncogenèse pancréatique Kras- et PI3K-dépendante : rôle de CXCL16

Chalabi Mounira

INSERM U1037 CRCT Toulouse

Le gène KRAS est muté dans 90% des cancers pancréatiques (PDAC). L'expression pancréatique de l'oncogène kras muté chez la souris initie efficacement cette carcinogenèse qui n'évolue toutefois, que très rarement et tardivement, vers un cancer. Ceci nécessite l'implication d'événements moléculaires additionnels renforçant l'activité de Kras et des voies de signalisation en aval. En corollaire, l'activation de la PI3K est nécessaire pour l'initiation de cette carcinogenèse induite par Kras et la progression vers le PDAC. D'autre part, l'expression du récepteur de la somatostatine sst2 est perdue dans la plupart des cas de PDAC. Ce récepteur inhibe la PI3K lorsqu'il est ré-exprimé dans les cellules cancéreuses pancréatiques, suggérant que la perte de son expression représente un signal « pro-carcinogène ». Nos travaux montrent que la perte mono-allélique de sst2 est en soi suffisante pour activer dans les acini pancréatiques la voie PI3K/AKT. Combinée avec l'oncogène KRAS muté, la perte de sst2 est permissive à la survenue des lésions précancéreuses et à leur progression rapide vers un stade cancéreux, avec l'apparition de métastases dans les ganglions lymphatiques. D'un point de vue mécanistique, cette perte potentialise l'activation des voies PI3K-AKT-NF-kB induites par Kras, qui en conséquence permettent une amplification de l'activité de Kras et les voies de signalisation pro-carcinogènes en aval, favorisant ainsi l'initiation et la progression des lésions cancéreuses. Cette boucle d'amplification mise en place est orchestrée par la chimiokine CXCL16 dont la synthèse est PI3K-dépendante. La neutralisation de cette chimiokine empêche la forte activation de l'axe PI3K/AKT/NF-kB bloquant ainsi la carcinogenèse. De plus, CXCL16 et son récepteur CXCR6 sont surexprimés dans les lésions pancréatiques cancéreuses et acini environnants par rapport au pancréas normal murin ou humain. Le récepteur sst2 est donc un frein endogène limitant l'activation de l'axe PI3K/AKT/NF-kB. Sa perte d'expression amplifierait ces voies induites par Kras activé, favorisant ainsi la carcinogenèse pancréatique suite à la mise en place d'une boucle d'amplification CXCL16-dépendante. Le Ciblage de la chimiokine CXCL16 serait donc une stratégie thérapeutique prometteuse pour le PDAC, qui reste un des cancers les plus mortels.

R57

Mise en évidence d'une voie de signalisation activée par les cellules souches mésenchymateuses impliquée dans la chimiorésistance des cellules d'adénocarcinome ovarien

Benoît Thibault[1], Magali Castells[1], Delphine Milhas[1], Clothilde Broca[1], Eliane Mery[1,2], Cécile Gandy[1] , Jean-Pierre Delord[1,2], Bettina Couderc[1,2]

1- Institut Claudius Regaud, IUCT- Oncopole, EA4553, Toulouse, F-31052 ; 2- Université Toulouse III, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, F – 31062

- Résumé non diffusable -

R58

Three-dimensional organoid culture: a model for lung cancer progression

Fessart Delphine, Delom Frédéric

Université de Bordeaux, Bordeaux

Lung tumorigenesis is associated with disruption of a well-ordered structure, caused in part by increased epithelial cell proliferation, inhibition of apoptosis, lost of cell polarization and bronchial luminal filling. However, the signalling pathways involved in the progression of lung cancer are complex and incompletely understood. We have developed a three-dimensional (3D) epithelial bronchial cell culture model allowing phenotypic discrimination between non-malignant and malignant lung epithelial cells, as the former grown in a 3D context form polarized, growth-arrested organoids whereas the latter form disorganized, proliferative and non-polar organoids [1]. The mechanisms of aberrant proliferation and metastasis are mimicked features in our 3D model. Thus, our lung organoid model formed by bronchial epithelial cells in 3D culture is an excellent model for studying lung cancer. Recently, we have studied the function of Anterior Gradient Homolog 2 (AGR2) in the progression of lung cancer using our lung organoid model. AGR2 protein is highly overexpressed in a diverse range of human epithelial cancers and can be secreted and detected in extracellular fluids, thus representing a compelling pro-oncogenic signaling intermediate in human cancer. However its role and function in cancer is still unknown. We have demonstrated, by using our lung organoid model, the role of AGR2 in lung cancer initiation and progression, and suggested that AGR2 could be an interesting target for the successful treatment of lung cancer. Thus our lung organoid model can greatly improve the understanding of lung cancer biology and reveal new more physiologically-relevant targets that might have been missed in 2D screens. [1] - Fessart, D., Begueret, H. & Delom, F. Three-dimensional culture model to distinguish normal from malignant human bronchial epithelial cells. Eur Respir J 42, 1345-56 (2013).

R59

Le gène de fusion MYB-GATA1 favorise la différenciation basophile en présence d'un faible niveau de GATA1

Ducassou Stéphane, Prouzet-Mauléon Valérie, Quelen Cathy, Brousset Pierre, Mahon François Xavier, Lippert Eric

Unité Inserm 1035 BordeauxUnité Inserm 1035 BordeauxUnité Inserm 1037 ToulouseUnité Inserm 1037 ToulouseUnité Inserm 1035/Univeristé de Bordeaux BordeauxUnité Inserm 1035/Univeristé de Bordeaux Bordeaux

La leucémie aiguë à basophiles du nourrisson est une entité pédiatrique décrite en 1997 et caractérisée en 2011 (Quelen et al., Blood, 2011;117(21):5719-5722). Elle se traduit cliniquement par un syndrome d'hyperhistaminémie chez des garçons nourrissons et biologiquement par des blastes basophiles présentant une translocation récurrente t(X;6) avec gène de fusion MYB-GATA1. **Objectif** : Mieux caractériser cette leucémie et identifier les cibles de MYB-GATA1 qui, dans un contexte de baisse de GATA1 conduisent à l'acquisition de caractéristiques basophiles. **Méthodes**: MYB-GATA1 a été exprimé grâce à un vecteur lentiviral (exprimant aussi la protéine fluorescente dTomato). L'expression endogène de GATA1 a été atténuée grâce à une construction lentivirale de shRNA (marqueur fluorescent: GFP). Des cellules de lignées (HL60, UT7) et des cellules progénitrices hématopoïétiques humaines (CD34+) ont été transduites. Une lignée contrôle a également été transduite avec un vecteur vide exprimant dTomato et un vecteur portant un sh irrelevant (luciférase) et exprimant la GFP.

Le caractère basophile des cellules a été confirmé cytologiquement (MGG et Bleu alcian), en cytométrie de flux (panel d'anticorps caractéristiques : CD203c, FcERI, CD123, CD117) et en RT-PCRq (CD203c, Béta tryptase, HDC, CLC et FcERI). Par ailleurs, une analyse transcriptomique a été débutée. **Résultats** : Cytologiquement, MYB-GATA1 potentialise le caractère basophile des cellules en différenciation. Au niveau protéique et en RT-PCRq, le transcrit de fusion MYB-GATA1 augmente la présence des marqueurs basophiles recherchés que ce soit à l'état différencié ou non. La transcriptomique met en évidence une surexpression de certains gènes dont LRIG1, CCL23 et IL1RL1 en présence de MYB-GATA1 quelque soit le modèle cellulaire. **Conclusion** : MYB-GATA1 dans un contexte de diminution de l'expression de GATA1 favorise la différenciation basophile des lignées observées. Les gènes cibles sont en cours d'identification.

R60

The ubiquitin ligase CBL controls a tyrosine kinase network involved in nilotinib resistance of chronic myeloid leukemia

Dumas Pierre-Yves

CHU Bordeaux - Service d' hématologie clinique et thérapie cellulaire

A tyrosine kinase network composed of the TAM receptor AXL, the cytoplasmic kinases LYN and SYK is involved in nilotinib-resistance of chronic myeloid leukemia (CML) cells. How this tyrosine kinase network is induced upon drug treatment remains still unclear. Here, we show that the E3-ubiquitin ligase CBL down-regulation occurring during prolonged drug treatment plays a critical role in this process. Depletion of CBL in K562 cells increases AXL and LYN protein levels promoting cell resistance to nilotinib. Conversely, forced expression of CBL in nilotinib resistant K562 cells (K562-rn) dramatically reduces AXL and LYN levels expression and re-sensitizes K562-rn cells to nilotinib. A similar mechanism was found operating in primary CML CD34+ cells. Mechanistically, the E3-ligase CBL counteracts an AXL/SYK signaling promoting LYN transcription by controlling AXL protein stability. Surprisingly, AXL signaling was independent from its ligand binding and its TK activity in accordance with a scaffold activity for this receptor involved in this cellular process. Collectively, our results demonstrate a pivotal role of CBL in the control of a tyrosine kinase network mediating resistance to nilotinib treatment in CML cells.

R61

Control of lung and intestinal stem/progenitor cell proliferation by p57/Kip2 in a cyclin-CDK independent manner

DUQUESNES Nicolas[1], NAKAYAMA Keichi[2], IBESSON Arnaud[1]

1- CRCT INSERM UMR1037 – Universite Toulouse 3 - CNRS ERL5294 Toulouse ; 2- Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University Fukuoka

p57/Kip2 (p57) is a cyclin-CDK inhibitor of the Cip/Kip family and a putative tumor suppressor. Unlike other CDK inhibitors, p57 plays a crucial role during embryonic development and p57-null mice die around birth due to numerous developmental abnormalities. Their phenotype is reminiscent of Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) in human, in which p57 loss of expression or function is one of the most frequent events. Over the last few years, it has become increasingly evident that Cip/Kip family members have cyclin-CDK independent functions and are involved in the regulation of various cellular processes including migration, survival, differentiation and transcriptional control. In order to investigate the CDK-independent functions of p57, we generated a knock-in mouse line in which p57 carries point mutations abolishing its ability to interact with and inhibit cyclin-CDKs (p57CK-). Comparative analysis of p57CK- with p57-null animals has provided genetic evidence for the CDK-independent roles of p57 and their implication in BWS development. In the intestine, previous studies reported that 35-40% of p57-null neonates exhibit a shortened or truncated intestine seemingly caused by massive apoptosis, although this phenotype was never investigated in depth. We found that this intestinal phenotype was completely absent in p57CK- knock-in mice, indicating that p57's role in the intestine is completely independent of CDK regulation. Immunohistochemical analyses of p57 null intestines revealed a massive expansion of the intestinal crypt and near complete absence of a non-proliferating, differentiated compartment and accompanied by abundant apoptosis as cells reach the tip of the vili. In the lungs, which are normal in the p57-null, we found that p57CK- caused a massive hyperplasia in neonates. At least three cell types are amplified, suggesting the deregulation of a common progenitor.

Current experiments aim at identifying the underlying molecular mechanisms and we are studying the role of p57 in the regulation of the activity of two transcription factors involved in stem/progenitor cells in these tissues that we identified as interaction partners of p57. Genetic tracing using reporter lines expressing GFP under the control of the promoter of these factors are also used to follow the fate of cells deriving from these progenitors in our mutant mice. The latest results of these ongoing studies will be presented at the meeting.

R62
Régulation de l'autophagie par les microARN

Frentzel Julie, Mitou Géraldine, Meggetto Fabienne, Espinos Estelle, Giuriato Sylvie

Inserm UMR 1037 – CRCT, Toulouse

L'oncogène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est une tyrosine kinase constitutivement active, impliquée dans 80% des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC), et dans 5% des carcinomes bronchiques (NSCLC). Les thérapies actuelles, basées sur la chimiothérapie agressive, ne sont pas optimales. A ce jour, un composé, le crizotinib, est utilisé en clinique pour le traitement des NSCLC ALK-dépendants. Cependant, les premières mutations conférant une résistance au crizotinib ont été décrites et ont freiné son utilisation dans le traitement des LAGC ALK+. Ainsi, malgré le succès thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinases dans le traitement du cancer, des résistances acquises se développent fréquemment. Dans ce contexte, l'inhibition de l'autophagie cytoprotectrice, a été proposée pour éradiquer les cellules tumorales et empêcher l'émergence de résistances, notamment aux inhibiteurs de tyrosine kinases oncogéniques. Nous avons récemment démontré qu'une autophagie cytoprotectrice est activée après l'inhibition de ALK dans les LAGC et que son inhibition augmente l'action anti-tumorale du crizotinib. Une analyse du transcriptome a montré une augmentation de l'expression de nombreux gènes de la machinerie autophagique comme ULK1, LC3 ou ATG16 après traitement au crizotinib des LAGC. De nouveaux résultats préliminaires nous ont permis d'identifier un ensemble de microARN exprimés de manière différentielle dans les ALCL sous traitement au crizotinib. Les microARN étant connus comme des régulateurs fins de l'expression de gènes, nous rechercherons si certains d'entre eux pourraient réguler efficacement les gènes de la machinerie de l'autophagie. Le but de notre étude est de sélectionner quelques microARN d'intérêt et de confirmer leur rôle dans la régulation de la machinerie autophagique. Cette stratégie pourrait conduire à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques qui, à terme, devraient aider à lutter contre les résistances émergentes au crizotinib

R63
Le métabolisme de la sphingosine 1-phosphate : nouvelle voie de régulation de la sensibilité des cellules de mélanome aux thérapies ciblées

GARANDEAU David, BATS Marie-Lise, ALBINET Virginie, GARCIA Virginie, LEVADE Thierry, ANDRIEU-ABADIE Nathalie

Inserm UMR1037 Equipe 4, Labellisée Ligue Contre le Cancer 2013, Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, France Toulouse

La sphingosine 1-phosphate (S1P) est un oncométabolite lipidique qui favorise la prolifération et la survie des cellules tumorales. Son métabolisme est altéré dans les cellules mélanocytaires. En particulier, la S1P lyase, l'enzyme qui dégrade la S1P, est sous-exprimée dans les cellules de mélanome comparées aux mélanocytes sains (Colié et al, Cancer res 2009). Dans ce travail, nous montrons que la surexpression de la S1P lyase dans des mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAFV600E se traduit par une sensibilisation de ces cellules à l'apoptose induite par la dacarbazine (DTIC) ou le vémurafénib (PLX4032). Ce phénomène est associé à une diminution de l'expression de la protéine Mdm4, une ubiquitine ligase surexprimée dans 65% des mélanomes qui inhibe p53. La surexpression de la S1P lyase s'accompagne aussi d'une diminution de MITF, un acteur majeur de la différenciation mélanocytaire et de la survie des mélanomes. p53 et MITF sont connus pour réguler la transcription des membres de la famille de Bcl-2. Dans les cellules de mélanome, des modifications d'expression de S1P lyase se traduisent par une forte diminution des transcrits de Bcl-2, une forte diminution du ratio Bcl-2/Bim et favorisent l'activation des caspases-3, -8 et -9. A l'inverse, une résistance au DTIC et au PLX4032 est observée dans des mélanomes dans lesquels l'expression de SPHK1, l'enzyme qui produit la S1P est augmentée. Ainsi, en contrôlant l'expression de protéines clés de la survie cellulaire, le métabolisme de la S1P pourrait représenter une nouvelle voie thérapeutique permettant d'améliorer l'efficacité des thérapies ciblées.

R64
Immortalisation de cellules primaires tumorales

GENNETIER Aurélie, KARMOUS GADACHA Ouissem

IRB U1040 INSERM Montpellier

Ce projet a pour objectif d'immortaliser des cellules primaires tumorales issues de gliomes de bas grade et de plasmocytes de myélomes multiples. En effet, ces cellules tumorales ne prolifèrent pas ou peu *in vitro* ce qui est un obstacle important pour leur étude et la recherche de traitements innovants. Afin de stimuler la prolifération cellulaire, nous avons modulé l'expression de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (MCL1, TP53, RB1, Cycline D1, CDK4mutée). Ces modifications ont été apportées par des infections lentivirales permettant une expression transitoire afin de permettre la prolifération cellulaire puis de rétablir un phénotype proche de celui des cellules primaires grâce à la régulation du système d'expression par un répresseur (système tet on/off). A présent, des tentatives d'immortalisation ont été réalisées pour 7 tumeurs gliales et 5 myélomes multiples. Les analyses en cours seront présentées. Programme de recherche financé par le SIRIC Montpellier

R65
Identification et caractérisation des cellules tumorales circulantes dans le cancer colorectal

Grillet F.[1], Bayet E.[1], Mazard T.[2], Assenat E.[2], Ollier J.[1], Bourgaux JF.[3], Prudhomme M.[4], Hollande *F.[1,5], Pannequin* J.[1]

1- Equipe signalisation et cancer, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France ; 2- Service d'Oncologie médicale, Hôpital St Eloi, CHRU Montpellier, France ; 3- Service Hépato-Gastro-Entérologie, CHU Carémeau, Nîmes, France ; 4- Service de Chirurgie Digestive et Cancérologie Digestive, CHU Carémeau, Nîmes, France ; 5- Department of Pathology, The University of Melbourne, Australia * Joint-senior authors

Les Cellules Tumorales Circulantes (CTC) sont directement impliquées dans la progression tumorale et le développement métastatique dans plusieurs cancers solides dont le cancer colorectal. La littérature récente suggère que seule une fraction des CTC pourrait présenter un phénotype de Cellules Initiatrice de Tumeur (CIT) impliquant un fort potentiel pour initier des métastases. Cependant, peu d'informations sont actuellement disponibles sur les caractéristiques de ces CIT. Dans cette étude, nous avons choisi d'isoler les CTC présentant des caractéristiques fonctionnelles de CIT en se basant sur leur capacité d'auto-renouvellement *in vitro*, sans utiliser de marqueur sélectif pouvant restreindre la diversité des cellules isolées. Nous avons établi la première lignée de CTC humaine à partir d'un échantillon de sang de patient atteint de cancer colorectal. Cette lignée, développée en utilisant des conditions de culture spécifiques maintenant des caractéristiques de CIT, présente une grande capacité à former des sphéroïdes et exprime fortement plusieurs marqueurs de CIT. Nous avons également montré la présence de marqueurs épithéliaux et mésenchymateux suggérant une plasticité épithélio-mésenchymateuse au sein de cette lignée. Ces cellules sont finalement tumorigènes après injection sous cutanée dans des souris immunodéprimées et sont fortement résistantes à la chimiothérapie. Nos résultats confirment d'abord la présence de CITs au sein des CTC. D'autre part, cette lignée de CTC représente un outil précieux pour l'étude des mécanismes impliqués dans la dissémination tumorale et pour la recherche de nouveaux biomarqueurs associés à la formation de métastases. Enfin, cette lignée ouvre des portes pour la concrétisation de la médecine personnalisée, en effet avec une simple prise de sang il sera possible de tester à long terme différentes drogues afin de tester la plus efficace et adaptée à chaque patient.

R66
Claudine-1 : nouvelle cible thérapeutique dans le cancer colorectal

Guéguinou Nathan, Torro Adeline, Vié Nadia, Pugnière Martine, Busson Muriel, Garambois Véronique, Aït-Arsa Imade, Mollevi Caroline, Boissière Florence, Bibeau Frédéric, Gongora Céline, Martineau Pierre, Del Rio Maguy

IRCM Montpellier

Les cancers colorectaux (CCR) se situent au 3e rang à la fois en terme d'incidence et de mortalité des cancers en France, les deux sexes confondus. Les CCR sont traités par chirurgie et par chimiothérapie (avec un taux de réponse de 50%). L'efficacité et le taux de survie ont été améliorés grâce à l'utilisation de thérapies ciblées utilisant des anticorps monoclonaux. Ceux utilisés aujourd'hui dans le CCR ciblent le récepteur à l'EGF (Cetuximab, Panitumumab) et le VEGF (Bevacizumab). Cependant, pratiquement 40% des patients atteints de CCR ne répondent pas à ces traitements, notamment à cause de la mutation de la protéine KRas en aval dans la voie de signalisation du récepteur à l'EGF. Il est donc indispensable de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour traiter les CCR. Notre projet a pour but de valider une nouvelle cible, la Claudine-1 (CLDN1), une protéine transmembranaire des jonctions serrées, pour le traitement des CCR. Cette protéine apparaît être un candidat idéal pour une thérapie ciblée puisqu'elle possède deux boucles extracellulaires permettant d'être accessible aux anticorps thérapeutiques. De plus, son niveau d'expression est directement corrélé à la progression tumorale des CCR. Cette protéine est en lien avec les voies de signalisation cellulaires impliquées dans la survie, la migration ou encore la prolifération cellulaire. Des anticorps monoclonaux anti-CLDN1 ont été produits au laboratoire. Les premiers résultats montrent qu'*in vitro*, un de ces anticorps (6F6C3) est capable de diminuer la survie et la migration de cellules tumorales. De plus, *in vivo*, nous avons observé un ralentissement de la croissance tumorale chez des souris xénogreffées et traitées avec le 6F6C3. Le ciblage de CLDN1 pourrait donc représenter une nouvelle alternative thérapeutique pour traiter le CCR.

R67
Développement d'inhibiteurs et de biosenseurs de modifications post-traductionnelles.

Guglielmi Laurence[1], Cassimeris Lynne[2], Denis Vincent[1], Dompnier Claire[1], Robin Gautier[1], Larroque Christian[1], Martineau Pierre[1]

1- IRCM - INSERM U896 Montpellier; 2- Lehigh University Bethlehem, PA, USA

Les cellules humaines contiennent plus de 200 modifications post-traductionnelles (PTM) dont le rôle et l'importance cliniques sont encore pour la plupart inconnus. Un des aspects important de ces modifications est qu'elles sont en grande majorité dynamiques, ce qui rend leur étude encore plus difficile. Un grand nombre de dérégulations des PTM ont été impliqués dans des mécanismes intimement liés au cancer, comme le cycle cellulaire, la prolifération, la mort cellulaire. Les outils disponibles pour l'étude des PTM sont peu nombreux et ne donnent qu'une vision statique ou modélisée de leur fonction. Nous avons développé des outils innovants permettant de suivre la dynamique des PTM dans les cellules vivantes. Notre approche repose sur l'utilisation de fragments d'anticorps scFv fusionnés à la GFP exprimés de façon ectopique au sein de cellules vivantes et ciblant des PTM. Ces intracorps conservent la haute spécificité largement utilisée au laboratoire de la molécule anticorps dans les systèmes *in vitro*, mais la transfère dans un contexte de cellules vivantes. Nous avons ainsi sélectionné et étudié un biosenseur spécifique de la forme Tyrosinée de la tubuline permettant une étude de la dynamique des microtubules. Le développement d'intracorps spécifiques, biosenseurs ou encore inhibiteurs, peut être exploité pour une meilleure compréhension des connections entre les modifications post-traductionnelles, l'agressivité tumorale et la réponse aux drogues, ainsi que pour cribler des inhibiteurs spécifiques de ces PTM, et pour des applications diagnostiques.

R68
Protein Tyrosin Phosphatase PTPL1/PTPN13, New candidate for breast tumour suppressing

HAMYEH Mohamed, TOMSUK Ozlem, AYAD Oalid, PUECH Carole, FREISS Gilles

Institut de cancérologie de Montpellier Montpellier

Abstract Breast cancer is a major problem of the public health which the incidence continues to increase. Mortality is linked to the metastasis. PTPL1 studies, the largest Protein tyrosine phosphatase, have shown that it presents the characteristics of tumor suppressor gene and that it has a role in the signaling pathways involved in the motility and invasion. Our team has succeeded to establish an isogenic cellular model capable of expressing PTPL1 in inducible fashion in a highly invasive cell lines. Recently, we have shown that functional PTPL1 expression has a negative impact on migration and invasion and promotes adhesion. Interestingly, the phosphatase dead mutant showed the same phenotype as the transfection control, this makes evidence that PTPL1 activity is crucial for the aggressiveness inhibition. Later on, we will test PTPL1 overexpressing clones tumorigenicity *in vivo* in mice. Therewith, we proposed to study the signaling pathways regulated by PTPL1, for this we opted for proteomic comparative approach, the SILAC.

Our preliminary findings concerning PTPL1 signaling pathways show that PTPL1 regulates the phosphorylation of some junction proteins. Thank to the substrate trapping mutant, we will use the same approach to seek for new PTPL1 substrates or partners, where also the first trials gave an encouraging results. Finding out new substrates and decrypting new signalization pathways of PTP1 would contribute to the innovation of targeted therapy.

R69

La levée de la répression épigénétique de MIR150 permet de stopper la croissance des cellules lymphomateuses NPM-ALK positives résistantes au crizotinib

Hoareau-Aveilla C.[1], Valentin T.[1], Daugrois C.[1], Mittou G.[1], Brousset P.[1,2], Meggetto F.[1]

1- Inserm, UMR1037 CRCT, F-31000 Toulouse, France ; 2- Département de Pathologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France

Le Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules (LAGC) est un lymphome agressif rare résultant d'une prolifération anormale de lymphocytes T. Ils sont divisés en deux entités distinctes par l'OMS (Organisation mondiale de la Santé), les LAGC-ALK$^+$ et LAGC-ALK$^-$ en fonction de l'expression de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

L'expression anormale de ALK résulte dans la plupart de ces lymphomes de la translocation chromosomique t(2, 5)(p23; q35) conduisant à la fusion des gènes nucléophosmine (*NPM*) et *ALK*. La protéine de fusion résultante, NPM/ALK, est constitutivement active et induit la transformation tumorale. Des travaux provenant entre autre de notre laboratoire ont révélé que certains des effecteurs de la kinase NPM/ALK sont des microARN et que la modulation de leur expression est cruciale pour la prolifération et la survie des cellules transformées.
Nous avons généré un modèle de souris transgéniques exprimant la protéine NPM/ALK de manière inductible dans le système hématopoïétique. Ces souris développent des lymphomes lorsque NPM/ALK est exprimée. Une analyse micro-Array a révélé que miR150 est l'un des microARN les plus sous-exprimés dans ces lymphomes. De plus, nous avons montré que miR150 est sous-exprimé dans des biopsies de patients et dans des lignées humaines LAGC-ALK$^+$ et que cette répression de miR150 requiert l'activité de NPM/ALK. En effet, NPM/ALK inhibe la transcription du gène MIR150 via un mécanisme épigénétique impliquant les protéines STAT3 et DNMT1. Cette répression de miR150 entraine la surexpression de la protéine c-MYB une des cibles de miR150. c-MYB est un facteur de transcription favorisant la prolifération cellulaire. De façon intéressante, la transfection de miR150 ralentit la croissance des cellules LAGC–ALK$^+$ *in vitro* et inhibe leur capacité à former des tumeurs lors d'une xénogreffe chez la souris. Le microARN miR150 exerce donc une fonction de suppresseur de tumeur dans le lymphome anaplasique à grandes cellules. De plus nous avons mis en évidence que l'utilisation de l'agent déméthylant décitabine permet de restaurer l'expression de miR-150 et ainsi stopper la croissance des cellules LAGC-ALK+ résistantes au crizotinib. Nos résultats montrent donc que l'utilisation de drogues déméthylantes seules ou en combinaison avec le crizotinib pourrait être bénéfique pour les patients atteints de lymphomes ALK(+) ainsi que pour les autres cancers exprimant la kinase oncogénique ALK.

R70

Régulation de la bêta-caténine par les microARNs dans l'hépatoblastome

Indersie Emilie[1], Lesjean Sarah[1], Sagliocco Francis[1], Buisson Anthony[1], Ramalho Ludovic[1], Brugières Laurence[2], Fabre Monique[2], Buendia Marie-Annick[3], Grosset Christophe[1]

1- INSERM U1053, Université de Bordeaux Bordeaux ; 2- Institut Gustave Roussy Villejuif ; 3- INSERM U785, Université Paris-Sud Villejuif

L'hépatoblastome (HBL), principale tumeur pédiatrique du foie, se développe majoritairement chez des enfants âgés de moins de 5 ans. Son traitement associe une chimiothérapie pré- et post-opératoire à l'excision de la tumeur par voie chirurgicale. L'amélioration de la prise en charge clinique assure la guérison d'environ 70% des patients, mais les traitements chimiothérapeutiques ont également des effets toxiques irréversibles (stérilité, perte d'audition…). De plus, aucun traitement n'est efficace pour les patients souffrant de tumeurs multifocales, métastatiques et/ou chiomiorésistantes. Des études ont montré que l'HBL est caractérisé par une activation aberrante de la voie de signalisation Wnt et des mutations activatrices de la bêta-caténine. Une dérégulation des microARNs (miARNs) a également été mise en évidence dans les tumeurs et participe à la carcinogenèse hépatique.

Une thérapie utilisant les miRNAs est actuellement en cours d'essais cliniques dans le cancer du foie chez l'adulte, soulignant la pertinence de développer une thérapie similaire dans l'HBL.
A l'aide du système de criblage Dual-Fluorescence FunREG développé par l'équipe, nous avons identifié et validé 9 nouveaux miARNs capables d'inhiber l'expression de la bêta-caténine dans les cellules d'HBL. Parmi ces miARNs, certains inhibent également l'ARN messager de la bêta-caténine. De plus, au moins deux d'entre eux sont sous-exprimés dans les tumeurs d'HBL par rapport au foie normal.
Des analyses sont en cours pour définir leur mécanisme d'action et évaluer leur capacité à bloquer la croissance tumorale en laboratoire. Ces analyses seront alors suivies d'études chez l'animal. Si nos données le démontrent, ces miARNs pourraient être utilisés en clinique pour traiter les enfants atteints d'HBL. Etant donné que la bêta-caténine est un oncogène connu dans de nombreux cancers, les résultats de notre étude pourraient être appliqués à d'autres types de cancers chez l'adulte comme chez l'enfant.

R71

Role of p27/Kip1 in cell migration and invasion via the regulation of Rho-family GTPases and Cortactin.

Jeannot Pauline[1], Besson Arnaud[1], Katsube Takanori[2]

1- CRCT Toulouse; 2- NIRS Chiba (Japan)

p27 is a cyclin/CDK inhibitor and this function confers tumor suppressor activity to this protein when located in the nucleus. Surprinsigly, p27 may also have oncogenic functions depending on the cellular context. A number of clinical studies have reported increased levels of p27 or its cytoplasmic localization in subsets of several types of high grade tumors, this correlated with agressive disease, increased metastasis and poor prognosis. Moreover, knock-in mice in which p27 is replaced by an allele carrying point mutations that abolish its ability to bind and inhibit cyclin-CDK complexes are more susceptible to tumorigenesis compared to both wild-type and knock-out mice, revealing an oncogenic role of p27 that is independent of its cyclin-CDK inhibitory function. We are currently trying to understand how p27 may act as an oncogene in the cytoplasm. We previously found that p27 interacts with the GTPase RhoA and regulate its activity, this was important for the control of cell migration. We recently found that p27 interacts with RhoC, another member of the Rho-family GTPases, and with Cortactin. Both proteins are involved in regulation of cell migration and invasion. We characterized these interactions by pull-down and co-immunoprecipitation and found deletion mutants unable to bind each other. We also found that p27 can modulate the phosphorylation of cortactin on sites known to be involved in the regulation of migration. We are currently performing cell motility, invasion and invadopodias assays to understand the roles of these new interactions. We are also trying to determine if p27 can regulate the interaction between RhoC or Cortactin with their respective partners.
These studies will improve our understanding of how p27 can regulate cell migration and invasion and its role in tumor progression.

R72

Rôle de la tyrosine kinase Syk, un candidat suppresseur de tumeur, dans l'adhésion intercellulaire et la polarisation des cellules de cancer du sein

Kassouf Toufic[1], Larrive Romain[2], Bettache Nadir[2], Mérezègue Fabrice[3], Morel Anne[2], Urbach Serge[4], Montcourrier Philippe[1], Coopman Peter[1]

1- IRCM, INSERM-U896 Montpellier ; 2- CRBM, CNRS-UMR 5237 Montpellier ; 3- Université Montpellier 2 Montpellier ; 4- IGF, CNRS-UMR 5203 / INSERM-U661 Montpellier

Syk est une protéine kinase qui a longtemps été étudiée dans les cellules hématopoïétiques. L'équipe a montré que Syk est aussi exprimée dans les cellules épithéliales mammaires et que son expression est perdue au cours de l'acquisition d'un phénotype invasif. Des modèles de xénogreffe montrent que Syk agit comme un suppresseur de tumeurs dans le cancer du sein. Ces observations ont été étayées par des études cliniques qui montrent que la perte d'expression de Syk correspond à un risque accru de développement de métastases.

Par une approche protéomique, nous avons identifié de nombreuses protéines impliquées dans l'adhésion intercellulaire et la polarisation épithéliale comme des substrats potentiels de Syk. Par une approche de phosphorylation *in vitro*, nous avons démontré que la E-cadhérine et différentes caténines sont des substrats directs de Syk. Les résidus tyrosines phosphorylés par Syk sur ces protéines ont été identifiés par spectrométrie de masse et des anticorps spécifiques correspondants ont été générés. En immunofluorescence, Syk endogène colocalise avec la E-Cadhérine au niveau des jonctions adhérentes et la surexpression de Syk stimule la phosphorylation de la E cadhérine et des caténines au niveau des contacts intercellulaires. Des expériences d'immunoprécipitation montrent que la phosphorylation des protéines E-cadhérine et caténines n'aboutit pas à la dissociation du complexe des jonctions adhérentes. Avec des tests fonctionnels, l'extinction de Syk par shRNA dans une lignée de cancer de sein inhibe partiellement la ré-agrégation intercellulaire et augmente l'invasion et la migration cellulaires. Inversement, la surexpression de Syk inhibe la migration et l'invasion. En conclusion, Syk semble jouer un rôle dans la stabilisation des jonctions intercellulaires via la phosphorylation du complexe E-cadhérine/caténines. La perte de l'expression de Syk entrainerait une déstabilisation de ces complexes qui favoriserait l'invasion.

R73
Proprotein convertases (PCs) and liver colorectal metastasis

Siegfried Geraldine, Lalou Claude, Khatib Majid

INSERM U1029, Pessac

As many as 50 % of the patients with a primary malignancy develop metastases in the liver. The isolated hepatic metastases most commonly occur from colorectal and neuroendocrine tumors and have a limited successful curative option. Previously we reported that metastatic tumor cells entering the hepatic circulation rapidly induce a cytokine (Il-1 alpha and TNF-alpha) cascade leading to adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) induction and subsequently liver metastasis. Here, we investigate the effect of the blockade of the proprotein convertases (PCs) activity on these processes and colon cancer cell induced-colorectal liver metastasis. Using the PC inhibitors alpah1-PDX and profurin and human (HT-29) and murine (CT-26) colon cancer cells, we found that these inhibitors induced a significant decrease of liver metastasis (70-80 %) after their inoculation in the hepatic circulation into mice. Analysis of livers derived from HT-29/PDX or CT-26/PDX-injected mice, showed low basal levels of cytokine and adhesion molecules mRNA as compared to those derived from HT-29 or CT-26-injected mice. Likewise, *in vitro* PCs activity of HT-29 and CT-26-induced liver metastases was reduced by up to 50% . This incremental increase in adhesion is dependent on the level of the adhesion molecule E-selectin expressed by HUVEC cells, as assessed by a neutralizing anti-E-selectin antibody and reduced proliferation and survival of injected tumor cells. These results demonstrate the importance of the PCs in regulating molecules and processes implicated in early and late events of liver metastasis, thus suggesting that inhibition of PCs may provide a potentially useful strategy for the prevention of colorectal liver metastasis.

R74
Les vaisseaux sanguins HEV contre le cancer: régulation, fonction et impact thérapeutique

Laffont Robin, Lafouresse Fanny CNRS, Pichery Mélanie, Bellard Elisabeth, Ortega Nathalie, Girard Jean-Philippe

CNRS, IPBS (Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale) Toulouse

Les vaisseaux sanguins HEV (high endothelial venules) sont normalement présents dans les noeuds lymphatiques et spécialisés dans l'entrée des lymphocytes provenant du sang. Récemment, nous avons trouvé des vaisseaux HEV dans le stroma tumoral de patients. Bien que les vaisseaux sanguins et l'angiogenèse soient généralement associés à une croissance tumorale et un mauvais devenir clinique, de hautes densités en vaisseaux HEV dans les tumeurs mammaires et les mélanomes ont été corrélées à une forte infiltration de lymphocytes T cytotoxiques et un bon pronostic. Cela suggère que les vaisseaux HEV ont un rôle important dans l'élimination de la tumeur, en tant que porte d'entrée majeure pour les lymphocytes « tueurs » (Martinet L, Garrido I, […], Girard JP, Cancer Res 2011).
Il est important de mieux définir les mécanismes régulant leur formation. Nous avons ainsi montré que les cellules dendritiques et la voie lymphotoxine sont cruciales pour maintenir le phénotype HEV dans les nœuds lymphatiques (Moussion C, Girard JP, Nature 2011).

De plus, nous avons caractérisé de nouveaux modèles chez la souris. Nous avons trouvé des vaisseaux HEV dans deux modèles de tumeurs sous-cutanées. En utilisant des souris Rag2-/- et Lymphotoxine beta-/- x LIGHT-/-, nous avons démontré l'implication des lymphocytes T et B et de la voie lymphotoxine dans la formation des vaisseaux HEV de tumeurs.
Nous avons aussi découvert plusieurs composés, les HICs (HEV-inducing compounds), qui permettent de nouvelles approches pour l'induction ectopique de vaisseaux HEV. Appliqués sur la peau, ils induisent des vaisseaux HEV dans le derme, et un recrutement local de cellules immunitaires. Je détermine actuellement l'impact des HICs en tant qu'agents anti-cancéreux sur des modèles murins de mélanome cutané.
Ensemble, ces études seront importantes pour le traitement du cancer, en apportant une meilleure compréhension de la régulation, la fonction et l'impact thérapeutique des vaisseaux HEV de tumeurs.

R75
Lymphadenopathy in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia relies on CD62L Expression

Lafouresse Fanny[1], Bellard Elisabeth[1], Laurent Camille[2], Moussion Christine[1], Ysebaert Loïc[3], Girard Jean-Philippe[1]

1- CNRS U5089, IPBS Toulouse ; 2- Laboratoire d'anatomie et de cytologie, IUC Toulouse ; 3- INSERM U1037, CRCT Toulouse

B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) is characterized by the progressive accumulation of B-CLL cells in the blood, bone marrow, spleen and lymph nodes (LNs). LNs are sites of malignant proliferation and LN enlargement is associated with poor prognosis in the clinics. Although chemotherapy and immunotherapy are effective at targeting circulating B-CLL cells, LN resident B-CLL cells are resistant to treatment and are often the source of relapse. The aim of our study was to provide a better understanding of the mechanism of B-CLL cell entry into LNs in order to reduce B-CLL residency within LNs during treatment. First, we showed by immunohistochemistry that the density of high endothelial venules (HEVs) present within LNs of B-CLL patients was abnormally high. The observation of B-CLL cells stuck on HEV lumen suggests that those vessels were functional. Then, using intravital microscopy, we studied the behavior of B-CLL patient cells within high endothelial venules (HEVs) of mouse peripheral LNs. We found that B-CLL cells from patients with clinical lymphadenopathy expressed a higher level of the LN homing receptor CD62-L than B-CLL cells from patients without LN enlargement. High levels of CD62-L expression correlated with an increased proportion of cells that rolled and stuck on LN HEVs. Finally, we investigated the *in vivo* effects of Idelalisib, a PI3K inhibitor, on B-CLL cell entry into LNs. A significantly reduced proportion of circulating B-CLL cells rolled and stuck on HEVs after treatment which correlated with a lower CD62L expression level. Together, our findings provide a better understanding of lymphadenopathy in CLL and clues to reduce B-CLL cell residency within LNs.

R76
Exosomes as actors of adipocytes/melanoma cross-talk

Lazar Ikrame[1], Clement Emily[1], Ducoux-Petit Manuelle[1], Schiltz Odile[1], Valet Philippe[2], Muller Catherine[1], Nieto Laurence[1]

1- IPBS Toulouse ; 2- I2MC Toulouse

- Résumé non diffusable -

R77
Rôle du couple cellules souches mésenchymateuses/macrophages dans l'acquisition de la chimiorésistance par les cellules d'adénocarcinome ovarien

Augustin Le Naour[1], Benoît Thibault[1], Lise Lefèvre[2], Luc Sensebé[3], Bernard Pipy[2], Jean-Pierre Delord[1], Agnès Coste[2], Bettina Couderc[1]

1- Laboratoire d'individualisation du traitement des cancers ovariens et ORL. EA 4553 Université Paul Sabatier, Toulouse ; 2- IRD, UMR 152, MRN2i, Université Paul Sabatier, Toulouse ; 3- EFS, UMR 5273, INSERM U1031, Toulouse.

Le cancer ovarien est la 4ème cause de décès féminin par cancer. Son taux de survie à 5 ans reste stable et médiocre (< 30%) dû à un haut taux de rechute et à la fréquente acquisition d'une résistance aux sels de platine Nous nous intéressons au dialogue établi entre les cellules tumorales ovariennes (CTO), les cellules souches mésenchymateuses (MSC) et les macrophages et nous émettons l'hypothèse que ces interactions complexes pourraient être impliquées dans la régulation de l'angiogenèse tumorale et la chimiorésistance du cancer ovarien.
Par analyse TMA (tumor micro array) d'un ensemble de tumeurs ovariennes, nous avons pu montrer que la présence de MSC associées au cancer (CA-MSC) était corrélée à un haut grade des tumeurs et constituait un facteur de mauvais pronostic concernant le statut de sensibilité des tumeurs aux sels de platine. Ces CA-MSC proviennent probablement de l'activation de MSC naïves par un facteur sécrété par les CTO permettant l'acquisition d'un phénotype de fibroblastes associés au cancer aux fonctions pro-tumorales.
En retour, ces CA-MSC activent les CTO et induisent, potentiellement *via* la synthèse par ces dernières de molécules pro-angiogéniques (VEGF, IL-6 et IL-8), l'acquisition d'une résistance au carboplatine par les CTO en induisant la phosphorylation d'Akt et de l'un de ses effecteurs, XIAP, entraînant l'inhibition des caspases effectrices 3 et 7.
Nous avons également montré que les CA-MSC étaient capables d'activer le recrutement de macrophages vers le site tumoral et de les polariser en un phénotype M2c ou M2d aux fonctions pro-tumorales. Lors d'une étude rétrospective sur des biopsies tumorales, nous avons montré que le recrutement massif de macrophages au niveau des tumeurs ovariennes était corrélé à un mauvais pronostic pour les patientes.
Nous présenterons ici la caractérisation de l'effet de l'interaction MSC/macrophages sur la chimiorésistance des CTO au carboplatine.

R79

Cross talk between autophagy and Calcium signaling during ATRA-induced granulocytic differentiation of acute promyelocytic leukemia cells

MERHI Faten, VACHER Anne-Marie, VACHER, DJAVAHERI-MERGNY Mojgan

Inserm Vinco U916 Bordeaux

Acute Promyelocytic leukemia (APL) is hematological disease characterized by an arrest of cells differentiation at promyelocyte stage, in addition to resistance to apoptosis. All-trans retinoic acid (ATRA), a potent activator of cellular differentiation and death of APL cells, has been shown to effectively promote clinical remission of APL when combined with chemotherapy. We, previously, demonstrated that, in addition to differentiation induction, ATRA activates autophagy, a process that prolongs the life span of mature cells. Yet, the mechanism underlying the regulation of autophagy by ATRA is not elucidated.
Here, we investigated the role of the Calcium (Ca2+) signaling in the course of ATRA-induced differentiation of APL cells. We show that ATRA facilitates Store-Operated Ca2+ Entry in NB4 cells, an *in vitro* APL cell line model. Pharmacological inhibition of Ca2+ influx counteracts the induction of autophagy by ATRA suggesting that Calcium signaling regulates autophagy during differentiation process. We are currently investigating the functional role of calcium signaling during granulocyte differentiation of APL cells.

R80

Les adipocytes entourant la tumeur entrainent un remodelage métabolique favorisant l'invasion tumorale dans le cancer du sein

Milhas Delphine[1], Wang Yuan Yuan[1], Dirat Béatrice[1], Attané Camille[2], Alet Nathalie[3], Hervé Caroline[3], Escourrou Ghislaine[4], Bono Françoise[3], Valet Philippe[2], Muller Catherine[1]

1- CNRS Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale Toulouse ; 2- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM U1048 Toulouse ; 3- Sanofi Recherche et Développement, Early to Candidate DPU Toulouse ; 4- Service d'Anatomo-Pathologie, Hôpital de Rangueil Toulouse

Parmi les cellules qui constituent le stroma tumoral du cancer du sein, les adipocytes sont probablement celles donc le rôle a été le moins bien caractérisé malgré le fait que les adipocytes représentent un des types cellulaires prédominants de ce stroma. L'identification d'un rôle des adipocytes dans la progression tumorale est un point important en médecine humaine puisqu'il a été montré que l'obésité est un facteur pronostique négatif dans le cancer du sein.
Dans le cancer du sein, nous avons montré (y compris dans les tumeurs mammaires humaines) que les adipocytes au front invasif de la tumeur présentent une délipidation, une diminution des marqueurs adipocytaires, cellules que nous avons appelé des Cancer-Associated Adipocytes (CAAs) (Dirat et al, Cancer Research : 71:2455-2465, 2011). Nos résultats actuels montrent que les acides gras libres (AGLs) libérés lors de la lipolyse induite dans les CAAs par les sécrétions tumorales peuvent être transférés et stockés sous la forme de triglycérides (TG) par les cellules cancéreuses. La coculture en présence d'adipocytes s'accompagne d'une augmentation de la beta-oxydation des acides gras (FAO) complète associée à une augmentation de PGC-1alpha ainsi que de ses cibles PPAR-alpha et PPAR-gamma. Parallèlement, on retrouve une augmentation de la biogenèse mitochondriale. De façon très intéressante, la caractérisation extensive du métabolisme de ces cellules montre que la FAO est découplée de la production d'ATP ce qui est confirmé par l'augmentation de l'expression d'une protéine de découplage, UCP-2 et de la protéine IF1, inhibiteur naturel de l'ATPase. L'existence de ce remodelage métabolique favorise l'invasion tumorale in vitro et *in vivo* comme le montrent des expériences utilisant un inhibiteur de la FAO et/ou des lignées où l'expression d'une enzyme clé de cette voie métabolique est inhibée. Ces résultats montrent qu'un dialogue métabolique inédit s'instaure entre cellules tumorales et adipocytes et soulignent l'intérêt de l'inhibition de la beta-oxydation des lipides dans le traitement du cancer du sein.

R81

L'action anti-tumorale du crizotinib dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-positifs est potentialisée par inhibition de l'autophagie

Mitou G.[1, 2, 3], Frentzel J.[1, 2, 3], Desquennes A.[4], Le Godinec S.[4, 7], AlSaati T.[5], Beau I.[6], Lamant L.[1, 2, 3, 7, 8], Meggetto F.[1, 2, 3], Espinos E.[1, 2,3,7], Codogno P.[9], Brousset P.[1, 2, 3, 7, 8], Giuriato S.[1,2,3]

1 - Inserm, UMR1037 CRCT, 31000 Toulouse, France 2 - Université Toulouse III - Paul Sabatier, UMR1037 CRCT, 31000 Toulouse, France 3 - CNRS, ERL5294 CRCT, 31000 Toulouse, France 4 - Phenotyping Service, INSERM-US006 ANEXPLO/CREFRE, Toulouse, France 5 - INSERM/UPS - US006/CREFRE, Service d'Histopathologie, CHU Purpan, 31024, Toulouse, France 6 - INSERM U984; Université Paris-Sud 11; Châtenay-Malabry, France 7 - Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France 8 - Department of Pathology, Purpan Hospital, Toulouse, France 9 - Institut Necker Enfants Malades, INSERM U1151 - CNRS UMR 8253, Paris, France

Le lymphome anaplasique à grandes cellules exprimant l'oncogène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) (LAGC) touche principalement les enfants et les jeunes adultes. Son traitement par chimiothérapie conduit à une survie globale à 5 ans s'élevant à 80%. Les rechutes sont souvent très agressives et mortelles et les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore connus. Il est donc nécessaire d'améliorer le traitement actuel. Le crizotinib, inhibiteur de ALK le plus avancé en clinique, est déjà utilisé pour le traitement de certains cancers du poumon associés à ALK. Cependant, l'apparition de résistances à cette molécule a été rapportée dans des lignées cellulaires et chez des patients. Ainsi l'utilisation du Crizotinib dans le traitement des LAGC est freinée du fait de l'apparition de ces résistances.
L'autophagie ayant été proposée comme un mécanisme de survie cellulaire, potentiellement impliqué dans l'acquisition de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinases, nous avons recherché si l'autophagie était activée en réponse au traitement Crizotinib des LAGC. Nos résultats démontrent 1) qu'une réponse autophagique est stimulée après l'inhibition spécifique de ALK dans les cellules LAGC ; 2) que cette autophagie induite lors de l'inactivation de ALK est cytoprotectrice. En effet, nos résultats montrent que l'inhibition de l'autophagie potentialise l'action anti-tumorale du Crizotinib. Cet effet a pu être observé *in vitro* sur la viabilité cellulaire et la clonogénicité des cellules LAGC mais aussi *in vivo*, dans un modèle de xénogreffe de tumeur où un traitement combiné par le crizotinib et la chloroquine induit une diminution très significative de la croissance tumorale par rapport au traitement par chacune des molécules seules. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une inhibition combinée de ALK et de l'autophagie par le crizotinib et la chloroquine (molécules déjà utilisés en essais cliniques) pourrait être bénéfique pour le traitement des LAGC ALK-positifs.

R82
Involvement of β-catenin in bile canaliculi organization of hepatocellular carcinoma cells

GEST Caroline, SENA Sandra LAGREE, Valérie PAYSAN Lisa, ROSENBAUM Jean, SALTEL Frédéric, MOREAU Violaine

INSERM U1053 Bordeaux

The hepatocyte polarity is often altered during liver carcinogenesis. Hepatocytes are non-columnar epithelial cells which apical poles constitute the bile canaliculi (BC), membrane structures responsible for primary bile secretion. The hepatocellular carcinomas bearing activated beta-catenin (b-cat) mutations are often associated with cholestasis, but the underlying molecular mechanisms are not defined. Our project aims to study the role of b-cat in hepatocyte polarity and BC organization.
We used the HepG2 cell line that has the specificity to i) form BC *in vitro* and ii) carry two different b-cat alleles: one encoding wild-type (WT) b-cat and the other encoding a constitutively active mutated b-cat. This specific setting allowed us to design a siRNA approach to specifically deplete WT and/or mutated b-cat. We found that this model allows uncoupling of the two functions of b-cat in the same cellular background: nuclear/transcriptional activity, almost exclusively mediated by the mutated b-cat, and membrane/structural activity, mediated by the WT b-cat. Our results further showed that WT and mutated b-cat play an antagonist role in BC organization. Indeed, depletion of WT and mutated b-cat induced, respectively, a decrease and an increase in BC number and size. We performed high-resolution STED microscopy to analyze the microvilli present inside BC and to confirm their alteration. In order to decipher the underlying molecular events, we performed a microarray analysis of HepG2 cells upon silencing of WT, mutated or both b-cat. Our preliminary results suggest that WT and mutated b-cat antagonistically regulate a specific pool of genes. These genes are currently under investigation to analyze their potential participation to BC formation.
Altogether our results demonstrated a key role of b-cat in BC organization and suggest that in hepatocellular carcinomas, activated mutations of b-cat contribute to BC alteration and loss of the epithelial phenotype of hepatocytes.

R83
Autophagy controls normal and leukemic hematopoietic stem cells proliferation but not survival in hypoxia

PASQUET Jean-Max

Inserm - U1035 - Biothérapies des maladies génétiques et cancers

Hematopoietic stem cells (HSC) are the reservoir for the continuous production of differentiated blood cells (1012 cells per day). In chronic myeloid leukemia (CML), these transformed HSC called leukemic stem cells (LSCs) initiate the diseases. Albeit tyrosine kinase inhibitors (TKIs) anti-Abl used in CML to block the deregulated activity of the Bcr-Abl tyrosine kinase induced remission in 90% of cases, they do not eradicate immature hematopoietic compartments. However, pharmacological inhibition of autophagy has been reported to sensitize LSC to TKI anti-Abl.
To elucidate if autophagy is important for stem cell survival and/or proliferation, we use hypoxic condition (0.1% O2 for 7 days) to induce quiescence followed by normoxic culture to mimic stem cell proliferation and commitment. Knockdown of Atg7 expression, a key player in autophagy, in K562 cell line inhibits autophagy compared to control cells. Upon 7 days in hypoxia both K562 and K562 shATG7 cells stopped to proliferate and a similar amount of viable cells remained. However, back to normoxia (20% O2 for 7 days) K562 cells proliferate whereas K562 shATG7 cells present strong apoptosis. Similar results were observed on both normal and CML CD34+ hematopoietic cells suggesting that autophagy is required for hematopoietic stem cells proliferation but not survival in hypoxia. All together, these results suggest that autophagy is critical for the proliferation of hematopoietic stem cells but not for the survival of normal or leukemic hematopoietic stem cells in hypoxic condition.

R84

Casein kinase 2 inhibition blocks the "Side population" in both normal and chronic myeloid leukemia CD34+ cells

PASQUET Jean-Max

Inserm - U1035 - Biothérapies des maladies génétiques et cancers

The stem cell compartment has been functionally correlated to the expression of the ABCG2 transporter which defines the "Side population" (SP). In the hematopoietic progenitor CD34+ compartment the SP is characterized by Hoechst or vibrant dye cycle extrusion and phenotypically by CD34+/CD38low/CD90+/CD133+ markers. In chronic myeloid leukemia (CML) the SP has been detected and ABCG2 activity is blocked by imatinib but few are known about their regulation. The SP is regulated by the PI3-Kinase/Akt pathway in normal condition. Moreover, ABCG2 expression is regulated by PTEN through a PI3-Kinase/Akt pathway in CML and the CD34+/CD38low cells is decreased by inhibition of CK2 and PI3-Kinase/Akt in acute myeloid leukemia. Here, we investigate if the SP is present in CML, if it is harboring similar phenotypic markers and if it is also regulated by PI3-Kinase/Akt and CK2 signaling. CD34+ cells were isolated from leukoreduction filters from healthy blood donors and from whole blood of CML patients at diagnosis in chronic phase. SP was detected by flow cytometry using vibrant dye cycle. Our results show that the SP is present in the CD34+ CML fraction and share similar phenotypic markers than normal SP. In addition, the inhibition of Akt or the upstream kinase CK2 block the SP in both normal and CML CD34+ cells suggesting a similar regulation of ABCG2. However, quantification of the SP shows an increase of the SP in CML. Albeit the SP represent a mean of 0.3% in normal CD34+ cells, in CML the SP is 1.2% of the whole CD34+ cells. This difference should be study to correlate this increase to a stronger stem cell compartment by measurement of engraftment using NSG mice in comparison to normal SP.

R86

PAR2 contrôle la survie des progéniteurs coliques via la régulation de GSK3beta

NASRI Imen[1], D'ALDEBERT Emilie[1], MEZGHANI-JARRAYA[2] , QUARANTA Muriel[1], FERRAND Audrey[1], CENAC Nicolas[1], VAN LANDEGHEM Laurianne[3], VERGNOLLE Nathalie[1], RACAUD-SULTAN Claire[1], BONNET Delphine[1,4], MAS Emmanuel[1,5]

1- UMR INSERM1043/CNRS5282 Toulouse ; 2- Raoudha Université de Sfax Sfax, Tunisie ; 3- INSERM U913 Nantes ;
4- Service de médecine interne CHU Purpan Toulouse ; 5- Service de gastroentérologie Hôpital des enfants Toulouse

L'incidence du cancer colorectal augmente en cas de maladie inflammatoire chronique intestinale. En dépit des thérapies anti-inflammatoires et de la surveillance par coloscopie, la survenue d'un cancer sur colite est de mauvais pronostic et manque de marqueurs prédictifs. La Glycogène Synthase Kinase 3beta (GSK3beta) est suractivée dans le cancer colique mais sa régulation est méconnue. Or, les « Protease-Activated Receptors » PAR1 et de PAR2 lient les protéases inflammatoires et sont impliqués dans la progression du cancer colorectal sans que le mécanisme en soit bien compris.
Cette étude vise à comprendre si les PARs régulent les voies de carcinogenèse colique, en particulier GSK3, et si chaque PAR a un rôle spécifique.
Après avoir étudié l'expression de PAR1 et de PAR2 dans les progéniteurs de la crypte colique humaine ou murine, lieu initial de la transformation tumorale, nous avons exploré leurs rôles dans la survie et la prolifération des cellules épithéliales cultivées en 3D. En effet, la culture en 3D basée sur les propriétés progénitrices de certaines cellules de la crypte permet de recréer l'architecture de la crypte colique. Ainsi, les spheroïdes de cellules épithéliales normales ou tumorales ont été stimulées par des peptides agonistes spécifiques de chacun des PARs. Alors que l'activation de PAR1 a induit une croissance des sphéroïdes, l'activation de PAR2 a au contraire diminué leur taille par rapport au contrôle. L'utilisation de sphéroïdes de colon n'exprimant pas PAR2 a démontré que PAR2 joue un rôle critique dans la survie des progéniteurs. L'étude de la régulation de GSK3, et son inhibition pharmacologique, montrent que PAR2 promeut la survie des progéniteurs en induisant l'activation de GSK3beta.
Cette étude montre une spécificité d'action de PAR2 sur la régulation de la survie des progéniteurs coliques via GSK3beta qui pourrait représenter une étape importante de la carcinogenèse colique et une nouvelle cible diagnostique et thérapeutique.

R87
Role of PXR in chemotherapy-induced colon cancer stem cell enrichment and tumor recurrence

Fatemeh Rajabi [1,2,3] , Chris Planque [1,2,3] , Frédéric Hollande[1,2,3,4], Julie Pannequin [1, 2, 3], Jean Marc Pascussi [1,2,3]

1- Centre National de la Recherche Scientifique, UMR5203, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France ; 2- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U661, Montpellier, France ; 3- Université Montpellier 1 et 2, UMR5203, Montpellier, France ; 4- Department of Pathology, University of Melbourne, Parkville, VIC3010 Australia
Fatemeh.Rajabi@Igf.Cnrs.Fr

Tumor recurrence after chemotherapy remains a major obstacle to successful cancer treatment. During recent years, the concept of cancer stem cells has evolved and is now widely accepted. Cancer stem cells (or tumor initiating cells) are a small subpopulation of cancer cells able to promote new tumors that are more aggressive and to induce metastases. They are characterized by an enhanced expression of “stem cell” and drug resistance genes. However, molecular events that govern the emergence of aggressive therapy-resistant cells with stem cell properties are poorly defined. Drug-escaped cells display an increased expression of “stem cell” markers and PXR.
PXR is a key transcription factor that regulates response to xenobiotic and drug metabolism. we previously demonstrate that it induces cytotoxic resistance by regulating expression of enzymes and transporters affecting chemotherapy metabolism in CRC cells.
We aim to decipher, the role of PXR in the emergence of drug-induced selection of cancer stem cell-like cells and the molecular events associated with the emergence of this population.
In this project, we apply new techniques such as RNA detection in live cells by nanoparticles and polysome profiling to address actively translating mRNAs. We observed 40 fold higher expression of ALDH1A1 in PXR over expressing clones in compare with LS174T WT clone. PXR knock down cells has 2.4 % ALDH1A1 activity while PXR expressing cells has 14 % ALDH1A1 activity in this cell line. We noticed 15 and 6 fold higher expression of UGT1A1 and ABCG2, respectively, in PXR over expressing cells.

R88
Establishment of novel preclinical melanoma models resistant to vemurafenib

Robichon Céline[1], Annereau Jean-Philippe[1], Gomes Bruno[1], Stennevin Aline[1], Pillon Arnaud[1], Pourtau Sandrine[1], Blanchet Jean-Christophe[1], Lestienne Fabrice[2], De Vries Luc[2], Cussac Didier[2], Ricome Christel[1], Bedjeguelal Karim[1], Bidaut Alexandre[3], Rochaix Philippe[4], Garrido-Stowhas Ignacio[4], Meyer Nicolas[5], Lamant Laurence[6], Guilbaud Nicolas[1], Bailly Christian[1], Kruczynski Anna[1]

1- Laboratoires Pierre Fabre Toulouse ; 2- Laboratoires Pierre Fabre Castres ; 3- Laboratoires Pierre Fabre Campans ; 4- Institut Claudius Regaud Toulouse ; 5- Hôpital Larrey Toulouse ; 6- CHU Purpan Toulouse

Malignant melanoma is the most aggressive form of skin cancer. Although it can be cured surgically if excised at an early stage, metastatic melanoma carries a poor prognosis with a median overall survival of 9–11 months and a 5-year survival of about 15%. The recently approved BRAF-selective inhibitors vemurafenib and dabrafenib demonstrate remarkable anti-tumor response rate in patients with oncogenic V600EBRAF mutant melanoma.
However most patients develop resistance within a year of treatment and alternative therapeutic strategies to overcome primary or acquired resistance are required. We undertook in parallel two complementary approaches in order to develop relevant preclinical models of resistance to vemurafenib. First we generated a model of acquired resistance by chronic exposure of the V600EBRAF-mutant melanoma cell line A375 to the drug. Second, we set up a collaborative workteam with clinicians to establish a series of patient-derived tumor xenograft models. *In vitro*, resistant cells (A375-R) emerged rapidly after approximately 2 months of continuous treatment and showed EGFR overexpression and a constitutive reactivation of the MAPK pathway. *In vivo*, vemurafenib displayed potent anti-tumor activity in A375 xenograft mouse model whereas A375-R model was highly resistant to the drug. Thanks to our collaboration with clinicians, surgically resected tumors samples were obtained from refractory patient metastatic melanomas and were grafted into NSG mice. Patient-derived melanoma models retained complete resistance to temozolomide and vemurafenib, the two reference drugs for melanoma. Interestingly multiple i.p. administrations of F-TK-4, a novel Pierre Fabre multikinase inhibitor, resulted in a significant antitumor activity. In conclusion, we developed alternative approaches to select *in vivo* models of resistance to vemurafenib. Our results suggest that they represent a useful preclinical tool to identify novel anti-melanoma therapeutics.

R90
L'activité traductionelle: un nouveau biomarqueur des cellules initiatrices de tumeurs

Yazdani L., Macari F., Pannequin J., Choquet A., David A.

Institut de Génomique Fonctionnelle, 141 Rue de la Cardonille, 34094 Montpellier cedex 5, FRANCE

L'hypothèse selon laquelle la croissance tumorale est sous contrôle de cellules initiatrices de tumeurs (CITs), également connues sous le nom de cellules souches cancéreuses, est depuis peu au centre de toutes les attentions. Les CITs seraient responsables de la résistance aux traitements conventionnels, de la formation de métastases ainsi que de la récidive tumorale. De ce fait, elles constituent une cible prometteuse dans le traitement des tumeurs malignes. Il est donc nécessaire de mieux comprendre leurs rôles dans la cancérogenèse et il reste beaucoup à faire pour identifier et caractériser ces cellules. En effet, il n'existe, pour le moment, aucun biomarqueur fiable et dynamique permettant d'isoler les CITs de manière spécifique.
L'activité traductionnelle reflète en temps réel le statut quiescent, prolifératif ou différencié d'une cellule, car elle répond à des besoins fonctionnels immédiats dictés par l'environnement tissulaire. En se basant sur des observations réalisées sur tissus sains, nous avons émis l'hypothèse qu'il existait autant de statuts traductionnels distincts que de types de cellules tumorales. Dans cette étude, nous proposons de caractériser les CITs et de les discriminer des autres cellules cancéreuses au travers de leurs propriétés traductionnelles. Pour ce faire, nous utilisons des modèles de cultures cellulaires en suspension et sans sérum, permettant un enrichissement en CITs. Un marquage à la puromycine nous permet de quantifier l'activité traductionnelle et d'effectuer des tris cellulaires par cytométrie en flux selon ce critère.
Nos résultats préliminaires sont encourageants et semblent confirmer que les CITs possèdent des propriétés traductionnelles les distinguant des autres cellules tumorales. Outre la validation d'un nouveau biomarqueur, cette étude pourrait déboucher sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

R99
Inhibition VEGFR-3 reduces tumor associated immunosuppressive cells *in vivo*: a new way to target immunomodulation

Alam Antoine[1], Espagnolle Nicolas[2], Blanc Isabelle[1], Barron Pauline[1], Gaujarengues Florence[1], Herault Jean-Pascal[1], Savi Pierre[1], Bono Françoise[1]

1- Sanofi recherche et développement, 195, route d'Espagne, 31036 Toulouse cedex, France ; 2- EFS Toulouse ;
Sanofi Toulouse
E-mail : antoine.alam@sanofi.com

VEGFR-3 is a TK receptor which has been primarily described on lymphatic cells (LEC) and demonstrated to play an important role in tumor lymphangiogenesis and lymph node metastasis.
VEGFR-3 could also be expressed on immunosuppressive tumor associated macrophages (TAMs), or induced on macrophages upon stimulation with LPS to inhibit the function of M1 macrophages and limit immune-stimulation. Interestingly, LEC also play a major role in peripheral tolerance and immunosuppression. These suggest an important role of VEGFR-3 in the modulation of the anti-cancer immune response.
We have recently identified SAR131675 as a potent and selective VEGFR-3 inhibitor. It demonstrated a potent antitumoral activity and reduced lymph node invasion and lung metastasis, demonstrating its anti-lymphangiogenic activity *in vivo*. We also showed that SAR131675 reduces TAMs infiltration. Cell sorting and transcriptomic analysis of TAMs revealed the presence of a heterogeneous population that could be divided into 3 subpopulations: i) immature MDSCs (GR1+/CD11b+), ii) "immuno-incompetent" M2 macrophages (CD86-/MHCIIlow) and iii) "immuno-competent"-M1 like macrophages (CD86+/MHCIIHigh). Interestingly, SAR131675 increases the immuno-competent M1 like population in the tumor and reduces the M2 cells. Moreover, it prevents the accumulation of immunosuppressive blood and splenic MDSCs which express VEGFR-3. Altogether, these demonstrate that the specific VEGFR-3 inhibitor SAR131675 exerts its anti tumoral activity by acting on different players that orchestrate immunosuppression and cancer progression in a tumoral context: MDSCs, TAMs and lymphatic cells.

R99bis
Inhibition of VEGFR-3 in hepatocellular carcinoma as a new strategy of treatment

Antoine Alam, Isabelle Blanc, Pauline Barron, Florence Gaujarengues, Odile Bonnin, Gilbert Lassalle, Frédérique Dol-Gleizes, Françoise Bono

Sanofi recherche et développement, 195, route d'Espagne, 31036 Toulouse cedex, France
E-mail : antoine.alam@sanofi.com

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a deadly disease with worldwide annual deaths of more than 600,000. Only sorafenib, a multi-kinase inhibitor, is approved for HCC therapy, it gives rise to 2-3 months overall survival versus placebo. VEGFR-3, a TK receptor which recognizes VEGFC and VEGFD, has been reported to be expressed on lymphatic and blood vessels of HCC tumors and correlates with poor prognosis and patients survival. Moreover, expression of VEGFR-3 has been described to be upregulated in >75% of HBxAg positive HCC nodules and is inversely correlated to HCC patient survival.
We identified SAR1, a specific inhibitor of VEGFR-3 TK activity (IC50≈20nM) and VEGFC/D-induced proliferation of primary lymphatic cells (IC50≈15nM). In the HepG2 orthotopic model, treatment by SAR1 significantly decreased by 62% the tumor weight. In a second model, carcinogenesis was induced by ip administration of N-diethylnitrosamine. Mice develop hepatic tumors and reach 100% incidence after 12 months. SAR1, given between the 10th and 12th month completely blocked tumor development. Interestingly, in opposite to HepG2 cells, DEN induced tumor cells express VEGFR-3. To better understand the role of VEGFR-3 in tumor progression, we transfected murine hepatic BNL cells with VEGFR-3. VEGFC induced VEGFR-3 phosphorylation and cells proliferation was inhibited by SAR1. Moreover, only VEGFR-3 expressing BNL cells are able to grow *in vivo* after sc or orthotopic implementation and this tumor grow was inhibited by SAR1.
Altogether these data suggest that targeting specifically VEGFR-3 could be of high medical value for HCC treatment.

R102
MLN4924, a NEDD8 inhibitor in a p53 based cyclotherapy approach

BOU MALHAB Lara, XIRODIMAS Dimitris

Centre de recherche de biochimie macromoléculaire MONTPELLIER

Le gène TP53 aussi appelé "le gardien du génome", joue un rôle très important dans le maintien de l'intégrité de notre génome humain. En conditions homéostatiques, l'expression de p53 est maintenue faible grâce à ses deux régulateurs négatifs: MDM2 et MDMX. En conditions stressantes, différentes voies de signalisation seront activées afin d'empêcher la dégradation de p53 et provoquer ainsi sa stabilisation. Une fois stable, p53 sera actif et en tant que facteur de transcription induira l'expression de différents gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. Dans 50% des cancers, p53 est dérégulée, soit par des mutations dans le gène TP53 ou des perturbations dans ses voies de signalisation.
MLN4924, un inhibiteur spécifique de la voie de NEDD8 (ubiquitin-like), actuellement utilisé en phase clinique I, est une molécule anti-cancéreuse prometteuse. Comme toute molécule chimiothérapeutique, MLN4924 n'est pas spécifique contre les cellules cancéreuses, ce qui va engendrer des effets secondaires chez les patients avec un risque accru de développer une autre tumeur. Notre but est de cibler spécifiquement les cellules cancéreuses en utilisant MLN4924 tout en protégeant les cellules normales. Nous avons développé une approche appelée "cyclothérapie".
Nos résultats montrent qu'un pre-traitement des cellules avec un agent de chimiothérapie (Actinomycine D) protège les cellules portant le gène p53 sauvage de l'effet cytotoxique provoqué par un deuxième agent comme MLN4924. Alors que les cellules cancéreuses avec un p53 muté sont sensibles à l'effet de MLN4924 et rentrent en apoptose.
Nos résultats montrent une nouvelle combinaison thérapeutique pour MLN4924 basé sur le statut de p53.

RX
Rôle du tissu adipeux périprostatique dans la dissémination du cancer de la prostate

Laurent Victor[1], Zaidi Falek[3], Cadoudal Thomas[2], Legonidec Sophie[2], Nieto Laurence[1], Camille Lehuédé[1], Mazerolles Catherine[3], Malavaud Bernard[3], Valet Philippe[2], Muller Catherine[1].

1- Equipe "Microenvironnement, Cancer et Adipocytes", Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) CNRS UMR 5089, Toulouse ; 2- Equipe "AdipOlab" I2MR INSERM U858, Toulouse ; 3- Service d'anatomo-pathologie, CHU Rangueil, Toulouse.

Le tissu adipeux périprostatiques (TAPP), et plus particulièrement les adipocytes, représente le composant stromal majoritaire du cancer de la prostate (CaP). En clinique, l'infiltration du TAPP par la tumeur est l'un des principaux critères histologiques de mauvais pronostic suggérant un rôle des adipocytes du TAPP dans le processus d'invasion tumorale.
Nos résultats montrent que les cellules tumorales prostatiques co-cultivées avec des adipocytes présentent une augmentation du taux d'espèces réactives de l'oxygène. Ce stress oxydatif est lié au transfert de lipides entre adipocytes (qui se délipident sous l'effet de la tumeur) et les cellules tumorales qui vont capter ces acides gras libres (AGLs). Ces AGLs vont stimuler l'expression d'enzymes pro-oxydantes, entrainant une cascade de signalisation conduisant à l'expression de HIF-1 et de certaines MMPs, augmentant ainsi l'invasion tumorale. Dans des tumeurs prostatiques humaines, l'expression de ces enzymes pro-oxydantes et des MMPs est positivement régulée au front invasif où les cellules cancéreuses sont à proximité des adipocytes, soulignant la pertinence clinique de nos résultats.
L'obésité est maintenant un facteur reconnu de mauvais pronostic du CaP. En utilisant un modèle de co-culture en 3D entre cellules tumorales et adipocytes primaires isolés de sujets normopondéraux ou obèses, nous avons montré que la cascade de signalisation précédemment identifiée et l'invasion tumorale sont amplifiées dans des conditions d'obésité.
En conclusion, nos données montrent un rôle majeur des adipocytes péri-tumoraux dans la dissémination du CaP. Cet effet est dépendant d'un dialogue bidirectionnel entre les deux populations cellulaires qui contribuent, par le transfert de lipides et l'induction d'un stress oxydatif, à augmenter l'invasion tumorale. Ce travail souligne le rôle joué par l'obésité dans la dissémination du CaP et propose pour la première fois des hypothèses moléculaires pour expliquer l'effet observé.

RX1
A Novel G-quadruplex ligand promotes autophagy and cell death in HeLa cells

Paul Bensadoun[1,2], Gaëlle Labrunie[1,2], Aurore Trocoli[1,2], Nicole N.Smith[2,3], Francesca De Giorgi[1,2] , Pierre Soubeyran [1,2], Josy Reiffers[1,2], Jean-Louis Mergny[2,3] & Mojgan Djavaheri-Mergny[1,2]

1- INSERM U916 VINCO, Université de Bordeaux, Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne 33076 Bordeaux Cedex France ; 2- Université de Bordeaux, 146 rue Léo-Saignat, F-33076 Bordeaux cedex, France ; 3- INSERM U869, IECB, Pessac, France.

G-quadruplexes (G4) are unusual nucleic acid structures that can be formed by G-rich DNA and RNA. Growing evidence points to important roles for G4 in key cellular processes. G4 nucleic acids can be selectively recognized by proteins or small molecules. Through their ability to interact with guanine-rich DNA/RNA sequences, G4 ligands are implicated in the regulation of pleiotropic cellular processes including gene transcription, translation and telomeres. During the last few years, G4 ligands have become an attractive target for drug development, particularly in the context of cancer treatment. We previously showed that the G4 ligand named G4L belonging to the 2,4,6-triarylpyridines family induced and stabilized the formation of G-quadruplexes[1] . In this study, we provide evidence that this compound induces autophagy followed by cell death in both HeLa cells and lymphoma derived cell lines. Inhibition of ATG5 expression by using shRNAs that target specifically the Atg5 mRNA enhances cell death-induced by G4L, suggesting a pro-survival role of autophagy in response to this treatment. Further studies are in progress to elucidate the molecular mechanisms behind the pro-autophagic effect of this G4 ligand in cancer cells.

1. Smith N et al. Unraveling the relationship between structure and stabilization of triarylpyridines as G-quadruplex binding ligands.Org Biomol Chem. 2011 Sep 7;9(17):6154-62

Génome, structure et fonctions

Coordonnateur : Dan FISHER (Montpellier)

Sommaire – communications orales

(Voir les résumés dans la partie « conférences et interventions » : p30-32)

R39 - Analyse mécanistique du rôle de la région régulatrice en 3’ du locus IgH dans le contrôle de la commutation isotypique vers γ1 – Alexis SAINTAMAND
R40 - Impact des immunoglobulines tronquées sur la survie des plasmocytes – Nivine SROUR

Sommaire – posters

R78 - 3D dynamics of the response to cell cycle checkpoint targeting drugs in MultiCellular Tumour Spheroids - Valérie LOBJOIS
R89 - La délétion de la région régulatrice 3’ du locus IgH n’'affecte pas la réaction inflammatoire en réponse au pristane - Faten SAAD
R91 - Regulation of Glypican-3 by new microRNAs and implication in hepatocellular carcinoma - Flora CARTIER
R92 - Design and synthesis of new reactive inhibitors of DNMT3A - Alexandre ERDMANN
R93 - Résumé WORD Histone acétyltransférase Tip60 : un acteur majeur du contrôle épigénétique des voies de signalisation dans les cancers - Fabrice ESCAFFIT
R94 - The histone acetyltransferase Tip60 is involved in pericentric heterochromatin maintenance in mammals - Aude GREZY
R95 - Myeloproliferative neoplasms/syndromes in MCM8 and MCM9 knockout mice - Malik LUTZMANN
R96 - L'histone déméthylase JMJD2A dans la régulation de la transcription des gènes ribosomiques en réponse aux facteurs de croissance et aux - Kader SALIFOU
R97 - Role of chromatin remodelling enzymes in the repair of DNA double strand breaks - Gemael Cedrick TATY TATY
R98 - Conséquences de la déplétion des ADN méthyltransférases dans les cellules leucémiques humaines KG1 Stéphane VISPE
R125 - CRAC and ChimCT: a new integrative procedure to indentify and explore chimeric transcripts from RNA-Sequencing - Jérôme AUDOUX

R78

3D dynamics of the response to cell cycle checkpoint targeting drugs in MultiCellular Tumour Spheroids

Lobjois Valérie, Mondésert Odile, Lorenzo Corinne, Frongia Céline, Gomes Aurélie, Clayton Olivia, Boizeau Marie-Laure, Ducommun Bernard

CNRS ITAV-USR3505 Toulouse

Major recent advances have recently been made in the understanding of the molecular pathways regulating the cell cycle machinery and their deregulations in cancer.
These results open new avenues for the development of innovative antitumor pharmacological strategies targeting the cell cycle and its checkpoints. MultiCellular Tumor Spheroid (MCTS) are now considered as invaluable models to study cancer cell biology and for the preclinical development of new antiproliferative drugs. To fully exploit the features of MCTS, it is essential to preserve the 3D regionalization level of analysis when investigating the effect of a drug. We will report here a breakthrough in the use of MCTS with new technological developments that can be used to explore the regionalization and the live dynamics of the effects of anticancer drugs in 3D. Spheroids expressing fluorescent cell cycle reporters (i.e. Fucci) and biosensors were engineered and used to monitor cell cycle arrest and DNA damage Response (DDR) pathway activation induced by chemotherapeutic agents. The kinetics and regionalized aspects of the response were investigated on genetically modified spheroids using innovative 3D imaging strategy (based on 3D light sheet microscopy).
We will present our latest results on the characterization of the effects of several anticancer drugs including DNA damaging agents alone or in association with checkpoint abrogating compounds. This study opens new perspectives for original 3D assays dedicated to the identification of new original targets and compounds and for the investigation of the dynamics of the 3D response to novel antiproliferative agents.

R89

La délétion de la région régulatrice 3’ du locus IgH n’affecte pas la réaction inflammatoire en réponse au pristane

Saad Faten, Saintamand Alexis, Denizot Yves

CNRS UMR 7276 Limoges

La maturation lymphocytaire B est sous le contrôle des éléments cis-régulateurs des gènes d’Ig. Les quatre activateurs transcriptionnels de la région régulatrice 3’ (3’RR) contrôlent la commutation isotypique (Vincent-Fabert et coll., Blood 2009) et l’hypermutation somatique (Rouaud et coll., J Exp Med 2013).
Une majorité des lymphomes B de l'adulte porte les stigmates de translocations chromosomiques insérant des oncogènes au locus IgH (c-myc lors du Burkitt, cycline D1 lors du lymphome du manteau, Bcl2 lors du lymphome folliculaire). C’est le passage de ces oncogènes sous la dépendance transcriptionnelle des éléments cis-régulateurs du locus IgH qui est l’élément moteur de la lymphomagénèse. La 3’RR est capable, à elle seule, de déréguler c-myc et de conduire à l’émergence de tumeurs B de phénotype Burkitt (Truffinet et coll. J Immunol 2007). L’ajout de mutations additionnelles (p53, Cdk4R24C) modifie la cinétique d’apparition des lymphomes et leur phénotype (Fiancette et coll. J Immunol 2011 ; Vincent-Fabert et coll. Am J Pathol 2012). La 3’RR est-elle impliquée lors des réactions immunes et inflammatoires non cancéreuses? Dans une première approche, nous avons étudié le modèle inflammatoire en réponse au pristane. La délétion de la 3’RR chez les souris BALB/C traitées au pristane n’affecte pas la cinétique d’apparition des ascites, leur pénétrance, leur composition cellulaire (T, B, monocytes/macrophage), leur contenu en cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL6, IL12/23, IL21) et anti-inflammatoires (IL10, INF).
En conclusion le ciblage pharmacologique de la 3’RR lors de certains lymphomes pourrait se révéler une approche intéressante pour diminuer son impact transcriptionnel sur l’oncogène transloqué sans altérer les réponses immunes et inflammatoires normales de l’organisme.

R91
Regulation of Glypican-3 by New MicroRNAs and Implication in Hepatocellular Carcinoma

CARTIER Flora[1], LESJEAN Sarah[1], ZUCMAN-ROSSI Jessica[2], SAGLIOCCO Francis[1], GROSSET Christophe[1]

1- U1053 Bordeaux ; 2- U674 Paris

Glypican-3 (GPC3) is a membrane-anchored protein overexpressed in hepatocellular carcinoma (HCC). GPC3 controls key signalling pathways such as Wnt/beta-catenin pathway, which is involved in liver development and carcinogenesis. This oncogenic protein constitutes a therapeutic target in liver cancer.
In order to inhibit the expression of this protein and prevent its oncogenic effect, our studies focus on the post-transcriptionnal regulation of GPC3 by microRNAs (miRNAs) in liver tissue. To identify GPC3-regulating miRNAs in HCC cells, we used a functional screening system named Dual-Fluorescence FunREG. HuH7 cells co-expressing the "Tomato" and the "GFP + 3' and 5'UTR-GPC3" transgenes were transfected by a library of 1712 miRNAs. The miRNAs inducing a significant variation of the GFP/Tomato ratio compared to the control RNA were selected as candidates. Then we evaluated the role of these miRNAs in GPC3 expression and in liver carcinogenesis using classical molecular and cellular approaches.
This strategy allowed us to identify 18 new miRNAs controlling GPC3 through the 3'UTR, 5'UTR or both 3' and 5'UTR. The effect of these miRNAs on endogenous-GPC3 protein expression was studied in HuH7 cells by flow cytometry and western blot. Relative expression of miRNAs was quantified by RT-qPCR in 19 tumor/non tumoral liver pairs of tissues from HCC patients. We are currently testing the effect of these miRNAs on the phenotype of tumoral HuH7 cells in culture. MiR-A, miR-B and miR-C repress GPC3 expression by 50% and block HuH-7 cell proliferation at 72 hours.
At least 5 GPC3-regulating miRNAs are significantly decreased in HCC tumors and participate in GPC3 overexpression. Although some miRNAs display a predicted match site in GPC3 5' or 3'UTR, the mechanism by which they control GPC3 expression and contribute to liver carcinogenesis remains to be defined. miR-A, B and C seem to act as tumor suppressors in HCC cells and might constitute potential therapeutic agents.

R92
Design and synthesis of new reactive inhibitors of DNMT3A

ERDMANN Alexandre, MENON Yoann, MOLINIER Nicolas, LONG Christophe, MASSON Véronique, GREGOIRE Jean-Marc, NOVOSAD Natacha, VISPE Stéphane, AUSSEIL ARIMONDO Paola Barbara

ETaC USR3388 CNRS Pierre-Fabre Toulouse

DNMTs are promising target in the field of epigenetic and inhibitors can offer interesting anticancer therapy.
Since no non-nucleosidic inhibitors are able to show demethylation and gene reexpression in the cell, a high throughtput screening was performed with enzymatic and cellular tests. One interesting structure was identified due to its consistent structure activity relationship. The hit presented remarquable biological properties in the cell and weak toxicity. After chemical optimisazion of the structure, a new hit was obtained with EC50 of 2.1 µM. Nevertheless, this hit was unstable in the test conditions. Further stability and characterisation studies allow the identification of the side product which is a michael acceptors adduct very reactive in the enzyme active site.This reactivity was suspected to increase the power of the hit. Fundamental differences between reactive and unreactive inhibitors are discussed.

R93
Histone acétyltransférase Tip60 : un acteur majeur du contrôle épigénétique des voies de signalisation dans les cancers

Escaffit F., Briet M., Grézy A., Quaranta M., Mattera L. et Trouche D.

LBCMCP UMR5088 CNRS-UPS, Université de Toulouse, Toulouse, FRANCE

L'histone acétyltransférase Tip60 joue un rôle crucial dans la prolifération cellulaire en situation normale ou pathologique. Ainsi, Tip60 est requis à la fois pour la survie cellulaire mais aussi pour le contrôle de la prolifération des

cellules. Nous avons montré que c'est un facteur critique pour la tumorigenèse colique et que sa fonction est très précocement et systématiquement dérégulée au cours du processus de tumorigenèse. Ceci a pour conséquence d'inhiber la réponse antiproliférative aux dommages à l'ADN et, au contraire, d'augmenter l'activité pro-proliférative de la voie Wnt. Ces dérégulations sont similaires à celles observées au cours de la progression tumorale et nous avons montré, *in vivo*, que l'hétérozygotie pour Tip60 chez la souris augmente la susceptibilité à la tumorigenèse colique chimio-induite. Cet effet passe par le contrôle de la voie Wnt, la réduction de Tip60 entraînant l'augmentation drastique de l'activité Wnt/béta-caténine. En fait, nos travaux ont montré que Tip60 régule négativement l'acétylation de la béta-caténine par CBP/p300, ce qui augmente sa stabilité et ses capacités de transactivation. Cette étude nous a permis de montrer que Tip60 est un régulateur négatif de l'activité d'autres acétyltransférases aux rôles pléïotropiques telles que CBP/p300, ce qui élargit considérablement le champ des implications physio-pathologiques de Tip60.

R94
The histone acetyltransferase Tip60 is involved in pericentric heterochromatin maintenance in mammals

Grézy Aude, Escaffit Fabrice, Briet Martine, Trouche Didier

LBCMCP/UMR5088 Toulouse

Pericentromeric heterochromatin plays an important part in mitosis, and its destructuration by the lack of one of its component, the methyltransferase Suv39H1/2, leads to genetic instability. Here we show a new role of the acetyltransferase Tip60 in a back up condensation pathway of this heterochromatin, in a Suv39H1/2 knockdown context. Indeed, we found that Tip60, which is also a well known tumor suppressor, is recruited to pericentromeres in Suv39H / cells, where it leads to the acetylation of H4K12. By depleting Tip60 using siRNA, we increase the genetic instability phenotypes of these cells, including overexpression of non coding satellite RNAs, a phenotype observed in cancer. Altogether, our data indicate that Tip60 participates in pericentric heterochromatin maintenance in the absence of Suv39H1 dependent mechanisms. We are now investigating whether this role of Tip60 could explain, at least in part, its tumour suppressor functions.

R95
Myeloproliferative neoplasms/syndromes in MCM8 and MCM9 knockout mice

Lutzmann Malik[1], Bernex Florence[2], Bret Caroline[3], Mechali Marcel[1]

1- Institut of Human Genetics, CNRS Montpellier; 2- Histological Facility RHEM, IRCM Montpellier; 3- Department of Hematology, University Hospital St Eloi Montpellier

Very recently we could show that absence of MCM8 or MCM9, two MCM family DNA helicases, lead to sterility, chronic DNA damage and genetic instability in mice. These phenotypes were molecularly explained by our findings that MCM8 and MCM9 play crucial roles in homologous-recombination (HR)- mediated DNA double strand break (DSB) repair, in meiosis as well as in somatic cell cycles (Lutzmann et al., Mol. Cell, 2012).
Ongoing investigation of these knockout mice revealed furthermore the presence of severe hematopoietic neo-and dysplasia with an incidence of basically 100%.
The knockout mice show severe splenomegaly, expose a bone marrow and a spleen with an increased myeloproliferation of all three lineages, erythrocytic, megakaryocytic and granulocytic. In the blood, marked erythrocytosis and granulocytosis were observed, thrombopoiesis being sometimes increased and in these cases associated with thrombotic events. In some mice, additional myelofibrosis was observed, mostly in the bone marrow.
These symptoms of the MCM8- and MCM9- knockout mice match the symptoms of myeloproliferative neoplasms (MNPs), a group of rare, but clinically intensively investigated human blood diseases. In most of all diagnosed MPNs, activating mutations in the cytokine receptors JAK2 or C-terminal mutations in the calreticulin (CALR) gene can be found in the neoplasic erythroid cell clone. However, these mutations are somatically acquired and never found in the germ line of the patients. Nevertheless, a hereditary factor clearly exists and thus JAK2/CALR mutations might not be a primary event, but are very likely a "second hit" mutation. We are analyzing the physiology and the molecular causes of MPNs in MCM8 and MCM9 knockout mice and investigate therefore amongst others DNA replication and -repair defects in different knockout tissues in order to gain insights into the etiology of myeloproliferative neoplasms in humans.

R96

L'histone déméthylase JMJD2A dans la régulation de la transcription des gènes ribosomiques en réponse aux facteurs de croissance et aux nutriments

Salifou Kader[1], Ray Swagat[2], Verrier Laure[1], Aguirrebengoa Marion[1], Trouche Didier[1], Panov Constantin[2], Vandromme Marie[1]

1- LBCMCP/UMR5088 Toulouse ; 2- CCRCB/BT97BL Belfast;

La transcription des ADNr dans le nucléole (transcription Pol-I) est étroitement liée au contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire. Une transcription Pol-I accrue accompagnée de nucléoles hypertrophiés est une caractéristique commune à de nombreux cancers. La transcription pol-I est un processus extrêmement couteux en énergie et est de ce fait régulée en fonction de la disponibilité en nutriments et en facteurs de croissance. Ainsi, elle est réprimée en absence de sérum/nutriments puis activées en leur présence. Cette régulation est sous le contrôle de voies de signalisation comme les voies PI3K, mTOR ou MAP kinases. La chromatine et notamment la méthylation des histones participent à la régulation fine de la transcription pol-I. Cependant, les mécanismes permettant la déméthylation des histones dans ce processus restent mal compris, de même que les mécanismes qui y font la jonction entre les voies de signalisation et la chromatine.
Nous avons montré que l'histone déméthylase JMJD2A est localisée dans les nucléoles de cellules humaines en prolifération où elle est recrutée au promoteur des gènes ribosomiques. Nous avons observé que dans les cellules privées en sérum/nutriments, dont la transcription Pol-I est réprimée, JMJD2A est délocalisée des nucléoles. Lorsqu'on rajoute à nouveau des facteurs de croissance/nutriments, de façon PI3K dépendante, JMJD2A est transloquée dans les nucléoles où elle est requise pour l'activation subséquente de la transcription Pol-I, notamment en déméthylant la lysine 9 de l'histone H3.
Ces travaux montrent pour la première fois l'implication de JMJD2A dans la régulation de la transcription Pol-I et placent cette histone déméthylase à la jonction entre la voie PI3K et la chromatine dans ce processus.

R97

Role of chromatin remodelling enzymes in the repair of DNA double strand breaks

Taty-Taty Gemael-Cedrick, Courilleau Céline, Quaranta Muriel, Carayon Alexandre, Trouche Didier, Canitrot Yvan

Université de Toulouse ; LBCMCP ; F-31062 Toulouse

The genome is continuously the target of numerous internal and external agents that produce a large diversity of DNA lesions. In order to maintain cell viability and avoid the generation of mutations, cells have evolved specific DNA repair processes designed to take into account the different DNA damages. Among the most deleterious DNA damages, the presence of DNA double strand breaks (DSB) is a challenge for the cells. To deal with the presence of DSB, mammalian cells use two well characterized DNA repair pathways, homologous recombination (HR), which is dependent on the presence of the intact homologous copy and by the way of the cell cycle, and the non homologous end joining (NHEJ) pathway which performs the direct ligation of the two DNA ends.
The repair of DNA damage takes place in a chromatin context. Chromatin is a complex structure that can undergo numerous modifications in order to give or to repress access to DNA regions and site. Chromatin structure can be modified by post-translational modifications of histones but also by changing the nucleosome positioning or composition. This last process involves ATP dependent chromatin remodelers, which use the hydrolysis of ATP as energy source to incorporate histone variants (H2AZ) in chromatin. Here, we investigate the role of H2AZ in DSB repair in a human osteosarcoma cell line and in human fibroblasts immortalized by the large T antigen from SV40.
By using intracellular reporter systems we observed that H2AZ depletion after si-RNA treatment did not influence the repair of DSB neither by HR nor by NHEJ. This was confirmed by the absence of effect of H2AZ depletion on cell survival after IR exposure. Thus, H2AZ does not seem to be a component of the DNA damage response

R98

Conséquences de la déplétion des ADN methyltransférases dans les cellules leucémiques humaines KG1

DEROIDE A.[1], DAVOINE E.[1], LESTIENNE F.[2], FOURNIER L.[1], NOVOSAD N.[1], BREAND S.[2], BUSATO F.[3], TOST J.[3], DE VRIES L.[2], CUSSAC D.[2], RIOND J.[1], ARIMONDO P.B.[1], VISPE S.[1]

1 - USR n°3388 CNRS-Pierre Fabre, ETaC Epigenetic Targeting of Cancer, Centre de R&D Pierre Fabre, 3 Avenue Hubert Curien, Toulouse, France ; 2 - Biologie Cellulaire et Moléculaire, Centre de Recherche Pierre Fabre, 17 Avenue Jean Moulin, France ; 3 - CEA-IG-Centre National de Génotypage, 2 rue Gaston Crémieux, Evry, France

Epigenetic regulations, including histone modifications and DNA methylation, are increasingly recognized as major alterations involved in the development of many tumors, among which leukemia. A growing body of published data shows that several tumor suppressor genes (TSGs), e.g. P73, P15 and CDH1, are hypermethylated in leukemia, leading to their silencing. A family of proteins, the DNA Methyltransferases (DNMTs), is responsible for methylating deoxycytidines in the CpG islands of the genome. In cancer, aberrant methylation patterns are observed; a global hypomethylation pattern together with a specific hypermethylation pattern. These alterations in the methylation pattern of myelodysplasic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia (AML), have been used to develop and market two inhibitors of DNA methylation, namely Vidaza® (5-Aza-cytidine) and Dacogen® (5-Aza-deoxycytidine, or DAC). However, these drugs are not selective of any DNMT, leading to their trapping everywhere in the genome, potentially leading to DNA damage. In order to further improve the efficacy and safety of future demethylation agents, it is important to dissect the role and involvement of each DNMT in leukemias. Although numerous studies explored the role of each DNMT in human solid tumors (such as HCT116 cells), no such studies have been performed with leukemic cell lines, despite the use of demethylating agents in these pathologies. We used RNA interference to deplete DNMT1, DNMT3A and DNMT3B expressed in KG1 human leukemic cells and compared the impact on DNMT inactivation with the reference compound DAC. We then analyzed the consequences of these treatments on DNA methylation and expression levels of a selection of TSGs. We will discuss our data highlighting the role of the various DNMTs in maintaining the hypermethylation status of TSG, and thus their potential use as anticancer targets, as well as the implication of DNA damage in the mode of action of DAC.

R125

CRAC and ChimCT: A new integrative procedure to indentify and explore chimeric transcripts from RNA-Sequencing

Audoux Jérôme, Philippe Nicolas, Ruffle Florence, Boureux Anthony, Commes Thérèse

INSERM U1040 - IRB Montpellier

RNA-Sequencing is one of the most used application of next generation sequencing (NGS) techniques in order to investigate the transcriptome complexity.
Here, we present a new computational method that extends the capability of CRAC's algorithm to detect chimeric transcripts from RNA-Sequencing data such as read-through, trans-splicings or fusion-genes (crac.gforge.inria.fr/ ; Philippe et al., Gen. biology, 2013). CRAC is a RNA-Seq mapping software that makes use of a reads collection and a reference genome to explore the alignment of each read and provides valuable "out of the box" information about biological events such as SNPs, splice junctions, indels, chimeric events and sequencing errors. It as been shown that CRAC is both very sensitive and more accurate that previously published softwares (99.5% of true positives for splice junctions) and well prepared for the next next sequencing generation with a rise of the sensitivity and the accuracy for longer reads. In addition to CRAC, we have developed a bundle of softwares called CracTools, that further explore CRAC predictions and use a GFF annotation file to produce formated and annotated results that can be directly operated to answer biological questions, such as identifying new biological markers for cancer research. This is the purpose of chimCT, one of the softwares of the CracTools suite. ChimCT, extract, filters, annotates and classifies chimeras identified by CRAC's algorithm. Results produced by chimCT inherit the great accuracy of CRAC algorithm and are enriched by a confidence score that classify chimeric candidates in order to ease biological validation and further the discovery of novel biomarkers allowing the development of personalized medecine.

Thérapies innovantes et recherche clinique

Coordonnatrice : Nadine HOUEDE (Nîmes)

Sommaire – communications orales

(Voir les résumés dans la partie « conférences et interventions » : p14-17 ; p27-30 ; p30-32)

R10 - Les plasmas froids à pression atmosphérique : une nouvelle stratégie dans le traitement des mélanomes cutanés – Anne-Laure BULTEAU
R11 - Imagerie *in vivo* du cancer de la prostate par un marqueur fluorescent – Claire MAZZOCCO
R12 - Utilisation de sondes chimiques pour identifier de nouveaux partenaires de méthyltransférases de l'ADN : vers de nouvelles "epicibles" pour des thérapies anticancéreuses – Marie LOPEZ
R13 - Biosenseurs fluorescents : outils de choix pour détecter, suivre et imager l''activité de kinases intracellulaires dans les cancers humains - May MORRIS
R14 - DosiTest : une intercomparaison virtuelle des essais de dosimétrie clinique en radiothérapie interne vectorisée par simulation Monte-Carlo - Daphnée VILLOING
R32 - Analyse de l'ADN circulant dans l'ère de la médecine personnalisée en Oncologie : émergence d'un outil diagnostique, prédictif et pronostique – Safia EL MESSAOUDI
R33 - Phostine, glycosylation et cancer – Norbert BAKALARA
R34 - Chimiosensibilisation des cellules cancéreuses pancréatiques : ciblage de la cytidine désaminase - GAYRAL Marion
R35 - Radioimmunothérapie alpha au Pb212 des carcinoses péritonéales de petite taille : des dépôts d'énergie aux effets biologiques – Jean-Pierre POUGET
R36 - Nanothérapie ciblée des tumeurs endocrines par hyperthermie magnétique – Véronique GIGOUX
R37 - Ciblages des domaines PH: mythe ou réalite? – Emmanuelle MEUILLET
R41 - Effets d'une approche thérapeutique combinée sur l'immunomodulation induite par un anticorps monoclonal antitumoral dans le mélanome – Laurent GROS
R42 - Cytokines et plasticité fonctionnelle des lymphocytes T gamma delta (LTgd): activité anti- ou pro-tumorale? – Virginie LAFONT

Sommaire – posters

R50 - Optimisation de l''efficacité radiobiologique de l''irradiation métabolique par l''Iode-131 des cancers de la thyroïde réfractaires - Mathilde BAURIAUD
R85 - Molecular tools to probe and target CDK4/cyclin D kinase in melanoma - Camille PREVEL
R100 - Targeting tumor metabolism with a specific and safe mitochondrial inhibitor: a new way to address OxPhos tumor development - Nathalie ALET
R101 - Nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant RECQL4 dans les cancers du sein de sous-type luminal B - Sébastien BENIZRI
R104 - Dépôt contrôlé de biomolécules uniques par assemblage capillaire dirigé et nano-contact printing automatisés - Hélène CAYRON
R105 - Imiqualines: pharmaceutical formulations and *in vitro* activities - Adrien CHOUCHOU
R106 - Etudes pré-cliniques d'un biomarqueur fluorescent pour la détection en per opératoire des cellules d'adénocarcinome ovarien - Bettina COUDERC
R107 - Peptide-based nanoparticles for the cellular delivery of bioprobes - Sébastien DESHAYES
R108 - Cold atmospheric plasmas: a new strategy for melanoma and skin carcinoma treatments - Marlène DEZEST
R109 - Fluorescent organic nanocrystals stain esophagus cancer cells: towards new imaging agents for confocal micro-endoscopy - Suzanne FERY-FORGUES
R110 - Calcium electroporation of spheroids induce cell death in cancer cells, not normal cells - Laure GIBOT
R111 - Etude de la Radioimmunothérapie alpha flash par le Bi213 des carcinoses péritonéales d''origine ovarienne - Riad LADJOHOUNLOU
R112 - Application des réseaux de neurones à la dosimétrie en radiothérapie externe - Marie-Véronique LE LANN

R113 - Les modèles 2D/3D pour étudier les effets de l'électroporation sur la matrice extracellulaire - Moinecha MADI
R114 - Polymorphisms in SLCO1B3, NR1I2 and NR1I3 as genetic determinants of hematotoxicity of carboplatin/paclitaxel based chemotherapy - Litaty MBATCHI
R115 - Curative vaccination against melanoma in mice by IL12 - Lise PASQUET
R116 - Nouveaux chélatants macrocycliques des radionucléides Yttrium-90 et Lutétium-177 pour des applications en radiothérapie interne vectorisée - Claude PICARD
R117 - Évaluation rapide de la mort cellulaire par Spectroscopie Dielectrique Hyperfréquence - Mary POUPOT
R118 - Evaluation de l’'impact d''un logiciel dédié sur la lecture oncologique - Amandine RENE
R119 - Comment accélérer le transfert de connaissance d’essais cliniques à la thérapie cellulaire ? - Maria del Rosario SANCHEZ-ALBOR
R120 - Implication des transporteurs rénaux dans l’interaction pazopanib/cisplatine - Chloé SAUZAY
R122 - Nouveaux micro-dispositifs d’'analyse de cellules soumises à l’électrochimiothérapie - Amar TAMRA
R123 - L'utilisation des nucléases *in vivo* chez la Souris - Geneviève TAVERNIER
R121 - Les essais cliniques simulés : des avancées récentes ? - Nicolas SAVY

R50

Optimisation de l'efficacité radiobiologique de l'irradiation métabolique par l'Iode-131 des cancers de la thyroïde réfractaires

Bauriaud M.[1], Brillouet S.[1], Collin L.[2], Poirot M.[1], Silvente- Poirot S.[1], Courbon F.[1]

1- UMR 1037, CRCT équipe 12, IUCT ; 2- Laboratoire de cytologie, IUCT

L'IUCT est un centre qui traite près de 200 cancers de la thyroïde par an. Au cours de son développement, ce cancer peut acquérir une résistance à l'iode-131, à partir de cellules qui se dé-différencient, et perdent l'expression des protéines de captation (NIS) et du métabolisme de l'iode (R-TSH, TPO, AIT). L'objectif de cette étude a été d'établir si la dendrogénine A (DDA), un suppresseur de tumeurs découvert dans l'équipe induisant la re-différenciation de plusieurs lignées cancéreuses, peut réverser la résistance à l'iode-131 de lignées de cancers de la thyroïde.
MATERIEL, METHODE : Nous avons étudié le phénotype (NIS, AIT, TPO, R-TSH) par immunocytochimie, la radiosensibilité par clonogénie et la captation de l'iode d'une lignée de cancer de la thyroïde différenciée : B-CPAP et indifférenciée : 8505c après traitement ou non par la DDA.
RESULTATS : L'analyse phénotypique a démontré que la DDA augmente, sur les 2 lignées l'expression de NIS, TPO et R-TSH. La microscopie électronique a confirmé que la DDA induit la re-différenciation des 2 lignées traitées par la DDA, elles présentent une organisation fonctionnelle proche du tissu normal et une fonction sécrétoire (masses vésiculaires importantes) augmenté par rapport aux témoins. Le test de clonogénie sans traitement montre que la lignée 8505c est la lignée la plus radiorésistante. Après traitement par la DDA, cette lignée a une captation de l'iode-123 significativement accrue.
CONCLUSION : Nous avons démontré que plusieurs protéines impliquées dans la captation et le métabolisme de l'iode étaient re-exprimées après un traitement par la DDA.
De façon intéressante, ce traitement permet d'augmenter la captation de l'iode dans la lignée dé-différenciée et radiorésistante 8505c. Cette augmentation est liée aux modifications phénotypiques importantes observées pour cette lignée. Ces résultats confirment qu'il est intéressant d'utiliser la DDA pour re-sensibiliser les cellules cancéreuses de la thyroïde résistantes à l'iode.

R85

Molecular tools to probe and target CDK4/cyclin D kinase in melanoma

Prével Camille, Pellerano Morgan, Meunier Laurent, Morris May Catherine

Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 Montpellier

Melanoma constitutes the most aggressive form of skin cancer, arising from deregulated proliferation of melanocytes. The p16-cyclin D-CDK4/6-retinoblastoma protein pathway (CDK4 pathway) is dysregulated in 90% of melanomas. In both human and mouse models of melanoma, activation of the CDK4 pathway potently cooperates with mutant BRAF or NRAS in transformation of melanocytes.
CDK4/cyclin D kinase hyperactivation, associated with mutation of CDK4, amplification of cyclin D (18% melanomas) or loss of p16INK4a inhibitor of CDK4/cyclin D (deletion of CDK2NA in 50-60 % metastatic tumours), leads to an increase in the risk of developing melanoma (Tsao et al. 2012). This kinase therefore constitutes a key biomarker for diagnostics of melanoma and an emerging pharmacological target (Sheppard et al. 2013).
Our group has developed a fluorescent polypeptide biosensor that reports on CDK4/cyclin D activity through sensitive and dynamic changes in fluorescence intensity. We have validated CDKACT4 biosensor *in vitro* using recombinant CDK4/cyclin D. We have further demonstrated that CDKACT4 reports specifically on this kinase in melanoma cell extracts (A375 cell line), thanks to different CDK and non CDK inhibitors, and we are further investigating its ability to probe CDK4/cyclin D activity in A375 cells through time-lapse imaging.
CDKACT4 biosensor constitutes a potent tool for establishing fluorescence-based diagnostic assays *ex vivo* as well as for imaging response to therapeutics. Therefore, with the aim of establishing a diagnostic assay for early-stage detection of melanoma onset, we have employed CDKACT4 to calibrate CDK4 kinase activity in healthy skin and in melanoma cell lines. Our goal now consists in applying this assay to determine the extent of CDK4/cyclin D hyperactivity in biopsies of skin pathologies, including melanoma.

R100

Targeting tumor metabolism with a specific and safe mitochondrial inhibitor: a new way to address OxPhos tumor development

Alet Nathalie, Meneyrol Jérôme, Gueguen-Dorbes Geneviève, Vin Valérie, Senegas Isabelle, Marmouget Corinne, Hervé Caroline, Badet Gaelle, Visentin Virgile, Salel Véronique, Saint-Martin Stéphanie, Barré Guillaume, Rousseau Tristan, Dol Frédérique, Fons Pierre, Bono Françoise

Sanofi/E2C Toulouse

Deregulation of metabolism is now considered as a common characteristic of cancer cells. While many studies suggest aerobic glycolysis is a marker of aggressive tumor cells (the Warburg effect), more recent studies have shown that some cancers (hepatocarcinoma cancers, lung cancers, hormono dependent breast cancers…) could also have a dependency on oxidative phosphorylation (OxPhos). Supported by the development of cellular metabolism markers, we determined the metabolic signature of various tumor cell lines (2D culture *in vitro*) and derived orthotopic murine or xenograft models and corresponding lung or lymph node metastasis (*ex vivo* experiments). Such approach revealed that primary lung tumors (murine Lewis Lung Carcinoma orthotopic model) and corresponding lymph node metastasis present a clear OxPhos metabolism.
After a phenotypic screening and a chemical optimization we identified a specific and safe mitochondrial inhibitor (SAR compound). We further demonstrated its potency to specifically reduce proliferation and to induce apoptosis of cells dependent on OxPhos metabolism while itdoes not reveal any effect on cells dependent on glycolysis metabolism. We confirmed SAR strong activity on both human and murine NSCLC cell lines *in vitro*.
This compound displays suitable pharmaceutical properties with large exposure in mice (Cmax: 12µM) and good safety profile after 10 days treatment at 30mg/kg. We therefore evaluate SAR efficacy in an *in vivo* orthotopic lung carcinoma model in C57Bl6 mice after interscapular injection of LL2/T1 cells in the left lung. Either an intervention trial (4 days per os treatment at 30mg/kg/d before sacrifice) or a prevention trial (10 days per os treatment before sacrifice), evidenced a strong and significant ($p<0,01$) anti-tumoral activity (inhibition of tumor volume: -65%, -66% respectively) and anti-metastatic activity (reduction of lymph node weight -34%, -76% respectively).
To date, those robust results support discussion with clinicians (IUCT, Institut universitaire du Cancer de Toulouse) in order to position SAR compound in clinical trial focused on NSCLC indication. Specific metabolic biomarkers are under investigation in order to stratify patients and follow SAR efficacy.

R101

Nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant RECQL4 dans les cancers du sein de sous-type luminal B

BENIZRI Sébastien[1], STAEDEL Cathy[1], VIALET Brune[1], CHAFFANET Max[2], BARTHELEMY Philippe[1]

1- INSERM U869 BORDEAUX ; 2- INSERM U1068 MARSEILLE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et la première cause de décès. Ces cancers sont très hétérogènes au niveau histologique, clinique et moléculaire et sont classés selon leur expression des récepteurs aux oestrogènes (ER). Un cancer du sein de sous-type luminal B exprime les ER et est en général de grade plus élevé et de moins bon pronostic que les autres types. Une analyse des profils génomiques, épigénétiques et transcriptomiques de 32 tumeurs luminales B et de 156 tumeurs des autres sous-types a révélé la surexpression spécifique de RECQL4, ZNF703 et ESPL1 dans les luminaux B. Ces gènes pourraient être ciblés spécifiquement pour inhiber la progression tumorale.
L'objectif de ce travail est de développer de nouveaux conjugués hydrophobe-oligonucléotides (LASO) ciblant RECQL4pour inhiber la prolifération cellulaire et/ou restaurer une hormono-sensibilité au tamoxifène dans les cancers du sein de type luminal B. Ce travail a été appliqué à diverses lignées de tumeur du sein humaines représentatives du type luminal B.
Pour inhiber l'expression de ces gènes, la stratégie par les oligonucléotides antisens est utilisée. Pour pallier aux problèmes de stabilité et d'internalisation cellulaire des oligonucléotides, ceux-ci sont modifiés chimiquement et rendus amphiphiles en les conjuguant avec des groupements hydrophobes. Nos résultats montrent que des oligonucléotides antisens (ASO) modifiés et ciblant le transcrit de RECQL4 inhibent, à des concentrations nanomolaires, la croissance de lignées de type luminale B avec une spécificité de séquence et de type cellulaire.

R104
Dépôt contrôlé de biomolécules uniques par assemblage capillaire dirigé et nano-contact printing automatisés

Cayron Hélène[1, 2], Berteloite Benjamin[1], Vieu Christophe[2], Paveau Vincent[1], Cau Jean-Christophe[1], Cerf Aline[2]

1- Innopsys Carbonne ; 2- LAAS-CNRS Toulouse

L'assemblage capillaire dirigé est une technique permettant de manipuler et organiser des biomolécules à l'échelle de la molécule unique. Le déplacement d'une goutte de molécules en suspension sur un substrat microstructuré et l'évaporation simultanée de la solution créent des flux amenant les molécules vers la ligne triple. La structuration topographique du substrat et les phénomènes de capillarité mis en jeu piègent, étirent et assemblent simultanément ces molécules sur des sites pré-définis.
Nous avons intégré un nouveau module d'assemblage capillaire dans la machine de micro contact printing Innostamp®, qui repose sur l'utilisation d'une force magnétique pour manipuler un timbre de PDMS magnétisé et structuré. L'Innostamp ® a été utilisé pour réaliser l'ensemble du processus de dépôt et de transfert de biomolécules sur un substrat silanisé. L'assemblage capillaire dirigé est d'abord effectué sur un timbre en PDMS microstructuré à partir d'une solution d'ADN de phage lambda, puis les molécules sont transférées sur une lame de verre fonctionnalisée par nano-contact printing. Des zones étendues de molécules d'ADN (17x14mm) ont été assemblées avec succès, et plusieurs assemblages transférés sur le même substrat d'accueil avec un angle de rotation défini pour générer des réseaux d'ADN plus complexes. Des réseaux d'actine ont également été générés en utilisant cette méthode, et la transposition de ce processus à d'autres systèmes tels que la fibronectine est envisagée. Cette technique permet d'augmenter la densité et l'arrangement de biomolécules à une cadence de production élevée, et ouvre de nombreuses possibilités pour la création d'architectures de molécules uniques avec une grande précision. La parallélisation d'études épigénétiques à partir de réseaux d'ADN peut par exemple être envisagée. Un assemblage de biomolécules suspendues pourrait aussi permettre d'étudier le mouvement hélicoïdal des moteurs moléculaires ou d'autres processus physiologiques dynamiques.

R105
Imiqualines: pharmaceutical formulations and *in vitro* activities

Chouchou A.[1], Aubert-Pouëssel A.[2], Zghaib Z.[3], Gayraud-Paniagua S.[1], Bégu S.[2], Gattacceca F.[1], Hadj-Kaddour K.[4], Vappiani J.[1], Moarbess G.[3], Kassab I.[3], Diab Assaf M.[3], Bonnet P-A.[1], Cuq P.[4], Masquéfa C.[1]

1- Pharmacochimie et Biomolécules, LCBE EA4215, Faculté de Pharmacie, Université Montpellier I Montpellier ;
2- ICGM UMR 5253, équipe MACS, UFR Pharmacie, Université Montpellier I Montpellier ; 3- Biologie cellulaire et moléculaire, Ecole doctorale de sciences et de technologies de l'université libanaise Beyrouth ; 4- . Oncopharmacologie, IBMM UMR 5247, Faculté de Pharmacie, Université Montpellier I Montpellier

Malignant melanoma and treatment failure are, unfortunately, two intertwined clinical problems. A large set of genetic, functional and biochemical studies suggests that melanoma cells become 'bullet proof' against a variety of classical chemotherapeutics. Imiqualines, imidazo[1,2-a]quinoxalines derivatives, are a new series of anticancer compounds presenting an innovative mode of action. Since 2007, they are protected by a patent(a), recently granted in the USA on February 11, 2013(b). Two molecules, EAPB0203 and EAPB0503 have been identified thanks to their *in vitro* activities against human melanoma, lymphoma and colon cancer cell lines(c-e).
EAPB0503 showed very low water-solubility, which was critical for further preclinical studies. In order to improve this parameter, two strategies were considered: the chemical modulations by adding hydroxyl groups and the formulation by studying various pharmaceutical forms. For this, we optimized the microwave assisted synthesis conditions with a particular focus on the demethylation reaction of aryl methyl ethers by iodocyclohexane in anhydrous DMF. Results of this study led us to identify an easy and efficient synthesis strategy to obtain a variety of hydroxylated compounds, potentially more hydrosoluble. In parallel, physicochemical properties of EAPB0503 were determined and various pharmaceutical formulations aimed to a parenteral administration were tested (emulsions and lipid nanocapsules(f)). Tested pharmaceutical formulations applied to EAPB0503 significantly improved its water-solubility and will be soon considered for future preclinical *in vivo* studies.

(a) Deleuze-Masquéfa C. et al, Patent PCT WO 2008/063290
(b) Deleuze-Masquéfa C. et al, Patent US 2013, 8,378,098 B2
(c) Lafaille F. et al, Anal Chem, 2012, 84:9865-72
(d) Deleuze-Masquéfa C. et al. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44(9):3406-11
(e) Moarbess G. et al. Bioorg. Med. Chem. 2008, 16: 6601-10
(f) Hertault B. et al, Pharm. Res. 2002, 875-880

R106

Etudes pré-cliniques d'un biomarqueur fluorescent pour la détection en per opératoire des cellules d'adénocarcinome ovarien

Eliane Mery[1], Muriel Golzio[3] Elizabeth Bellard[3] Stéphanie Guillermet[4], Tilkin Anne Françoise[5], Didier Lanore[6], Jean Pierre Delord[1], Denis Querleu[1], Gwénael Ferron[1], Bettina Couderc[1,2]

1- Institut Claudius Regaud, IUCT- Oncopole, EA4553, Toulouse, F-31052 ; 2- Université Toulouse III, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, F – 31062 ; 3- UMR CNRS 5089, Toulouse, F – 31062 ; 4- Fluopics, Grenoble ;
5- Inserm 1027, Toulouse, F -31059 ; 6- Clinique vétérinaire, Bordeaux

Le cancer de l'ovaire est une cause majeure de mortalité car entre autres cette maladie se présente sous la forme d'un envahissement de la cavité abdomino-pelvienne associé à de volumineuses masses tumorales rendant la réduction ou l'extraction chirurgicale difficile. Notre thématique concerne la détection en per-opératoire de l'ensemble des cellules malignes permettant l'exérèse totale des lésions.
La détection des cellules tumorales s'appuie sur la reconnaissance par un traceur « angiostamp^R » fluorescent visualisable grâce à une caméra CCD spécifique « Fluobeam^R » des cellules d'adénocarcinome du fait de la surexpression des intégrines $\alpha v\beta 3$. Nous avons montré sur des animaux porteurs d'adénocarcinome ovarien humain métastatique que l'injection 24 heures avant la chirurgie du traceur permettait la détection des cellules tumorales et leur exérèse. La détection est sensible puisque des tumeurs infra millimétriques ont été détectées. Les amas cellulaires détectés par Fluobeam^R sont majoritairement des cellules d'adénocarcinome ovarien.
Les cellules d'adénocarcinome peuvent être détectées même après avoir subi une ligne de chimiothérapie (pas de variations de l'expression des intégrines). La détection est réalisable en condition de lumière de bloc opératoire. Le traceur est capables de se fixer non seulement sur les cellules d'adénocarcinome mais également sur les cellules endothéliales impliquées dans la néoangiogenèse tumorale permettant d'étendre l'utilisation d'Angiostamp^R à la détection d'autres types tumoraux (adénocarcinome colique, gliome, carcinome mammaire, mélanomes, métastases pulmonaires…) et à la détection des ganglions drainants. La détection des cellules de carcinome mammaire et d'adénocarcinome ovarien spontanés a également été réalisée lors de chirurgie curative chez le chien et le chat montrant l'intérêt de la chirurgie guidée par fluorescence également en clinique vétérinaire.

R107

Peptide-based nanoparticles for the cellular delivery of bioprobes

KONATE Karidia[1], CHONVILLE Jessie[1], BRUNET Karine[1], MATHIS Gérard[2], ZWIER Jurriaan[2], LAMARQUE Laurent[2], DESHAYES Sébastien[1]

1- CRBM-CNRS-UMR5237 MONTPELLIER ; 2- Cisbio Bioassays CODOLET

Although chemotherapy remains the primary modality for the treatment of cancer, most therapeutic agents present limited potency and several drawbacks mainly due to their inability to specifically reach their targets. In order to improve the identification of more specific anti-cancer drugs, new approaches involved technologies based on bioprobes that can detect and report on specific molecular anomalies in tumor cells. However although they have been successfully used for cancer drug screening for extracellular targets or on cell extracts, these methods have often failed for *in cellulo* cancer drug screening due to a low cellular permeability and the lack of efficient intracellular delivery system.
To overcome these limitations, numerous strategies have been developed to promote the cellular internalization of different types of drugs *in cellulo*. Over the last ten years, Cell-Penetrating Peptides (CPPs) have become one of the most promising strategies to overcome both extracellular and intracellular limitations of various biomolecules and improve their intracellular routing [1]. In particular the development of the "peptide-based nanoparticles" has proven to be successful for the cellular delivery of biomolecules.
In this context, we recently developed peptide-based nanoparticles to improve the delivery of bioprobes. We designed new peptides for the intracellular use of the HTRF® technology. HTRF® method consists in a sensitive method in the field of high throughput screening and has been applied successfully in cell assays for detecting second messengers to monitor the activation of GPCRs by ligands [2].

1. Heitz F et al. Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics. Br J Pharmacol. (2009) 157, 195-206.
2. Maurel D. et al. Cell-surface protein-protein interaction analysis with time-resolved FRET and snap-tag technologies: application to GPCR oligomerization. Nat Methods. (2008) 5, 561-567.

R108
Cold Atmospheric Plasmas: A new strategy for melanoma and skin carcinoma treatments

Dezest Marlène[1], Clement Franck[1], Bulteau Anne-Laure[1], Arbault Stéphane[2], Chavatte Laurent[1]

1- IPREM, PAU ; 2- Institut des sciences moléculaires, Bordeaux

The field of Cold Atmospheric Plasmas (CAPs) has been recently expanding, opening to possible applications in cancer therapy. Cold plasma is now applied for cancer as a non –invasive treatment. Collisional mechanisms within the gaseous medium lead to the formation of many species such as, reactive oxygen species and nitrogen radicals (ROS and RNS, respectively). Despite few studies reporting true efficacy of CAPs, the characterization of reactive species produced and their exact effects in living cells are missing and limiting their use. Our study aims to address these questions in a translational study, gathering multidisciplinary approaches in physics, chemistry and biology to bring new insights in (i) the analysis and control of the energy composition of CAPs (ii) the characterization of the reactive species produced (iii) and their biological effects on non-tumorigenic keratinocytes and on related cancer cells (spinocellular carcinoma, SCC).
Our study is at the interface of physical chemistry and biology for understanding: i) Studies of interactions between plasma and tumorigenic or control cells. Characterization of ROS produced by plasma has been done by electrochemistry and by EPR and the measurement of oxidative stress in cell will be done by FACS analysis. ii) Toxicity of ROS produced by plasma on tumorigenic and control cells and the molecular targets of these ROS has been done by proteomic study and analysis of post-translationnal modifications of proteins.We have compared by 2D DIGE the expression of proteins in cancer and non-tumorigenic cells in response to plasma treatment.
Preliminary data show that NO and H2O2 are produced in the medium by action of the plasma and result in cell death. Taken together this original study combines complementary expertises in an academic-clinical partnership for a better understanding of CAPs to promote their use in safe procedure transposable to clinic.

R109
Fluorescent organic nanocrystals stain esophagus cancer cells: Towards new imaging agents for confocal micro-endoscopy

SOULIE Marine[1], KHEMAKHEM Kacem[1,2,3], FOURNIER-NOËL Clara [1,2], FERY-FORGUES Suzanne[1,2]

1- ITAV-CNRS USR 3505, Université de Toulouse, F31106 Toulouse ; 2- IMRCP-CNRS UMR 5623, Université de Toulouse, F31062 Toulouse ; 3- Faculté des sciences de Sfax, Tunisie
E-Mail: suzanne.fery-forgues@itav.fr

Esophageal cancer is the 3rd cause of gastrointestinal cancer, with a 600% increase in the prevalence in western countries. The 5-year survival rate is below 20%. Detection at an early stage can markedly increase life expectancy. In this context, confocal micro-endoscopy (CME) is a major technological advance for the early detection and resection of dysplastic lesions or adenocarcinoma, and for identification of risky fields suitable for biopsies. However, there is an urgent clinical need for increasing the detection sensitivity of this technique, and this depends on the development of new specific imaging agents. The aim of our project, which involves 5 European partners, is therefore to develop new fluorescent markers for CME. The originality of our approach is to use fluorescent organic nanoparticles (FONs) [1] made of a core of pure dye, coated by a tailor-made shell. Doing so, we combine brightness, biocompatibility and affinity for cancer cells. The injectable nanoparticles thus developed are expected to reach the tumors and selectively bind to them. The preliminary results obtained on rats by CME are presented (Fig. 1), showing the interest of this approach. The same technology should be applicable for the detection of other types of cancers and theranostics. This work is supported by EuroNanoMed JTC 2011 “FONDIAG“

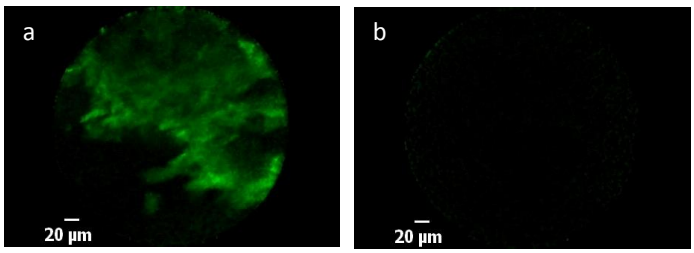


Figure 1. *Observation of rat esophagus by CME 24h after IV administration of FONs (5mg/Kg). (a) Esophageal lesion. (b) Healthy tissues.*

[1] S. Fery-Forgues. *Nanoscale* **2013**, *5 (18)*, 8428-8442.

R110
Calcium electroporation of spheroids induce cell death in cancer cells, not normal cells

Gibot Laure[1], Frandsen Stine Krog[2], Madi Moinecha[1], Rols Marie-Pierre[1], Gehl Julie[2]

1- IPBS Toulouse; 2- Herlev Hospital Copenhaguen

Background: Electrochemotherapy (ECT) is a physical method that has been successfully developed for antitumoral drug delivery in cancers cells. Electric field induces transient plasma membrane permeabilization, allowing low permeant drug to penetrate into cells, enhancing its cytotoxicity. The method is nowadays used in human clinics in combination with chemotherapeutic drugs (e.g. bleomycin) and is in clinical trial in combination with calcium. Calcium electroporation has previously been proven very efficient in inducing tumor necrosis *in vivo* through acute ATP depletion (Frandsen et al., Cancer Research, 2012). The use of spheroid 3D model was showed to be relevant to *in vitro* study ECT (Gibot et al,. J Control Release, 2013).
Methods: Calcium electroporation has been applied to three different human tumor spheroids (bladder, breast, and colon) and normal spheroids (fibroblasts). Spheroids were treated with calcium, bleomycin, electroporation (EP), calcium electroporation, bleomycin electroporation, or untreated controls. Spheroid growth was measured before treatment and at day 2, 3, and 4, and intracellular ATP level at 1, 4, 24, and 72 hours after calcium electroporation.
Results/Discussion: Growth measurements showed significant size reduction in all three cancer-spheroids treated with either bleomycin electroporation or calcium electroporation. Interestingly, growth of normal spheroids was not affected by either calcium EP or bleomycin EP. Results were verified by live/dead staining. ATP measurements showed dramatic decrease in intracellular ATP level already 1 hour after treatment with calcium electroporation in all four spheroids.
Conclusion: Calcium electroporation is an efficient anti-tumor treatment that affects cancer cells, sparing normal cells. This potentially new anti-cancer treatment where cell death is induced by something as simple as calcium has a high potential due to its simplicity, low cost and likely fewer side effects.

R111
Etude de la Radioimmunothérapie alpha flash par le Bi213 des carcinoses péritonéales d'origine ovarienne

Ladjohounlou R.[1], Pichard A.[1], Boudousq V.[1,2], Le Blay M.[1], Irnatene H.[1,2], Lozza C.[1], Paillas S.[1], Navarro-Teulon I.[1] et Pouget J-P.[1]

1-INSERM U896, Montpellier, France; 2-Service de médecine nucléaire, CHU de Nîmes France

- Résumé non diffusable -

R112
Application des réseaux de neurones à la dosimétrie en radiothérapie externe

NADIR Yassir[1, 2], AMILLERI Jérémy[3], MAZURIER Jocelyne[4], VIELLEVIGNE Laure[5, 6], FRANCERIES Xavier[5, 7], LE LANN Marie-Véronique[1, 2]

1 LAAS-CNRS ; 2- INSA Université de Toulouse ; 3- INSERM, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques, UMR 825 Toulouse ; 4- Service de radiothérapie, groupe Oncorad-Garonne, Clinique Pasteur Toulouse ; 5 - INSERM UMR1037 CRCT ; 6- Service de radiothérapie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Toulouse ; 7- Université Toulouse III-Paul Sabatier Toulouse

Le traitement des cancers en radiothérapie externe exige une grande précision tant pour le calcul de la dose absorbée prescrite que pour le contrôle de l'irradiation réellement délivrée. Ce calcul s'effectue grâce à un logiciel dédié à l'élaboration des plans de traitement (TPS), il permet de calculer la distribution de dose absorbée en tenant compte des images issues du tomodensitomètre. Actuellement les TPS peuvent calculer la dose absorbée reçue par le patient en radiothérapie conformationnelle et en Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI), mais les nouvelles règlementations exigent la vérification des champs d'irradiation en temps réel, au moins en un point sur la peau du patient. L'avènement des imageurs portals électroniques (EPID) permet de réaliser des pré-irradiations sans patient pour le contrôle qualité et des contrôles *in vivo* durant le traitement. Ces imageurs donnent une image en niveaux de gris à chaque angulation du bras de traitement nécessitant de nombreux traitements avant d'accéder à une valeur de dose absorbée. Une récente étude menée au LAAS en collaboration avec l'INSERM, Pasteur et l'IUCT, a permis de développer une méthodologie issue de l'Intelligence Artificielle, basée sur une structure complexe de réseaux de neurones. Un premier modèle par back-projection permet le contrôle qualité par l'imageur portal avant irradiation du patient. Il utilise les informations issues de l'EPID afin de vérifier si la dose calculée lors de la planification du traitement est conforme. Un deuxième modèle intègre l'image tomodensitométrique du patient aux informations fournies par l'EPID pour reconstruire la dose dans le patient, pour l'instant en 2D. Ces modèles après apprentissage sur des cas réels, fournissent un taux de reconnaissance de 98% des doses, pour des cas tests de traitement par RCMI non utilisés pour l'apprentissage. La suite de ces travaux nécessitera la reconstruction d'une dosimétrie en 3D pour le contrôle *in vivo*.

R113
Les modèles 2D/3D pour étudier les effets de l'électroporation sur la matrice extracellulaire

Madi Moinecha[1], Gibot Laure[1], Bellard Elisabeth[1], Benmeradi Nacer[2], Rols Marie-Pierre[1]

1- IPBS/CNRS Toulouse ; 2- CMEAB Toulouse

L'électroporation consiste à perméabiliser transitoirement les membranes cellulaires grâce à des impulsions électriques. Cette technique est utilisée pour délivrer des molécules d'intérêt thérapeutique dans des tumeurs.
L'amélioration de l'efficacité de l'électroporation nécessite de comprendre les mécanismes sous à l'entrée des molécules dans les cellules, connaissances qui restent parcellaire *in vivo*.
L'organisation du microenvironnement tumoral est essentielle à la biodistribution des agents anti-tumoraux. La matrice extracellulaire des tumeurs pourrait limiter l'effet du champ électrique.
L'objectif de ce projet est de caractériser les modifications de la matrice extracellulaire induites par le champ électrique pulsé.
Pour cela nous utilisons des modèles *in vitro* ayant différents degrés de complexité pour mimer les tissues sains et tumoraux. Nous utilisons des gels de collagène, du matrigel, des lamelles enrobées de matrice extracellulaire, des sphéroïdes, des feuillets cellulaires et des substituts de peau. Enfin, nous validerons les résultats obtenus sur nos modèles 2D et 3D en travaillant sur des échantillons de peau humaine native.
Les effets de l'impulsion électrique sur la matrice extracellulaire sont effectuées en utilisant des outils microscopie et des analyses de quantification.
Les résultats obtenus devraient permettre d'améliorer les paramètres d'électroporation.

R114

Polymorphisms in SLCO1B3, NR1I2 and NR1I3 as genetic determinants of hematotoxicity of carboplatin/paclitaxel based chemotherapy

MBATCHI Litaty[1], SCHMITT Antonin[2], Thomas Fabienne[2], CAZAUBON Yoann[3], ROBERT Jacques[4], LUMBROSO Serge[1], BROUILLET Jean-Paul[1], CHATELUT Etienne[2], BOYER Jean-Christophe[1], EVRARD Alexandre[1]

1- Laboratoire de Biochimie / CHU Caremeau Nîmes ; 2- EA4553 Institut Claudius-Regaud, and Université Paul-Sabatier Toulouse ; 3- Laboratoire de Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie Montpellier ; 4- Laboratoire de Pharmacologie, Institut Bergonié, Bordeaux

Hematological toxicity of carboplatin/paclitaxel chemotherapy is a major cause of treatment withdrawal and failure. A multi-center pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) study has previously demonstrated that the sensitivity of carboplatin-induced thrombocytopenia decreased in case of concomitant paclitaxel chemotherapy.
The objective of this study was to identify others individual factors influencing the hematological toxicity of these drugs. Genetic polymorphisms of enzymes, transporters and others proteins involved in the metabolism of these drugs may explain the variability in toxic events. The associations were assessed between hematological toxicity (on platelets and neutrophils) in carboplatin/paclitaxel based chemotherapy and 52 single nucleotide polymorphisms (SNP's) in 18 genes involved in the metabolic pathways of these drugs. The polymorphisms of nuclear receptors CAR (gene NR1I3) and PXR (gene NR1I2) were especially included as they regulate the transcription of many drug-metabolizing enzymes and transporters. Two hundred and one patients treated by a combination of carboplatin and paclitaxel were genotyped. Statistical analysis was carried out using specific packages of R (SNPassoc and haplo.stat). Platelet toxicity was significantly associated with polymorphisms in SLCO1B3 (rs4149117), and NR1I2 (rs1523130, rs1523127). The haplotype CG of NR1I2 consisting of rs2461818, rs7643645 was correlated with a reduced sensitivity to neutropenia. On the other hand, some haplotypes of NR1I3 which include rs2501873, rs3003596 and rs2502815 were associated with an increased sensitivity to neutropenia.
This study highlights the importance of nuclear receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of anticancer drugs and revealed new markers that could be used to personalize carboplatin/paclitaxel based chemotherapy.

R115

Curative vaccination against melanoma in mice by IL12

PASQUET Lise[1], CHABOT Sophie[2], ROLS Marie-Pierre[1], GOLZIO Muriel[1], TEISSIE Justin[1]

1- IPBS-CNRS-UMR5089 Toulouse ; 2- Urosphère Toulouse

Electropermeabilization (EP) increases the efficacy of pDNA *in vivo* transfection by enhancing the transfection rate of the target gene in situ.
The goal of this project is to induce an effective tumor regression in a murine melanoma model (B16F10 cells injected intra-dermaly in C57/Bl6 mice) by electrotransfer of a gene coding an activator of the immune system. Partial Irreversible electropermeabilization (PIRE) increases the release of hidden tumor antigens by inducing apoptosis and necrosis of tumor cells. We then combine this partial eradication with a strong and durable expression of the IL-12 cytokine gene induced by electrogenetherapy (EGT) in the skin (IL-12 is known to amplify attraction and activation of several subsets of dendritic cells (DC) in the tumor periphery).
With this study, we observed firstly that EGT by itself induced a migration of dermal and epidermal dendritic cells from treated skin to draining lymph nodes. Secondly, we observe that PIRE treatment combined with IL-12 EGT allows a significant and stable regression of melanoma growth in a curative protocol (medium survival of 48 days for treated mice against 10 days for untreated). We also observed that the treated mice are resistant to development of new tumors. In conclusion, our work demonstrates the relevance of PIRE treatment combined with IL-12 EGT in curative vaccination against melanoma in mice.
This study will allow a better understanding of anti-tumor immune response induced by EGT.

R116

Nouveaux chélatants macrocycliques des radionucléides Yttrium-90 et Lutétium-177 pour des applications en radiothérapie interne vectorisée

Diallo Abdel[1], Leygue Nadine[1], Rossetto Nicolas[2], Brillouet Séverine[2], Courbon Frédéric[2], Silvente-Poirot Sandrine[2], Mestre-Voegtlé Béatrice[1], Picard Claude[1]

1- Laboratoire SPCMIB - UMR CNRS 5068 - Université Toulouse III Toulouse ; 2- INSERM UMR 1037 - CRCT - Université Toulouse III - Centre Claudius Régaud Toulouse

Nos travaux portent sur l'élaboration de nouveaux radiopharmaceutiques métalliques utiles en cancérologie, notamment dans le domaine de la radiothérapie interne vectorisée. De tels radiopharmaceutiques sont composés d'un vecteur (peptide, anticorps…) présentant de fortes affinité et spécificité pour une cible donnée, d'un chélateur bioconjugué à ce vecteur permettant de fixer et de véhiculer un radiométal. Il est actuellement bien établi que le choix du chélateur induit fortement sur la cinétique de radiomarquage, sur la stabilité cinétique du complexe métallique résultant et qu'il peut également influencer la pharmacocinétique du radiopharmaceutique (distribution et élimination), surtout lorsque le vecteur biologique est un court peptide.
Dans ce cadre, nous nous intéressons à la conception de nouveaux chélateurs des radiométaux 90Y et 177Lu (émetteurs beta-) dans le but de pouvoir moduler l'énergie des particules émises pour la RIV. Jusqu'à présent les chélateurs utilisés pour fixer ces radiométaux sont essentiellement basés sur des structures commerciales de type DTPA et DOTA. Nous proposons ici l'utilisation de nouveaux chélateurs macrocycliques du type PCTA, intégrant dans leurs structures un noyau pyridine. Nous décrivons la synthèse de ces chélateurs bifonctionnels (c'est-à-dire aptes à être couplé à un biovecteur) et leurs capacités à complexer efficacement ces ions métalliques (cinétique de complexation rapide et grande stabilité des complexes).
Ces chélateurs ont aussi été intégrés dans une étude visant à élaborer de nouveaux radiopharmaceutiques pour la thérapie de tumeurs exprimant le récepteur RCCK2. Dans ce but, ils ont été conjugués à une séquence peptidique Ahx2-Trp-Nle-Asp-Phe-NH2, un ligand du récepteur RCCK2 déjà validé dans des études *in vivo* chez le petit animal pour la détection scintigraphique de tumeurs surexprimant ce récepteur. Nous rapporterons également les premiers essais de radiomarquage avec le radiométal 90Y.

R117

Évaluation rapide de la mort cellulaire par Spectroscopie Dielectrique Hyperfréquence

Artis François[1], Chen Tong[1], Dubuc David[1], Fournie Jean-Jacques[2], Grenier Katia[1], Poupot Mary[2]

1- LAAS / CRCT Toulouse ; 2- CRCT U1037 Toulouse

L'efficacité de certaines thérapies anticancéreuses est souvent dépendante de la variabilité inter-patient mais aucune méthode permettant une thérapie personnalisée n'est disponible à ce jour. Les techniques comme la cytométrie en flux ou la microscopie nécessitant des marquages et/ou traitements et mises en œuvre lourdes ne peuvent être utilisées en routine.
Une collaboration entre une équipe du LAAS travaillant sur le développement de microsystèmes d'analyse hyperfréquences et une équipe du CRCT travaillant sur le ciblage des lymphomes B a été initiée depuis 3 ans afin de mettre au point une méthode qui permettrait de donner une réponse cellulaire rapide, sans aucun marquage fluorescent ou radioactif ni traitement préliminaire des cellules.
Cette nouvelle technique analytique, appelée Spectroscopie Diélectrique Hyperfréquence (HFDS), est basée sur la mesure d'une signature électrique (HF) en réponse à l'application sur des cellules de champs électromagnétiques non invasifs dans la gamme des microondes et ondes millimétriques (0.5 à 100 GHz, à très faible puissance).
A ce jour, nous avons montré que la signature HF est fonction du type et de l'état cellulaire. En effet, après avoir montré la sensibilité de la méthode avec l'obtention de signatures différentes selon le type moléculaire (glucides / acides aminés), nous avons mesuré des signatures différentes pour différentes lignées de lymphomes. La HFDS nous a ensuite permis de différencier une cellule vivante d'une cellule morte. En effet, la signature HF d'une cellule vivante est différente de celle obtenue avec une cellule perméabilisée par un tensio-actif. Nous avons également évalué en temps réel par HFDS la perméabilisation progressive de la cellule de lymphome et retrouvé les signatures spécifiques vivantes / perméabilisées.
La mesure en HFDS de la réponse des cellules du patient à divers composés anticancéreux pourrait être un test *in vitro* simplifié et permettre à long terme des thérapies personnalisées.

R118
Evaluation de l'impact d'un logiciel dédié sur la lecture oncologique

RENE Amandine [1,2], AUFORT Sophie[3], SI MOHAMED Salim[3], GALLIX Benoit[4]

1- Université Montpellier I/II ; 2- Intrasense SA Montpellier ; 3- Imagerie Médicale, La Clinique du Parc Castelnau-Le-Lez ; 4- Département de Radiologie, Université McGill Montréal, Québec

Les critères RECIST sont les plus communément utilisés en recherche clinique pour l'évaluation de la réponse des tumeurs solides. Ils peuvent également être utilisés dans la pratique de routine. Des logiciels d'aide au diagnostic dédiés à l'imagerie oncologique sont aujourd'hui disponibles. Théoriquement, ces applications sont censées optimiser le processus de lecture. Cependant, cet impact doit être quantifié par l'apport de preuves concrètes. L'objectif de cette étude était d'évaluer et de quantifier l'impact de l'utilisation d'un logiciel dédié à la lecture RECIST. Les lectures RECIST sans logiciel dédié ont été comparées aux lectures RECIST avec logiciel dédié à l'oncologie (Myrian® XL Onco, Intrasense, France) contenant des fonctions spécifiques telles que le recalage élastique et le calcul automatique de la réponse RECIST. Une base de données rétrospective de 40 patients ayant bénéficié d'un suivi oncologique en scanner a été constituée. Les patients présentaient des lésions pulmonaires ou hépatiques. Le panel de lecteurs était constitué de deux radiologues. Les temps de lecture, la reproductibilité inter et intra-opérateur des mesures ainsi que les erreurs de classification RECIST ont été évalués. En moyenne, le temps de lecture était réduit de 49.7% en utilisant le logiciel dédié à l'oncologie. Spécifiquement, le gain de temps était plus important pour le suivi des lésions pulmonaires (63.4% contre 36.1% pour le suivi des lésions hépatiques). Les reproductibilités inter et intra-opérateur des mesures étaient excellentes pour les deux méthodes de lecture. 10 erreurs de classement de la réponse RECIST sur 120 lectures ont été observées en l'absence de logiciel dédié (dont 8 dues à des erreurs de calculs manuels). L'utilisation d'un logiciel dédié à l'oncologie optimise l'évaluation RECIST en réduisant significativement les temps de lecture et en prévenant la survenue d'erreurs de calcul manuel du score RECIST.

R119
Comment accélérer le transfert de connaissance d'essais cliniques à la thérapie cellulaire ?

Sánchez-Albor Maria del Rosario[1], Gross Fabien[2], Lebrin Marine[2], Fleury-Cappellesso[3], Sensebé Luc[3], Rial-Sebbag Emmanuelle[1]

1- UMR 1027 Toulouse, Inserm et Université de Toulouse III - Paul Sabatier Toulouse ; 2- Centre d'Investigation Clinique en Biothérapies CIC-BT 0511 Toulouse ; 3- Sandrine Etablissement Français du Sang Pyrénées-Méditerranée EFS-PM ; UMR5273-U1031 Inserm, CNRS, UPS & EFS Toulouse

La complexité de la procédure que doivent suivre l'investigateur principal et le promoteur de l'étude pour solliciter l'autorisation d'un essai clinique en Biothérapie requiert la collaboration active et précoce d'acteurs complémentaires dans le montage des dossiers à soumettre aux autorités réglementaires. La qualité de cette collaboration permet la mise en place d'un processus plus efficace pour ces démarches.
Au niveau local, trois acteurs coordonnent leurs efforts pour un accompagnement performant :
- L'Établissement Français du Sang Pyrénées-Méditerranée (EFS-PM) se focalise sur le PRODUIT, en mettant à disposition de l'essai clinique son savoir-faire technique et ses structures de production, pour la transformation de tissus et des cellules humaines en médicaments de thérapie innovante (MTI) ou en préparations de thérapie cellulaire (PTC).
- Le Centre d'Investigations Cliniques Biothérapies 0511 (CIC-BT) se centre sur la PROCÉDURE, en garantissant un accompagnement et une expertise dans la conduite de ces projets extrêmement complexes, où la classification du produit (préparation ou médicament) détermine le niveau d'exigence règlementaire (autorisations de site, de production, circuit pharmaceutique, …) qu'il faut anticiper.
- L'équipe 4 - Unité Inserm 1027 (UMR1027) porte son regard sur la PERSONNE et le respect des exigences juridiques et éthiques dans les protocoles de recherche biomédicale, concernant l'inclusion des participants et les notices d'information et de consentement éclairé, notamment en préalable à la demande d'autorisation au Comité de Protection de Personnes (CPP).
Cette collaboration doit être conduite dès la preuve de concept jusqu'à la conception de l'essai clinique. Cette organisation locale bénéficie des liens avec la plate-forme ECELL France (Investissement d'Avenir : à Toulouse, EFS et UMR5273-U1031). Ce mode de fonctionnement participe au succès de la recherche translationnelle entre les équipes de recherche et les équipes cliniques

R120
Implication des transporteurs rénaux dans l'interaction pazopanib / cisplatine

Sauzay Chloé, Hennebelle Isabelle, Imbs Diane-Charlotte, Deluche Thomas, Chatelut Etienne, Thomas Fabienne

EA 4553/Laboratoire de pharmacologie/ IUCT-Oncopole Toulouse

Le pazopanib est un médicament anticancéreux *per os* appartenant à la classe des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK), et ayant une activité anti-angiogénique. Il est indiqué dans le traitement de première ligne des cancers du rein avancés et dans certains sarcomes. PACIFIK, un essai clinique de phase I en cours, évalue la dose maximale tolérée du pazopanib, lors de son association au cisplatine, une chimiothérapie cytotoxique largement utilisée en cancérologie. Les premiers résultats (non publiés) obtenus dans le laboratoire du Pr Chatelut, concernant les données pharmacocinétiques de cet essai, suggèrent que les patients traités par le pazopanib présentent une clairance rénale du cisplatine plus faible que précédemment observée dans la littérature. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que d'autres ITK pouvaient inhiber l'activité des transporteurs OCT2, MATE1 et MATE2K au niveau rénal. Ce projet a donc pour but de déterminer si le pazopanib, en inhibant les transporteurs MATE1, MATE2K et OCT2, pouvait être responsable d'une interaction médicamenteuse avec le cisplatine.
Des expériences *in vitro* sur des cellules HEK 293 transfectées afin d'exprimer OCT-2, MATE1 et MATE2K ont été réalisées. L'activité des transporteurs a été mesurée en présence du substrat fluorescent ASP+ avec ou sans pazopanib. L'ajout du pazopanib a entrainé une diminution de la fluorescence dans les lignées OCT2 ($p= 0.02$), MATE2K ($p=0.04$) et MATE1 ($p=0.07$) mettant en évidence une inhibition de ces transporteurs par le pazopanib. Concernant le transport du cisplatine, l'ajout du pazopanib a entrainé une diminution de la concentration intracellulaire en cisplatine dans la lignée OCT-2. L'étude de l'effet du pazopanib sur le transport du cisplatine via MATE1 et MATE2K est en cours. Avant de pouvoir conclure à une éventuelle pertinence clinique, l'ensemble de ces expériences devront être réitérées aux concentrations plasmatiques thérapeutiques.

R122
Nouveaux micro-dispositifs d'analyse de cellules soumises à l'électrochimiothérapie

AMRA Amar[1], GRENIER Katia[1], DUBUC David[1], ROLS Marie-Pierre[2]

1- Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes Toulouse ; 2- Institut de pharmacologie et de biologie structurale Toulouse

L'électrochimiothérapie (ECT) est une modalité de traitement antitumoral qui combine l'administration des agents chimiothérapeutiques peu ou pas perméants, avec l'application d'impulsions électriques afin de faciliter la délivrance des drogues dans les cellules cancéreuses.
Malgré les progrès dans ce domaine, l'amélioration des connaissances sur le mécanisme d'électroperméabilisation (EP) cellulaire et les cinétiques liées à l'ECT reste un besoin urgent.
Dans ce contexte, une collaboration entre une équipe de l'IPBS travaillant sur l'électroperméabilisation et ses différentes applications, et une équipe du LAAS travaillant sur le développement de microdispositifs électroniques d'analyse biologique a été initiée afin de mettre au point une méthode d'étude de cellules soumises à l'ECT par un micro-capteur utilisant les ondes hyperfréquences.
Le micro-composant fabriqué en salle blanche du LAAS-CNRS comporte (1) une structure de piégeage d'une cellule unique (2) des micro-électrodes permettant l'application de l'EP et (3) un bio-capteur assurant le suivi en temps réel des effets de l'ECT sur la cellule étudiée. Le bio-capteur repose sur une technique non-destructive et sans contact qui émet des ondes hyperfréquences à travers l'échantillon biologique (cellule unique) et analyse les signaux électriques après interaction ondes-échantillon. Cette interaction, reflétant les propriétés diélectriques de la cellule, permet d'en quantifier l'état en temps réel.
Les objectifs attendus de ces travaux collaboratifs sont, d'abord, la réalisation d'un composant micrométrique permettant l'EP/ECT d'une cellule unique. Ensuite, l'objectif sera de suivre en temps réel l'apoptose cellulaire permettant ainsi de détecter les effets de l'EP de façon précoce et efficace. Nous souhaitons in fine aboutir à un micro-dispositif permettant de définir les paramètres optimaux de l'ECT appliquée aux cellules d'un patient, donnant ainsi de nouveaux espoirs pour l'ère de la médecine personnalisée.

R123
L'utilisation des nucléases *in vivo* chez la souris

TAVERNIER Geneviève[1], Bringart Matthieu[1], Renaud Jean-Baptiste[2], Nevoit Caroline[1], Boix Charlotte[2], Barreira Yara[1], Concordet Jean-Paul[2]

1- Inserm UMS006/Crefre Toulouse ; 2- Inserm U1154/CNRS UMR 7196 Paris

Depuis de nombreuses années, l'invalidation génique chez la Souris se fait par microinjection de cellules souches embryonnaires (ES) modifiées dans l'embryon au stade blastocyste et est connue sous le terme de transgenèse ciblée par recombinaison homologue. Cette technique a grandement fait ses preuves mais comporte deux inconvénients majeurs. La construction du fragment d'invalidation n'est pas toujours aisée, varie selon les gènes ciblés et surtout les étapes de culture et de sélection des clones de cellules ES modifiées nécessite un investissement en équipement et en temps très importants. D'autre part, si cette approche s'est révélée efficace chez la Souris, elle a pendant longtemps était impossible chez les autres modèles de rongeurs comme le Rat. De ce fait, une méthode alternative a été développée qui fait intervenir l'utilisation de nucléases (Geurts A.M. et al., 2009, Science, 325 : 433).
Plusieurs types de nucléases (ZFN, méganucléases, Tale nucléases, Crispr) sont développés mais toutes agissent sur le même principe pour permettre des mutations ciblées. En effet, une séquence de reconnaissant de l'ADN, dont la structure varie entre les nucléases, est fusionnée à une enzyme de restriction FokI, dont la particularité est de fonctionner sous forme de dimères. Une fois la séquence cible reconnue, FokI coupe l'ADN double brin. S'ensuivent des phénomènes de réparation, par recombinaison homologue ou Non Homologous End joining (NHEJ), pouvant conduire à la réalisation de modèles KO ou KI.
L'objectif de cette présentation est de décrire les différentes nucléases disponibles et utilisées avec succès dans des modèles animaux. Cette technologie commence à être utilisée dans le service de transfert d'embryons de l'UMS006/Crefre en collaboration, notamment, avec l'Inserm U1154 avec des premiers résultats encourageants. Nous souhaitons proposer de manière plus systématique cette technologie innovante comme nouvelle approche de transgenèse.

R121
Les essais cliniques simulés : des avancées récentes ?

SAVY Nicolas[1], SAVY Stéphanie[2], ANDRIEU Sandrine[2]

1- Institut de Mathématiques de Toulouse; 2- INSERM U 1027 Toulouse

L'utilisation des Essais Cliniques Simulés comme outil pronostique du design d'un essai clinique est largement encouragée par les autorités de santé. Cependant l'utilisateur méthodique sera surpris lors de sa revue de littérature par le faible volume de publication scientifique sur le sujet. Ce paradoxe a été soulevé par Holford et al. dans chacun des deux "états de l'art" publié en 2000 [2] et en 2010 [3]. Une explication avancée dans [3] est que l'utilisation des Essais Cliniques Simulés est largement plus courante en réalité que ne le reflètent les publications scientifiques, les firmes pharmaceutiques ne partageant pas facilement leurs expériences. Cependant les auteurs prévoient une large augmentation des publications sous la double impulsion des Big-Pharma et des autorités de santé.
Dans ce travail nous proposons de voir ce qu'il en est en 2014. L'une des finalités est l'annonce d'un workshop sur ce thème au printemps 2015 à Toulouse soutenu par le Cancéropole GSO.

Cancers: enjeux individuels et collectifs

Coordonnatrice : Pascale GROSCLAUDE (Toulouse)

Sommaire – communications orales

(Voir les résumés dans la partie « conférences et interventions » : p17-19)

R15 - Cancers et activité physique : quels experts pour quels arguments ? - Thomas GINSBOURGER
R16 - Influence de l'environnement sociogéographique sur l'incidence des cancers colorectaux, dans le département de l'Hérault, France, 2005-2010 - Claudine GRAS-AYGON
R17 - Déterminants psycho-sociaux associés à la fatigue chez des patients âgés fragiles atteints d''un lymphome non hodgkinien - Fanny BAGUET
R18 - Nutrition et cancer au cours de la vie : influence du genre et des déterminants sociaux dans la cohorte britannnique NCDS - Marion CARAYOL

Sommaire – posters

R124 - Les transidentités face au cancer : trop près du diagnostic, trop lopin du soin - Arnaud ALESSANDRIN
R126 - Validation et construction d'une échelle quotidienne de fatigue - Louise BAUSSARD
R127 - Ultrasons focalisés de haute intensité : analyse des dynamiques d'innovations - Emilie BISBAU
R128 - Une comparaison du Partage Social des Emotions (PSE) chez les patients atteints du VIH/SIDA, du Diabète et du Cancer - Nicole CANTISANO
R129 - Santé et travail : la prévention des risques reprotoxiques - Mallory DEBIZE
R130 - Intérêt des indicateurs de défavorisation dans les études en population - Cyrille DELPIERRE
R131 - Le cancer dans la trajectoire alimentaire du mangeur - Marine FONTAS
R132 – Etude comparative des traitements du cancer de l'ovaire entre les femmes de plus de 70 ans et de moins de 70 ans Etude de population dans le département de l'Hérault - Elisabeth FOURCADIER
R133 - Procédure de validation des indicateurs de qualité de prise en charge initiale des patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés par une méthode de consensus de type Delphi - Solange GRUNENWALD
R134 - Estimation nationale de l'incidence des hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012 - Sandra LE GUYADER-PEYROU
R135 - La radiologie interventionnelle oncologique : diffusion d'une innovation et reconfigurations socioprofessionnelles - Léo MIGNOT
R136 - Gestion des Données Manquantes (DM) dans l'étude IsoLymph - Sébastien ORAZIO
R137 - Les fiches sur les effets indésirables des chimiothérapies anti-cancéreuses sont utiles aux médecins généralistes - Marie-Eve ROUGE-BUGAT
R138 - Aspect des cancers des personnes déficientes intellectuelles, enquête dans le département de l'Hérault - Daniel SATGE
R139 - Création de l'ISCIDD, International Society on Cancer in people with Intellectual and/or Developmental disabilities - Daniel SATGE
R140 - Améliorer le dépistage des cancers des personnes déficientes intellectuelles - Daniel SATGE
R141 - Epidémiologie descriptive de 13 038 cas de méningiomes opérés en France entre 2006 et 2010 - Sonia ZOUAOUI
R142 - Facteurs de précocité du diagnostic du cancer du sein; Etude dans 3 registres français – Pascale GROSCLAUDE

R124
Les transidentités face au cancer : trop près du diagnostic, trop loin du soin

Alessandrin Arnaud

UMR CNRS 5116 (Centre Emile Durkheim), Bordeaux

Dans le cadre d'un projet émergence financé par la Cancéropole GSO, A. Meidani et moi-même avons effectué une recherche sur la place du cancer dans les parcours trans. Cette enquête met en lumière la tension existante entre une forte exposition aux risques et l'absence de considération à l'égard de cette population, pourtant fortement maginalisée. A partir d'une revue de la littérature sur ce domaine, et sur la base d'entretien avec des professionnels de la santé et des associations trans, nous avons soulevé, tant du point de vue curatif que préventif, des interrogations au croisement de ces problématiques de genre et de santé. Alors qu'elle se termine, cette recherche emprunte deux pistes de réflexions que ce poster se propose d'illustrer.
1- Cancer et transidentité : une présence absente ? La question du cancer, absente dans les supports de prévention mais présente dans de nombreux écrits, est mise de côté par les praticiens qui dépistent avant tout, dans les protocoles mis en place, un « trouble de l'identité de genre » et par les trans eux-mêmes dont l'objectif premier et légitime reste l'obtention d'hormones ou l'accès à un changement d'état civil.
2- Ce que demandent les patients VS ce que font les praticiens. Dans ce contexte, cette recherche donne à voir une population rendue vulnérable par une prise en compte politique, médicale et administrative obsolète. Les tensions existantes entre le monde médical et les parcours de transition éloignent les trans des soins qui anticipent des écueils réels ou supposés.
La santé globale des trans semble ainsi tue au profit d'une psychiatrisation des leurs parcours de genre. En ce sens, la question du cancer s'efface alors même que les constats sociaux et médicaux autour des transidentités pourraient contribuer à la mettre en avant. Autrement dit, nous augurons ici le passage d'un souci psychiatrique de diagnostic à un souci de prise en compte de la santé globale des personnes trans incluant la question du cancer.

R126
Validation et construction d'une échelle quotidienne de fatigue

Baussard Louise[1], Cousson-Gélie Florence[1], Stoebner Anne[2], Huteau Marie-Eve[1], Bonnabel Laurence[2], Gastou Aurélie[2]

1- Pôle prévention Epidaure Montpellier ; 2- ICM Val d'Aurelle Montpellier

La fatigue associée au cancer est le symptôme le plus présent et le plus handicapant. C'est un effet secondaire des traitements dont la chirurgie qui entraine une détresse émotionnelle ainsi qu'une réduction de la qualité de vie. Dans la pratique hospitalière, les équipes soignantes évoquent un besoin de comprendre, d'évaluer et de prendre en charge la fatigue quotidienne du patient hospitalisé. Nous voulions également souligner le lien existant entre fatigue et dépression, en développant un outil capable de recouvrir les symptômes de la symptomatologie dépressive.
Objectif : Le but de notre étude est l'élaboration d'une échelle de fatigue et sa validation afin d'avoir un outil qui permet une interprétation rapide de la part des soignants par une mesure instantanée.
Méthode :
Des entretiens semi-structurés avec 20 patients hospitalisés en chirurgie ont été effectués pour cerner la définition de leur fatigue et le moyen de l'évaluer.
A l'issue de ces entretiens, 4 formats d'échelle visuelle analogique (EVA) ont été testés sur 24 patients afin de cerner leur préférence. La validité théorique avec l'échelle de fatigue MFI et l'échelle de dépression CES-D a été vérifiée. Une étude de sensibilité a permis d'identifier un seuil diagnostic de fatigue.
Résultats: Les entretiens ont révélés que la fatigue était difficile à définir et à évaluer. L'EVA semble le format le plus rapide, simple et adapté pour les mesures répétées. Les patients évoquent leur fatigue comme bidimensionnelle : physique et psychologique. Nous formulons 3 items : fatigue générale, fatigue physique et fatigue psychologique. Le pré-test de l'échelle sur 24 patients révèle une préférence pour une EVA graphique : un smiley aux extrémités et un triangle d'intensité coloré dégradé.
Les résultats sur la validité sont concluants, notre échelle mesure le concept de fatigue tout en recouvrant les symptômes de la dépression. Notre échelle révèle également une bonne sensibilité et une qualité diagnostique.

R127
Ultrasons focalisés de haute intensité : analyse des dynamiques d'innovations

Bisbau E. [1, 2] & Gorry P. [1]

1- Groupe de Recherche en Economie Théorique & Appliquée UMR CNRS 5113, Université de Bordeaux, 33608 Pessac
2- Faculté de Sociologie, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux

Dans le cadre d'un projet de recherche soutenu par l'INCa, nous nous intéressons à la radiologie interventionnelle (RI) et aux conditions sociologiques, cognitives, économiques et juridiques de la diffusion d'une innovation médicale. La RI désigne un ensemble d'actes médicaux réalisés sous contrôle radiologique permettant le traitement mini-invasif de nombreuses pathologies, en particulier en oncologie. Elle fait appel à différentes techniques qui se sont fortement développées au cours des dernières années. L'une d'elle, les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU, *High Intensity Focused Ultrasound*) permet de faire l'ablation thermique d'un tissu pathologique. Si les premiers travaux datent des années 40, c'est seulement avec les avancées de l'imagerie médicale et des techniques d'ultrasons que les HIFU ont commencé à se diffuser fin des années 90, avec aujourd'hui de nouvelles perspectives en matière de ciblage de molécules thérapeutiques.
Afin de mieux comprendre les dynamiques d'innovation et le rôle des différents acteurs académiques et économiques dans le domaine des HIFU, nous avons entrepris une analyse systématique du domaine mobilisant des indicateurs classiques en économie de l'innovation comme les publications, les brevets, les firmes ou les financements, complété par des entretiens semi-directifs avec différents acteurs (chercheurs, médecins, industriels).
Nous mettons en évidence le rôle central des spin-off d'université et l'intérêt tardif des multinationales pour les HIFU expliquant en partie la faible diffusion de cette innovation dans le champ de la médecine. De plus, les écosystèmes nationaux semblent avoir leur importance dans les rapports science et industrie: ainsi la production académique française bien que de qualité, ne s'est pas traduit par l'émergence de champion industriel.
Dans le cadre du modèle de la triple-hélice de l'innovation, on peut alors s'interroger sur l'impact de cette absence sur la reconnaissance de la RI en France.

R128
Une comparaison du Partage Social des Emotions (PSE) chez les patients atteints du VIH/SIDA, du Diabète et du Cancer

Cantisano Nicole[1], Rimé Bernard[2], Muñoz-Sastre María Teresa[1]

1- URI OCTOGONE-Cerpp Toulouse ; 2- Institut des Sciences Psychologiques, Université de Louvain Louvain-la-Neuve, Belgique

Des recherches précédentes ont montré que, du fait des contraintes sociales, les patients atteints de maladies chroniques inhibent l'expression de leurs émotions et rencontrent des difficultés dans le Partage Social des Emotions (PSE).
Cette étude comparative a examiné les différences dans le PSE entre 35 patients atteints du VIH/SIDA, 35 patients atteints du diabète et 34 patients atteints du cancer. Les patients (suivi ambulatoire) ont été appariés en âge, sexe et niveau d'éducation. Un questionnaire (items échelle Likert) a évalué, entre autres, les mesures suivantes: affectivité positive et négative, contraintes sociales, PSE et l'inhibition du PSE. Les résultats ont montré que le groupe VIH/SIDA a rapporté des taux de contraintes sociales liées à la maladie significativement supérieurs. Aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne le désir de partager les émotions non-liées à la maladie. Toutefois, dans le cas des émotions liées à la maladie, le groupe VIH/SIDA a montré significativement une fréquence du PSE moins élevée ainsi que moins de partenaires de partage social. Le groupe VIH/SIDA a présenté, de manière significative, des scores plus élevés concernant les aspects émotionnels liés à la maladie gardés secret (inhibition du PSE).
Ces résultats pourraient indiquer que les caractéristiques sociales (stigmatisation, rejet) associées à l'infection par le VIH pourraient expliquer les différences dans le PSE entre ces trois maladies chroniques.

R129
Santé reproductive et travail: la perception et la prévention des risques reprotoxiques

Debize Mallory, Jacques Béatrice, Ragouet Pascal

1- Centre Emile Durkheim UMR 5116 université de Bordeaux ; 2- CCL du Grand Sud-Ouest

Depuis une dizaine d'années, la révélation de scandales sanitaires (tels que celui de l'amiante) et la mise sur agenda de la thématique des inégalités sociales de santé ont amené un regain d'intérêt pour la santé au travail. Néanmoins force est de constater que la question des cancers professionnels et de l'exposition aux cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques est la grande absente du domaine de la sociologie de la santé au travail. Si de nombreuses études se sont cristallisées autour du problème des TMS ou plus récemment des risques psychosociaux, le caractère plurifactoriel, diffus, ubiquitaire (présent en tout lieu ou en plusieurs lieux simultanément) et différé de l'exposition aux cancérogènes est évoqué pour justifier de l'absence d'actions préventives fortes.
Cette communication abordera donc la question de la faible visibilité de ces risques. Elle se base sur une analyse historique de la place du risque dans la société, dans la médecine du travail et de la prévention, complétée d'entretiens avec des acteurs d'un établissement de santé spécialisé dans la lutte contre le cancer. Elle s'inscrit dans le cadre d'une recherche sur les risques professionnels financée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) dirigée par Emilie Legrand, sociologue de la santé à l'IUT/université du Havre.
En effet, la notion de risque reprotoxique est complexe et donc peu prise en compte par les institutions. On peut pourtant se demander si cette relative invisibilité du risque reprotoxique découle seulement du manque d'informations sur le sujet et de la difficulté d'évaluation de la dangerosité des pratiques ou si elle tient également à des mécanismes individuels donnant au risque reprotoxique le visage d'un risque minime et acceptable ?
Afin de pouvoir répondre à cette question, je me suis tournée vers le centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux. Après de multiples négociations, j'ai pu finalement interroger 8 personnes : le DRH, la coordinatrice du département Qualité-Hygiène-Gestion des risques de l'Institut et membre du CHST, le directeur des ressources humaines, le médecin de santé au travail, deux infirmières de l'hôpital de jour et enfin trois chimistes aujourd'hui reconvertis.
Malgré cet échantillon de population plutôt restreint, la diversité des personnes interrogées permettra de présenter de premiers résultats : 1) sur les difficultés d'identification par l'institution de l'exposition, et la faible volonté politique de s'y attacher 2) sur le rôle de la culture curative du personnel dans la cécité aux risques reprotoxiques, 3) sur la construction par le personnel de l'image d'un risque maîtrisable et maîtrisé qui rend invisibles les risques réels.

R130
Intérêt des indicateurs de défavorisation dans les études en population

Delpierre Cyrille[1], Molinié Florence[2], Woronof Anne-Sophie[3], Grosclaude Pascale[4]

1- UMR 1027 Toulouse ; 2- Registre des cancers de Loire Atlantique Francim Nantes ; 3- Registre du Doubs Francim Besançon ; 4- Registre du Tarn IUC Francim Toulouse

Introduction : La problématique des inégalités sociales de santé s'impose de plus en plus dans le débat public ce qui oblige à se doter d'outils efficaces pour les prendre en compte dans le cadre de la surveillance épidémiologique. Les indicateurs écologiques de défavorisation sont de plus en plus utilisés comme proxis du niveau socio économique individuel (NSEI).
Objectif : Montrer l'intérêt d'un indicateur de défavorisation dans les études réalises par les registres
Méthode: Nous utilisons l'exemple de données collectées par 3 registres pour évaluer la préciosité de la prise en charge des cancers du sein 1855 cancers du sein diagnostiqués en 2007 ont fait l'objet d'une enquête détaillée sur les circonstances du diagnostic. Un auto-questionnaire a notamment collecté le NSEI. Larésidence étant connu on a calculé pour chacune un niveau de défavorisation en utilisant l'EDI
Resultats: Avec un taux de réponse élevé pour une etude en population il manque 28% des informations sur le NSEI. L'etude de ces données absentes montre que les femmes qui ont le moins répondu sont à la fois celles qui présentent les cancers les plus graves et celles qui sont le plus défavorisée (EDI le plus dévavorable). Ainsi dans l'échantillon des répondantes l'association entre gravité du cancer au moment du diagnostic et NSEI est faible. Si dans cet échantillon on utilise l'EDI comme proxi l'association n'est pas significative du fait du biais écologique inhérent à ce type d'indicateur. L'association EDI gravité devient significative si on analyse l'échantillon dans son ensemble et très significative entre NSEI et gravité si on utilise l'EDI pour imputer les valeurs absentes.

R131
Le cancer dans la trajectoire alimentaire du mangeur

Fontas Marine

CNRS - UMR 5044 - Centre d'Etude et de Recherche Travail Organisation Pouvoir (CERTOP), Toulouse

Le mangeur est défini comme un être biologique, psychologique, social et culturel, mais aussi comme étant un être de raison. La socio-anthropologie de l'alimentation propose de définir comment le mangeur établit des choix en articulant des contraintes biologiques, écologiques et culturelles définies par son lieu de vie, sa culture, son groupe d'appartenance, son âge, son état de santé, etc. C'est par ce concept que nous nous intéressons aux manières de s'alimenter des personnes atteintes d'un cancer. Deux temporalités de la maladie sont étudiées : la phase pré-thérapeutique et l'entrée dans le processus thérapeutique. La phase pré-thérapeutique correspond au temps entre l'annonce du cancer et le début des traitements. Au cours de cette période, les mangeurs-malades peuvent remodeler leurs attitudes alimentaires alors qu'aucun effet « réel » de la maladie et des traitements n'est présent. L'entrée dans le processus thérapeutique correspond aux premiers traitements, s'étendant dans notre cas de la 1ère à la 4ème ou 6ème cure de chimiothérapie. Les mangeurs-malades sont désormais confrontés aux effets secondaires des traitements dont les contraintes sur les manières de s'alimenter sont bien connues (perceptions sensorielles, nausées, vomissements, troubles digestifs, perte d'appétit, etc.). Mais des éléments psychologiques, sociaux, culturels, éducatifs, etc., viennent également redéfinir la conception et les attitudes qu'ont les malades à l'égard de leur alimentation au cours des traitements. Nous souhaitons ici présenter ce processus par lequel les mangeurs-malades définissent leurs manières de s'alimenter comme ayant un rôle dans la lutte contre leur cancer mais également dans la tolérance et l'efficacité des traitements. C'est par une étude quantitative par questionnaires réalisée auprès de 182 malades dans quatre services de prise en charge des cancers bronchiques que nous définissons la temporalité du cancer dans la trajectoire alimentaire du mangeur.

R132
Etude comparative des traitements du cancer de l'ovaire entre les femmes de plus de 70 ans et de moins de 70 ans. Etude de population dans le département de l'Hérault

FOURCADIER Elisabeth, AYGON-GRAS Claudine, TRETARRE Brigitte, BESSAOUD Faïza

Registre des Tumeurs de l'Hérault, Montpellier

Le cancer de l'ovaire occupe la 6ème position des cancers féminins en France. Certaines études suggèrent que le traitement chez les personnes âgées, comparé aux plus jeunes, est souvent sub-optimal.
L'objectif est de comparer les caractéristiques de ces cancers, leurs traitements et leur survie en fonction de deux tranches d'âges (≤70 ans, >70 ans), chez les patientes résidant dans le département de l'Hérault et diagnostiquées entre 1997 et 2011.
Entre 1997 et 2011, le registre de l'Hérault a enregistré 1151 cas de cancers de l'ovaire. Les caractéristiques démographiques et tumorales par tranches d'âge ont été décrites. Le lien entre l'âge, le stade, la période de diagnostic, le type histologique de la tumeur et le traitement (chirurgie, chimiothérapie a été analysé. Les analyses des traitements en fonction de l'âge ont fait appel à la régression logistique. L'analyse de survie nette et l'excès de risque de mortalité (EHR) ont été estimés.
Comparés aux autres tranches d'âges les cancers de l'ovaire chez les plus de 70 ans sont découverts à un stade plus péjoratif et font moins souvent l'objet d'une recherche histologique. Après ajustement sur les variables potentielles de confusion telles que le stade, la période de diagnostic, le lieu de prise en charge et le type de tumeur il existe une différence significative de traitement en fonction de l'âge. Les recommandations de traitement sont moins fréquemment. La probabilité de suivre les recommandations est diminuée de 50% chez les plus âgés comparée aux plus jeunes, Après ajustement sur le traitement et les facteurs de pronostic, le risque de décès par cancer de l'ovaire est 67% plus important chez les >70 ans comparés aux ≤70 ans.
Comparés aux plus jeunes, les femmes de plus de 70 ans reçoivent moins de traitements ou reçoivent un traitement qui ne suit pas les recommandations. Après ajustement sur le stade et le type de traitement, le risque de décès est plus important chez les plus de 70 ans.

R133

Procédure de validation des indicateurs de qualité de prise en charge initiale des patients atteints de cancers thyroïdiens différenciés par une méthode de consensus de type Delphi

Grunenwald Solange[1], Goddard Jérôme[1], Bauvin Eric[1], Grosclaude Pascale[2]

1- Oncomip Toulouse; 2- Registre des cancers Albi

Dans le cadre de sa mission d'amélioration et d'homogénéisation de la qualité des soins, le réseau régional de cancérologie de Midi-Pyrénées a développé, en collaboration avec les professionnels de santé un projet dont l'objectif principal est d'évaluer la qualité de la prise en charge initiale du cancer thyroïdien. La validation d'indicateurs de qualité de prise en charge jugés comme pertinents pour une majorité d'experts à partir d'une méthode de consensus formalisé de type Delphi constitue la première étape de ce projet.
Une liste de 24 indicateurs élaborés à partir de référentiels régionaux nationaux et internationaux a été soumis à cotation par 36 experts ayant acceptés de participer parmi 180 professionnel de santé impliqués dans la prise en charge des cancers thyroïdiens dans la région sollicités.
La cotation s'effectuait en deux tours, selon une méthode de type Delphi. La pertinence/utilité de chaque indicateur proposé était cotée sur une échelle numérique discrète graduée de 1 (pas du tout utile/pertinent) à 9 (très utile/pertinent). A l'issue du second tour, l'indicateur était considéré approprié pour une médiane des cotations ≥7 avec un accord entre experts fort (cotations comprises entre 7 et 9) ou relatif (cotations comprises entre 5 et 9). L'indicateur était considéré inapproprié pour une médiane ≤3. Dans les autres situations l'indicateur était considéré incertain.
Après le premier tour, sur les 24 indicateurs proposés, aucun indicateur n'a été retenu avec un accord fort ou non modifié. Certains ont été divisés en plusieurs indicateurs, aussi 30 indicateurs ont été soumis au second tour. A l'issue du second tour, un seul indicateur était considéré comme incertain et n'a donc pas été retenu et 29 ont été validés (19 avec un accord fort et 10 avec un accord relatif).
En formalisant le degré d'accord entre experts, cette procédure de validation a permis de définir des indicateurs de qualité des soins des patients atteints de cancers thyroïdiens, pertinents pour les soignants impliqués dans la prise en charge. Le recueil des indicateurs servira à l'évaluation de la prise en charge des cancers thyroïdiens, permettant au réseau de cancérologie et aux groupes 3C d'avancer dans la démarche d'évaluation des pratiques dans le cadre d'une méthodologie validée et partagée par tous les acteurs.

R134

Estimation nationale de l'incidence des Hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012

Monnereau Alain[1], Remontet Laurent[2], Maynadié Marc[3], Le Guyader-Peyrou Sandra[1], Binder-Foucard Florence[4], Belot Aurélien[2], Troussard Xavier[5], Bossard Nadine[2]

1- Registre des Hémopathies malignes de la Gironde Bordeaux ; 2- Service de Biostatistique des HCL Lyon ; 3- Registre des Hémopathies malignes de Cote d'Or Dijon ; 4- Registre des cancers du Bas Rhin Strasbourg ; 5- Registre des Hémopathies malignes de Basse Normandie Caen

Cette étude constitue la mise à jour des estimations nationales de l'incidence des hémopathies malignes (HM), estimée pour la première fois en France par sous-type histologique. Ce choix correspond à l'évolution des connaissances, tant sur le plan étiologique que sur le plan clinique et pronostique de ces maladies considérées aujourd'hui comme distinctes. En conséquence, l'incidence est estimée directement à partir d'une modélisation de l'incidence de la zone registre et non à partir du rapport incidence/mortalité classiquement utilisé – le codage des données de mortalité ne permettant pas de distinguer aussi précisément les différentes HM. L'étude porte sur les nouveaux cas d'HM diagnostiqués entre 1975 et 2009, enregistrés par 14 registres ayant au moins 5 années d'enregistrement consécutives. Quinze entités d'HM sont étudiées. En 2012, le nombre de nouveaux cas d'HM en France métropolitaine est estimé à 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Les 4 localisations les plus fréquentes en 2012 sont le myélome multiple/plasmocytome (4 888 nouveaux cas), la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytique (LLC/LL : 4464), le lymphome diffus à grandes cellules B (4096) et les syndromes myélodysplasiques (4059).

L'analyse des tendances permet de distinguer les HM dont le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale diminue dans les deux sexes (syndromes myéloprolifératifs chroniques hors leucémie myéloïde chronique), des hémopathies dont le taux augmente de 1 à 2% par an dans les deux sexes (myélome multiple, leucémies aiguës myéloïdes, LLC/LL, lymphome folliculaire, lymphome de la zone marginale, lymphome de Hodgkin classique, syndromes myélodysplasiques). Le fait de distinguer l'incidence selon les principaux types histologiques d'HM affine considérablement la connaissance de ces maladies et permet non seulement de suivre les tendances de chaque type d'HM dans le temps mais également de générer des hypothèses étiologiques.
Discussion et conclusions:
Il existe un biais lié à la non-réponse sur le NSEI. L'utilisation de l'EDI permet de corriger le biais lié à cette absence d'information individuelle soit en utilisant directement l'EDI comme proxy soit en l'utilisant pour participer à une imputation des données NSEI absentes.

R135
La radiologie interventionnelle oncologique : diffusion d'une innovation et reconfigurations socioprofessionnelles

MIGNOT Léo (Doctorant en sociologie)

Centre Émile Durkheim (UMR 5116), Université de Bordeaux

Supposant un acte médical invasif réalisé sous guidage d'un moyen d'imagerie, la radiologie interventionnelle est la transformation d'une activité diagnostique en pratique clinique. Ses récents développements en cancérologie permettent d'étudier comment se développent les innovations médicales et comment elles intègrent l'hôpital. L'objectif de se poster est d'analyser la logique d'innovation ayant procédé à la création de ses techniques et de souligner les effets socioprofessionnels induits par leur diffusion. En effet, procédant d'un franchissement de la barrière diagnostic-thérapeutique la radiologie provoque un travail des frontières entre spécialités (radiologie et chirurgie) et entraine une redéfinition des champs de compétences professionnels.
La méthodologie mobilise les acquis de la sociologie qualitative et de la scientométrie. L'analyse bibliométrique des publications (PubMed) et l'étude des dépôts de brevets ont permis de saisir la dynamique d'innovation ainsi que de repérer les réseaux de collaborateurs. 71 entretiens ont été menés auprès de radiologues interventionnels, responsables de sociétés savantes, manipulateurs radio, institutionnels, etc. et plusieurs mois d'observation ont été réalisés dans des services de radiologie interventionnelle (présence à plus de 130 opérations).
Trois logiques d'innovation ont pu être identifiées. Celles-ci ont entrainé des reconfigurations intra disciplinaires (redéfinition de la profession radiologique : passage du diagnostic au curatif, nécessité d'acquérir de nouvelles compétences, valorisation et importance de la relation aux patients, etc.), mais aussi des jeux de pouvoirs interdisciplinaires (passage du diagnostic au thérapeutique et conflits de territoire avec la chirurgie, remise en cause des compétences et de la légitimité des RI, concurrence pour la prise en charge des patients et la maitrise de l'activité.

R136
Gestion des Données Manquantes (DM) dans l'étude IsoLymph

Lebec Ulysse, Orazio Sébastien, Le Guyader-Peyrou Sandra, Monnereau Alain

Registre des hémopathies Malignes de la Gironde Bordeaux

Objectifs :Illustrer la méthodologie conduisant au choix d'une méthode de gestion des DM et évaluer l'influence de ce choix sur l'ajustement de modèles de survie.
Méthode :IsoLymph est une étude rétrospective d'environ 2000 patients Français atteints d'un lymphome folliculaire ou diffus diagnostiqués entre 2002 et 2008. L'un des objectifs de cette étude est d'évaluer l'impact des inégalités sociales sur la survie de ces patients.
Nous appliquons et comparons trois méthodes de gestions des DM (Complete-case analysis (CCA), Bootstrap et Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE)) sur l'analyse de survie (modèle de Cox) de la base, adaptées à la typologie Missing At Random (MAR) des DM.

Après sélection des covariables à inclure dans le modèle complet (critère : p-value<0.25), nous utilisons une procédure de modélisation pas à pas descendante.
Nous comparons les modèles finaux obtenus par chacune des méthodes de gestion des DM.

Résultats :Au total, 825 cas ont été inclus dans la cohorte Girondine. Sur les 22 variables utilisées pour l'analyse, 13 d'entre elles possèdent des DM (4 avec plus de 5% de DM).
La gestion des données problématiques utilisant le Bootstrap et MICE ont permis de gagner un quart de la cohorte par rapport au CCA.
Le modèle ajusté final diffère en fonction des techniques utilisées. Notamment, 7 facteurs de risque sont retenus dans l'analyse des CCA, contre 9 pour la technique du Bootstrap et 8 pour le MICE.
Aussi, les estimations sont plus précises pour le MICE avec des intervalles de confiance des paramètres moins larges.
Conclusion :En censurant l'information, la technique des CCA omet des facteurs influençant potentiellement la survie des patients. A l'inverse, le Bootstrap, plus permissif, conserve davantage de covariables dans le modèle final.
De récentes études estiment que l'algorithme MICE est la technique de choix dans le cas d'une typologie des DM de type MAR : c'est le cas pour cette étude.

R137
Les fiches sur les effets indésirables des chimiothérapies anti-cancéreuses sont utiles aux médecins généralistes

Rougé Bugat Marie-Eve[1], Boussier Nathalie[2], Lassoued Donia[2], Delord Jean-Pierre[3], Oustric Stéphane[2], Bauvin Eric[4], Grosclaude Pascale[1]

1- INSERM 1027 Toulouse ; 2- DUMG Toulouse ; 3- IUCT-O Toulouse ; 4- Oncomip Toulouse

Introduction : Le nombre de patients atteints de cancer augmente dans les consultations de médecine générale. Les médecins généralistes (MG) ne sont ni formés à la gestion des effets indésirables des chimiothérapies, ni informés de la conduite à adopter. Nous avons créé un outil d'aide à la gestion des effets secondaires des chimiothérapies des cancers de la sphère digestive et gynécologique. Nous avons choisi d'écrire des fiches synthétiques des effets indésirables et de la conduite à tenir. Nous avons ensuite voulu évaluer leur utilité dans la pratique des MG.
Matériel et méthode : Nous avons réalisé une enquête d'opinion téléphonique en trois temps. Pour chaque temps, le recueil a été effectué de façon multicentrique auprès des centres hospitaliers universitaires (CHU), centre de lutte contre le cancer (CLCC), centres hospitaliers régionaux et cliniques privées de la région Midi-Pyrénées. Le 1er temps consistait au recueil des attentes (n=102), le 2ème temps recherchait l'opinion des MG (n=126) et le 3ème temps évaluait l'utilité des fiches (n=114).
Résultats : Notre étude montre que 94% (n=96) des MG souhaitent des fiches pratiques d'aide à la gestion des effets secondaires des chimiothérapies. Les fiches proposées correspondaient à leurs attentes pour 76% (n= 74) et ont été utilisées pour 80% (n=91) des MG. Selon les médecins, 58% des patients ont présenté un effet indésirable. Lorsque le MG utilise la fiche, il en résulte quatre fois moins d'hospitalisation (20% vs 80% chi2 0,005). Nous avons mis les fiches à disposition dur le site du réseau régional de cancérologie ONCOMIP. Cinq régions nous ont contactés pour pouvoir utiliser les fiches.
Perspectives : Nous créons des fiches similaires pour l'ensemble des protocoles de chimiothérapie anti cancéreuse, et voulons étendre la diffusion de cet outil au niveau national. Nous pourrions ainsi réaliser la même étude sur des effectifs plus importants.

R138
Aspect des cancers des personnes déficientes intellectuelles, enquête dans le département de l'Hérault

Daniel Satgé[1], Aude Jouinot[1], Brigitte Trétarre[2], Bernard Azéma[1,3], Nathalie Blandc[4], François Clerget[3], Faiza Bessaoud[2], Isabelle Coupier[5], Pierre Sarda[5], Antoine Buémi[6], Stéphane Culine[7], Jean-Pierre Daurès[8]

1- Oncodéfi Montpellier ; 2- Registre des Tumeurs de l'Hérault Montpellier ; 3- CREAI-ORS-LR Montpellier ; 4- Univ. Montpellier 3 - EA 4556 - Dynamique des capacités humaines et des conduites de santé, Epsylon ; 5- CHU Arnaud de

Villeneuve - Service de génétique médicale et chromosomique, Montpellier ; 6- Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse ; 7- Hôpital Saint-Louis - Service d'Oncologie médicale, Paris ; 8- Univ. - Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC) - EA 2415 - Epidémiologie, biostatistiques et santé publique, Montpellier

Avec les importants progrès de leur espérance de vie, il a été observé que les cancers des personnes déficientes intellectuelles sont aussi fréquents qu'ils le sont dans la population non déficiente. La répartition différente selon les organes s'explique par les prédispositions génétiques et un impact différent des facteurs environnementaux. Les données épidémiologiques fournissent des indications de fréquence et sur la répartition selon les organes. Mais les caractéristiques propres de ces tumeurs, leur stade de développement au diagnostic sont mal connus. Des cas cliniques décrivent des tumeurs à un stade avancé au diagnostic et des difficultés thérapeutiques.
Nous conduisons actuellement une étude interventionnelle dans le département de l'Hérault afin d'évaluer la fréquence des cancers des personnes déficientes intellectuelles, leur distribution selon les organes et le stade au diagnostic.
Les résultats de l'enquête confirment une répartition particulière selon les organes, notamment la fréquence du cancer mammaire, et une prise en charge thérapeutique significativement modifiée par rapport à la population générale. La partie interventionnelle de cette étude vise à faire connaitre le risque carcinologique aux familles, aux professionnels accompagnant les personnes déficientes intellectuelles et aux médecins afin de favoriser un diagnostic plus précoce de ces tumeurs souvent vues en retard du fait de difficultés que les personnes déficientes intellectuelles ont à signaler leurs symptômes. Les données mises à jour de l'étude seront présentées.

R139

Création de l'ISCIDD, International Society on Cancer in people with Intellectual and/or Developmental disabilities

Satgé Daniel[1,4], Tuffrey-Wijne Irene[2], Azéma Bernard[3,4], Dubois Jean-Bernard[4,5], Willis Diane[6], Santen Gijs[7], Parish Susan[8], Van Schrojenstein-Lantman de Valk Henny[9]

1- IURC Laboratoire Biostatistiques Epidémiologie Santé Publique (EA 2415) Montpellier ; 2- St George's University of London & Kingston University Londres; 3- CREAI-ORS-LR; 4- Oncodéfi Montpellier; 5- ICM Montpellier; 6- University of Glasgow; 7- WE Leiden University Medical Center Leiden; 8- Brandeis University Waltham; 9- Radboud University Medical Centre Nijmegen

Situation du problème: Les personnes déficientes intellectuelles qui représentent 2,5% de la population en France (1.500.000 personnes) développent autant de cancers que les personnes dans la population générale. Ces cancers sont mal connus, de prise en charge difficile à tous les stades. De plus, le lien entre cancer et déficience intellectuelle ouvre des pistes de recherche nouvelles en oncologie.
But: Améliorer la prise en charge des cancers des personnes déficientes intellectuelles et faire progresser la recherche sur le cancer.
Méthode: Les médecins cancérologues, généticiens, psychiatres, épidémiologistes, spécialistes du dépistage et spécialistes de la déficience intellectuelle, des infirmières, des travailleurs sociaux, des psychologues, des sociologues des chercheurs en génétique, en biologie du cancer, certains experts internationaux, se sont rencontrés lors du premier symposium international sur les cancers des personnes déficientes intellectuelles du 5 au 7 février 2014 à Montpellier.
Résultats: Afin de permettre un meilleur accès aux connaissances et de développer la recherche, ces professionnels ont créé la première société internationale sur cancers et personnes déficientes intellectuelles: International Society on Cancer in people with Intellectual and/or Developmental disabilities, sur la base de la Déclaration de Montpellier qui souligne 1) la nécessité de permettre aux personnes déficientes intellectuelles un accès égal aux soins du cancer et 2) l'importance de développer la recherche dans ce domaine.
Conclusion: L'ISCIDD qui est la première association internationale sur ce sujet va faire progresser les connaissances et les actions en faveur des personnes déficientes intellectuelles touchées par un cancer en favorisant la communication et les travaux coopératifs internationaux entre les diverses spécialités.

R140
Améliorer le dépistage des cancers des personnes déficientes intellectuelles

Satgé Daniel[1,2], Stoebner Anne[3], Azéma Bernard[1,4], Trétarre Brigitte[5], Dubois Jean-Bernard[1,3], Daurès Jean-Pierre[2]

1- Oncodéfi ; 2-IURC Montpellier ; 3- ICM Montpellier ; 4- CREAI-ORS-LR Montpellier ; 5- Registre des Tumeurs de l'Hérault Montpellier

Les personnes en situation de déficience intellectuelle (PDI), qui ont un QI <70 à la naissance, représentent 2% de la population. Du fait de la progression de leur espérance de vie, elles sont exposées au cancer.
Pourquoi dépister les cancers des PDI? 1° Les cancers sont estimés globalement aussi fréquents chez les PDI que chez les personnes non déficientes. 2° Les retards diagnostiques ne sont pas rares. 3° Les traitements sont beaucoup plus difficiles pour des raisons psychologiques et biologiques (2000 maladies génétiques).
Situation actuelle du dépistage: Globalement le dépistage des cancers est beaucoup moins bien suivi par les PDI. Les obstacles à ce dépistage sont 1) une méconnaissance du risque néoplasique par les familles, les professionnels de la DI et le corps médical. Ce risque était fortement sous-estimé jusqu'en 1970. 2) les difficultés de réalisation: du fait de comorbidités motrices (sein, corps utérin) de difficulté de recueil des prélèvements (colon), pour des raisons d'intimité (sein, col utérin) ou par refus de participer.
Proposition: il est souhaitable d'offrir à toutes les PDI adultes un dépistage des cancers du sein, du colon à partir de 50 ans, et du col utérin pour les femmes à risque. En cas d'impossibilité il faut envisager les meilleures alternatives pour un diagnostic précoce.
Conclusion: le dépistage des cancers du sein, du colon et du col utérin doit être appliqué aux personnes déficientes intellectuelles.
Travail soutenu par l'Institut National du Cancer. L'étude des cancers chez les personnes déficientes intellectuelles est soutenue par la Fondation Jérôme Lejeune.

R141
Epidémiologie descriptive de 13 038 cas de méningiomes opérés en France entre 2006 et 2010

Zouaoui Sonia[1], Darlix Amélie[2], Rigau Valérie[1], Mathieu-Daudé Hélène[2], Bauchet Fabienne[3], Bessaoud Faiza[4], Fabbro-Peray Pascale[5], Trétarre Brigitte[4], Figarella-Branger Dominique[6], Taillandier Luc[7], Loiseau Hugues[8], Bauchet Luc[1]

1- CHU de Montpellier; 2- Institut du Cancer de Montpellier Val d'Aurelle ; 3- Recensement national des tumeurs primitives du SNC MONTPELLIER ; 4- Registre des tumeurs de l'Hérault MONTPELLIER ; 5- CHU de NIMES ; 6- CHU de MARSEILLE ; 7- CHU de POITIERS ; 8- CHU de BORDEAUX

L'objectif de l'étude est de décrire l'épidémiologie descriptive des patients opérés d'un méningiome en France entre 2006 et 2010.
La méthodologie est basée sur l'existence d'un réseau national multidisciplinaire déjà établi par le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (ou French Brain Tumor DataBase), et la participation des sociétés savantes impliquées en neuro-oncologie.
De 2006 à 2010, 13038 cas incidents de méningiomes avec étude histologique ont été recensés et analysés (9769 femmes, 3269 hommes, exérèse 98,2%, cryopréservation 20,5%). Pour chaque sous-type histologique de méningiome (méningothélial, fibroblastique, transitionnel, psammomateux, angiomateux, variété rare, microkystique, sécrétoire, à stroma lymphoïde, à cellules claires, chordoïde, rhabdoïde, métaplasique, atypique, papillaire, anaplasique, et sans autre information), le nombre de cas opérés, le sexe, l'âge médian, la cryopréservation et l'acte chirurgical ont été rapportés. Parmi les différents sous-types histologiques, les méningiomes atypiques (grade II) ont légèrement augmenté de manière significative.
La céphalée, les déficits sensitivo-moteurs et l'épilepsie sont les signes cliniques le plus fréquent. Le délai premier symptôme - chirurgie varie de 0 à 314 mois, 37% des patients ont été opérés dans un délai inférieur à 3 mois, et 9% ont été opérés alors qu'ils étaient asymptomatiques.
Compte tenu du nombre de méningiome sans étude histologique, nous pouvons estimer que le taux brut de méningiomes opérés en France est d'environ 4,2/100000 habitants/an. A notre connaissance, cette étude est la plus importante publiée qui détaille les différents sous types histologiques de méningiomes et confirme l'intérêt d'un recensement national des cas histologiques des tumeurs du système nerveux central.

R142
Facteurs de précocité du diagnostic du cancer du sein; Etude dans 3 registres français

Pascale Grosclaude[1, 4 ,5], Sophie Woronoff[2 5], Florence Molinié[3,4,] , Cyrille Delpierre [1,4,]

1- Registre des cancers du Tarn ; 2- Registre du Doubs ; 3- Registre des cancers de Loire Atlantique ; 4- INSERM UMR 1027, Toulouse III University ; 5- Reseau Francim

Introduction : Les inégalités sociales de santé en matière de cancers existe tout au long de l'évolution de la maladie et de sa prise en charge. Les inégalités socio-économiques sont associées avec la précocité du diagnostic mais l'éloignement de l'offre de soins qui peut lui être associée joue aussi un rôle .
Objectif : Etudier la part des facteurs socio économique et de la proximité de l'offre de soins dans la précocité du diagnostic
Materiel: Nous utilisons des données collectées sur les cas de cancer du sein diagnostiqués en 2007 dans les départements de la Loire-Atlantique, du Doubs et du Tarn pour évaluer la préciosité du diagnostic des cancers du sein (un diagnostic précoce étant défini comme le fait d'avoir un tumeur inférieure ou égale à T2 N0 M0). 1855 cas ont fait l'objet d'une enquête détaillée sur les circonstances du diagnostic. Un auto-questionnaire a été adressé aux patients pour collecter des informations sur le niveau socio économique.
Leur lieu de résidence étant connu il a aussi été possible connaître pour chaque cas son éloignement au service de soins (centre de référence, centre de proximité , radiologue et gynécologue) et de calculer un indicateur écologique de défavorisation.
Resultats: Il existe une différence significative des tailles au diagnostic entre les départements. Nous retrouvons une association entre gravité du cancer au moment du diagnostic et niveau socio économique individuel mais aussi avec l'éloignement de l'offre de soins. Parmis les indicateurs d'éloignement de l'offre, c'est l'éloignement du gynécologue qui est le plus fortement associée à la gravité du cancer au diagnostic.
Conclusions: On observe des inégalités sociales et géographiques en terme de préccité du diagnostic dans le cas des cancers du sein. Ces inégalités sont nettes chez les femmes âgées. Le dépistage organisé doit en partie expliquer ce phénomène mais la population âgée est aussi plus sensible du fait de son isolement.

Index des résumés par auteur

- A -

ADER I. **R05**
AGUIRREBENGOA M. **R96**
AÏT-ARSA I. **R66**
AL SAATI T. **R09, R81**
ALAM A. **R99, R99bis**
ALBINET V. **R63**
ALESSANDRIN A. **R124**
ALET N. **R80, R100**
ANDRIEU S. **R121**
ANDRIEU-ABADIE N. **R63**
ANNEREAU JP. **R88**
ARBAULT S. **R10, R108**
ARIMONDO P. **R12, R92, R98**
ARTIS F. **R117**
ASSEMAT F. **R12**
ASSENAT E. **R65**
ATTANE C. **R80**
AUBERT-POUËSSEL A. **R105**
AUDOUX J. **R125**
AUFORT S. **R118**
AUSSEIL F. **R92**
AYAD O. **R68**
AZAR S. **R48**
AZEMA B. **R138, R139, R140**
AZZI J. **R32**

- B -

BADET G. **R100**
BAER R. **R49**
BAGUET F. **R17**
BAILLY C. **R88**
BAKALARA N. **R33**
BARDIES M. **R14**
BARRE G. **R100**
BARREIRA Y. **R123**
BARRON P. **R99, R99bis**
BARTHELEMY P. **R101**
BATS ML **R63**
BAUCHET F. **R141**
BAUCHET L. **R141**
BAURIAUD M. **R50**
BAUSSARD L. **R126**
BAUVIN E. **R134, R137**
BAYET E. **R65**
BEAU I. **R81**
BEDJEGUELAL K. **R88**
BEGU S. **R105**
BELLARD E. **R74, R75, R106, R113**
BELOT A. **R134**
BENIZRI S. **R101**
BENMERADI N. **R113**
BERNEX F. **R95**
BERTELOITE B. **R104**
BESSAOUD F. **R16, R132, R138, R141**
BESSON A. **R61, R71**
BETTACHE N. **R72**
BEZOMBES C. **R09**
BIBEAU F. **R66**
BIDAUT A. **R88**
BIKFALVI A. **R44**
BINDER-FOUCARD F. **R134**
BISBAU E. **R127**
BLANC I. **R99, R99bis**
BLANC N. **R138**
BLANCHET JC. **R88**
BLANGY A. **R26**
BOISSARD F. **R51**
BOISSIERE F. **R66**
BOIX C. **R123**
BOIZEAU ML. **R78**
BONNABEL L. **R126**
BONNEFOY N. **R41, R42, R46**
BONNET D. **R52, R86**
BONNET PA. **R105**
BONNIN O. **R99, R99bis**
BONO F. **R80, R99, R99bis, R100**
BOSSARD **N. R135**
BOTTA F. **R14**
BOU MALHAB L. **R102**
BOUDOUSQ V. **R35, R111**
BOUQUEREL P. **R05**
BOUREUX A. **R125**
BOURGAUX JF. **R65**
BOUSQUET C. **R25, R49**
BOUSSIER N. **R137**
BOYER JC. **R114**
BREAND S. **R98**
BRET C. **R95**
BRIET M. **R94**
BRILLOUET S. **R14, R50, R116**
BRINGART M. **R123**
BRITAL M. **R53**
BRIZUELA MADRID L. **R54**
BROCA C. **R57**
BROUILLET JP**. R114**
BROUSSET P. **R59, R69, R81**
BRUGIERES L. **R70**
BRUNET K. **R107**
BUEMI A. **R138**
BUENDIA MA. **R70**
BUISSON A. **R70**
BULTEAU AL. **R10, R108**
BUSATO F. **R98**
BUSCAIL L. **R34**
BUSSON M. **R66**

- C -

CADI R. **R53**
CAMILLERI J. **R112**
CANITROT Y. **R97**
CANTISANO N. **R128**
CAPILLA F. **R09**
CARAYOL M. **R18**
CARAYON A. **R55, R97**
CARMELIET P. **R06, R43**
CARREY J. **R36**
CARTIER F. **R91**
CASSANT-SOURDY S. **R49**
CASSIMERIS L. **R67**
CASTELLS M. **R57**
CAU JC. **R104**
CAYROL **C. R38**
CAYRON H. **R104**
CAZAUBON Y. **R114**
CENAC N. **R86**
CERF A. **R104**
CHABOT S. **R115**
CHAFFANET M. **R101**
CHALABI M. **R56**
CHATELUT E. **R114, R120**
CHAVATTE L. **R10, R108**
CHEMIN G. **R40**
CHENG T. **R117**
CHEVILLARD-BRIET M. **R93**
CHEVRET E. **R02**
CHONVILLE J. **R107**
CHOQUET A. **R90**
CHOUCHOU A. **R105**
CINTAS C. **R49**
CLAYTON O. **R78**
CLEMENT E. **R76**
CLEMENT F. **R10, R108**
CLERC P. **R36**
CLERGET F. **R138**
CODOGNO P. **R81**
COGNE M. **R39, R40**
COLL JL. **R13**
COLLIN L. **R50**
COMMES T**. R30, R125**

CONCORDET JP. **R123**
CONNORD V. **R36**
COOPMAN P. **R72**
CORDELIER P. **R34**
COSTE A. **R77**
COUDERC B. **R57, R77, R106**
COUILLAUD F. **R11**
COUPIER I. **R138**
COURBON F. **R14, R27, R50, R116**
COURILLEAU C. **R97**
COUSSON-GELIE F. **R17, R126**
CREMONESI M. **R14**
CULINE S. **R138**
CUQ P. **R105**
CUSSAC D. **R88, R98**
CUVILLIER O. **R05**

- D -

D'ALDEBERT E. **R52, R86**
DARLIX A. **R141**
DAUGROIS C. **R69**
DAURES JP. **R16, R138, R140**
DAUZONNE D. **R12**
DAVID A. **R90**
DAVOINE E. **R98**
DE VRIES L. **R88, R98**
DEBIZE M. **R129**
DECAUP E. **R09**
DEL RIO M. **R66**
DELISLE MB. **R06**
DELOM F. **R58**
DELORD JP. **R57, R77, R106, R137**
DELPIERRE C. **R18, R130, R133, R142**
DELPY L. **R40**
DELUCHE T. R120
DENIS V. **R67**
DENIZOT Y. **R39, R89**
DEROIDE A. **R98**
DESHAYES S. **R107**
DESQUENNES A. **R81**
DEWERCHIN M. **R06**
DEZEST M. **R10, R108**
DIAB ASSAF M. **R105**
DIALLO A. **R116**
DIRAT B. **R80**
DJAVAHERI-MERGNY M. **R79**
DOL F. **R99, R100**
DOMPNIER C. **R67**
DUAULT C. **R38**
DUBOIS JB. **R139, R140**
DUBUC D. **R117, R122**
DUCASSOU S. **R59**
DUCOMMUN B. **R78**
DUCOUX-PETIT M. **R76**
DUFRESNE M. **R49**
DUMAS PY. **R60**
DUQUESNES N. **R61**

- E, F -

EL MESSAOUDI S. **R32**
ELIAOU JF **R41**
ERDMANN A. **R92**
ESCAFFIT F. **R93, R94**
ESCOURROU G. **R80**
ESPAGNOLLE N. **R99**
ESPINOS E. **R62, R81**
EVRARD A. **R114**

FABBRO-PERAY P. **R141**
FABRE M. **R70**
FAMILIADES J. **R38**
FERRAND A. **R52, R55, R86**
FERRON G. **R106**
FERY-FORGUES S. **R109**
FESSART D. **R58**
FIGARELLA-BRANGER D. **R141**
FLAURY-CAPPELLESSO S. **R119**
FONS P. **R100**
FONTAS M. **R131**
FOURCADIER E. **R132**
FOURMY D. **R36**
FOURNIE JJ. **R09, R38, R51, R117**
FOURNIER L. **R98**
FOURNIER-NOEL S. **R109**
FRACASSO F. **R11**
FRAINAY C. **R06**
FRANCERIES X. **R112**
FRANDSEN SK. **R110**
FREISS G. **R68**
FRENTZEL J. **R62, R81**
FRONGIA C. **R78**

- G -

GALLIX B. **R118**
GANDY C. **R57**
GARAMBOIS V. **R66**
GARANDEAU D. **R63**
GARCIA MP. **R14**
GARCIA V. **R63**
GARMY-SUSINI B. **R06, R49**
GARRIDO-STOWHAS I. **R88**
GASTOU A. **R126**
GATTACCECA F. **R105**
GAUJARENGUES F. **R99**
GAYRAL M. **R34**
GAYRAUD-PANIAGUA S. **R105**
GAZELI K. **R10**
GEHL J. **R110**
GENNETIER A. **R64**
GERMAIN-GENEVOIS C. **R11**
GEST C. **R82**
GIBOT L. **R110, R113**
GIGOUX V. **R36**
GINSBOURGER T. **R15**
GIRARD JP. **R38, R74, R75**
GIURIATO S. **R62**
GODDARD J. **R134**
GOLZIO M. **R106, R115**
GOMES A. **R78**
GOMES B. **R88**
GOMEZ-BROUCHET A. **R06**
GONGORA C. **R66**
GORRY P. **R127**
GRAS-AYGON C. **R16, R132**
GREGOIRE JM. **R92**
GRENIER K. **R117, R122**
GRENIER N. **R11**
GREZY A. **R93, R94**
GRILLET F. **R65**
GROS C. **R12**
GROS L. **R41**
GROSCLAUDE P. **R18, R130, R133, R137, R142**
GROSS F. **R119**
GROSSET C. **R70, R91**
GRUNENWALD S. **R133**
GSTALDER C. **R05**
GUEGUEN-DORBES G. **R100**
GUEGUINOU N. **R66**
GUGLIELMI L. **R67**
GUIANVARC'H D. **R12**
GUILBAUD N. **R88**
GUILLERMET S. **R106**
GUILLERMET-GUIBERT J. **R06, R49**
GUIRIATO S. **R81**

- H, I, J, K -

HADJ-KADDOUR K. **R105**
HAJJDIAB D. **R36**
HAMYEH M. **R68**
HANTELYS F. **R06**
HELFER AC. **R06**
HENNEBELLE I. **R120**
HERAULT JP. **R99**
HERVE C. **R80, R100**
HOAREAU-AVEILLA C. **R69**
HOLLANDE F. **R65, R87**
HUTEAU ME. **R126**

IMBS DC. **R120**
INDERSIE E. **R70**
IRNATENE H. **R111**

JACQUES B. **R31, R129**
JEANNOT P. **R71**
JOSSERAND V. **R13**
JOUINOT A. **R138**

KARMOUS GADACHA O. **R64**
KASSAB I. **R105**
KASSOUF T. **R72**
KATSUBE T. **R71**
KELLY-IRVING M. **R19**

KHATIB M. **R73**
KHEMAKHEM K. **R109**
KONATE K. **R107**
KOPETZ S. **R32**
KRUCZYNSKI A. **R88**
KUCHNIO A. **R06**

- L -

LADJOHOUNLOU R. **R35, R111**
LAFFONT R. **R74**
LAFONT V. **R41, R42**
LAFOURESSE F. **R74, R75**
LAGREE V. **R82**
LALLOUE F. **R47**
LALOU C. **R73**
LAMANT L. **R81, R88**
LAMARQUE L. **R107**
LAMY S. **R21**
LANG T. **R18**
LANORE D. **R106**
LARRIVE R. **R72**
LARROQUE C. **R67**
LASSALLE G. **R99**
LASSOUED D. **R137**
LAURENT C. **R75**
LAURENT V. **RX**
LAZAR I. **R76**
LE BLAY M. **R35, R111**
LE CAM L. **R03**
LE GODINEC S. **R81**
LE GUYADER-PEYROU S. **R20, R134, R136**
LE LANN MV. **R112**
LE NAOUR A. **R77**
LEBEC U. **R136**
LEBRIN M. **R119**
LECHOUANE F. **R40**
LECOUVEY M. **R33**
LEFEVRE L. **R77**
LEGRAND P. **R33**
LEGUBE G. **R29**
LEMARIE A. **R45**
LESJEAN S. **R70, R91**
LESTIENNE F. **R88, R98**
LEVADE T. **R63**
LEYGUE N. **R116**
LIPPERT E. **R59**
LOBJOIS V. **R78**
LOISEAU H. **R142**
LONG C. **R92**
LOPEZ M. **R12**
LORENZO C. **R78**
LOZZA C. **R35, R111**
LULKA H. **R34, R49**
LUMBROSO S. **R114**
LUTZMANN M. **R95**

- M -

MACARI F. **R90**
MADI M. **R110, R113**
MAHON FX. **R59**
MARMOUGET C. **R100**
MARTINEAU P. **R66, R67**
MARZI S. **R06**
MAS E. **R86**
MASQUEFA C. **R105**
MASSON V. **R92**
MATHIEU-DAUDE H. **R142**
MATHIS G. **R107**
MATHONNET M. **R32**
MATTERA L. **R93**
MAYNADIE M. **R134**
MAZARD T. **R65**
MAZURIER J. **R112**
MAZZOCCO C. **R11**
MBATCHI L. **R114**
MEBAREK S. **R54**
MECHALI M. **R95**
MEGGETTO F. **R62, R69, R81**
MENEYROL J. **R100**
MENON Y. **R92**
MEREZEGUE F. **R72**
MERHI F. **R79**
MERY E. **R57, R106**
MESTRE-VOEGTLE B. **R116**
MEUILLET E. **R37**
MEUNIER L. **R85**
MEYER N. **R88**
MEZGHANI-JARRAYA R. **R86**
MICHAUD HA. **R41**
MIGNOT Léo **R135**
MILHAS D. **R57, R80**
MITOU G. **R62, R69, R81**
MOARBESS G. **R105**
MOLINIE F. **R130**, **R133, R142**
MOLINIER N. **R92**
MOLLEVI C. **R32, R66**
MONDESERT O. **R78**
MONNEREAU A. **R134, R136**
MONTCOURRIER P. **R72**
MOREAU V. **R82**
MOREL A. **R72**
MORELLE W. **R33**
MORFOISSE F. **R06**
MORRIS M. **R13, R85**
MOUSSION C. **R75**
MULLER C. **R76, R80**
MUNOZ-SASTRE MT. **R128**

- N, O -

NADIR Y. **R112**
NAKAYAMA K. **R61**
NAVARRO-TEULON I. **R35, R111**
NEVOIT C. **R123**
NIETO L. **R76**
NOVOSAD N. **R92, R98**

OJEDA-SANCHEZ E. **R54**
OLLIER J. **R65**
ORAZIO S. **R139**
ORTEGA N. **R74**
OUSTRIC S. **R137**

- P, Q -

PAILLAS S. **R35, R111**
PANNEQUIN J. **R28, R65, R87, R90**
PANOV C. **R96**
PARISH S. **R140**
PASQUET JM. **R83, R84**
PASQUET L. **R115**
PASTOR B. **R32**
PAVEAU V. **R104**
PAYSAN L. **R82**
PELLERANO M. **R13, R85**
PERON S. **R40**
PEYRESSATRE M. **R13**
PEZET D. **R32**
PHILIPPE N. **R125**
PICARD C. **R116**
PICHARD A. **R35, R111**
PICHERY M. **R74**
PILLON A. **R88**
PINET S. **R07**
PIPY B. **R77**
PIRAT JL. **R33**
PLANQUE C. **R87**
PLANQUE L. **R49**
POIROT M. **R50**
POUGET JP. **R35, R111**
POUPOT M. **R38, R51, R117**
POURTAU S. **R88**
PRATS AC. **R06**
PREVEL C. **R13, R85**
PROUZET-MAULEON V. **R59**
PRUDHOMME M. **R65**
PUECH C. **R68**
PUGNIERE M. **R66**
PUISIEUX A. **R01**
PUJOL F. **R06**
PYRONNET S. **R06, R49**

QUARANTA M. **R52, R86, R93, R97**
QUELEN C. **R59**
QUERLEU D. **R106**
QUINTON D. **R10**

- R -

RACAUD-SULTAN C. **R52, R55, R86**
RAGOUET P. **R129**
RAHIMOVA R. **R42**
RAJABI F. **R87**
RAMALHO L. **R70**
RAY S. **R96**
REMONTET L. **R134**
RENAUD JB. **R123**
RENE A. **R118**
RIAL-SEBBAG E. **R119**
RICOME C. **R88**
RIGAU V. **R141**
RIME B. **R128**
RION J. **R98**
ROBERT J. **R114**
ROBICHON C. **R88**
ROBIN G. **R67**
ROCHAIX P. **R88**
ROGA S. **R38**
ROLLAND C. **R52, R55**
ROLS MP. **R110, R113, R115, R122**
ROSENBAUM J. **R82**
ROSSETTO N. **R116**
ROSSI C. **R09**
ROUAUD P. **R39**
ROUGE-BUGAT ME. **R137**
ROUSSEAU T. **R100**
RUFFLE F. **R125**

- S -

SAAD F. **R89**
SAGLIOCCO F. **R70, R91**
SAHRAOUI S. **R53**
SAINTAMAND A. **R39, R89**
SAINT-MARTIN S. **R100**
SALEL V. **R100**
SALIFOU K. **R96**
SALON C. **R09**
SALTEL F. **R08, R82**
SANCHEZ C. **R32**
SANCHEZ F. **R42**
SANCHEZ-ALBOR MR. **R119**
SANTEN GIJS WE. **R139**
SARDA P. **R138**
SATGE D. **R138, R139, R140**
SAUR D. **R49**
SAUZAY C. **R120**
SAVI P. **R99**
SAVY N. **R121**
SAVY S. **R121**
SCHILTZ O. **R76**
SCHMITT A. **R114**
SCHÖNHUBER N. **R49**
SENA S. **R82**
SENANT N. **R11**
SENEGAS I. **R100**
SENSEBE L. **R77, R119**
SI MOHAMED S. **R118**
SIEGFRIED G. **R73**
SILVENTE-POIROT S. **R50, R116**
SIRAC C. **R40**
SOULIE M. **R109**
SROUR N. **R40**
STAEDEL C. **R101**
STENNEVIN A. **R88**
STOEBNER A. **R126, R140**
SUZANNE M. **R04**

- T -

TAILLANDIER L. **R141**
TAMRA A. **R122**
TATY TATY GC. **R97**
TAVERNIER G. **R123**
TEISSIE J. **R115**
TERRAL P. **R15**
THEILLET C. **R32**
THIBAULT B. **R57, R77**
THIERRY A. **R32**
THOMAS F. **R114, R120**
TILKIN AF. **R106**
TINGUELY A. **R40**
TOMSUK O. **R68**
TORGUE J. **R35**
TORRISANI J. **R34**
TORRO A. **R66**
TOST J. **R98**
TRETARRE B. **R16, R132, R138, R140, R141**
TROUCHE D. **R94, R96, R97**
TROUSSARD X. **R134**
TUFFREY-WIJNE I. **R139**

- U, V -

URBACH S. **R72**

VACHER AM. **R79**
VACHER P. **R79**
VALENTIN T. **R69**
VALET P. **R76, R80**
VAN TNN. **R13**
VAN LANDEGHEM L. **R86**
VAN SCHROJENSTEIN-LANTMAN DE VALK H. **R139**
VANDROMME M. **R96**
VANHAESEBROECK **B. R49**
VAPPIANI J. **R105**
VARON C. **R24**
VERGNOLLE N. **R52, R55, R86**
VERRIER L. **R96**
VIALET B. **R101**
VIE N. **R66**
VIELLEVIGNE L. **R112**
VIEU C. **R104**
VILLOING D. **R14**
VIN V. **R100**
VIRIEUX D. **R33**
VISENTIN V. **R100**
VISPE S. **R92, R98**
VOLLE JN. **R33**

- W, X, Y, Z -

WANG YUAN Y. **R80**
WILLIS D. **R139**
WORONOF AS. **R130, R133, R142**

XIRODIMAS D. **R102**

YAZDANI L. **R90**
YCHOU M. **R32**
YSEBAERT L. **R51, R75**

ZAHRA H. **R33**
ZGHAIB Z. **R105**
ZOUAOUI S. **R141**
ZUCMAN-ROSSI J. **R91**
ZWIER J. **R107**

Index des résumés par laboratoire

- FRANCE -

VILLES DU GSO

● Bordeaux

• CHU **R141**
• CHU Haut Lévêque - Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire **R60**
• Clinique vétérinaire **R106**
• CNRS - UMR 5113 - Groupe de Recherche en Économie Théorique et Appliquée (GRETHA) **R127**
• CNRS - UMR 5116 - Centre Emile Durkheim **R124, R129, R135**
• CNRS - UMR 5297 - Institut Interdisciplinaire de Neurosciences (IINS) **R13**
• CNRS - UMR 5536 - Centre de Résonance Magnétique des Systèmes Biologiques (RMSB) **R11**
• CNRS /Univ./Institut Polytechnique - UMR 5255 - Institut des Sciences Moléculaires (ISM) **R108**
• Faculté de Sociologie **R127**
• Inserm - U1029 - Laboratoire de l'Angiogenèse et du Microenvironnement des cancers (LAMC) **R44, R73**
• Inserm - U1035 - Biothérapies des maladies génétiques et cancers **R08, R11, R59, R70, R82, R83 R84, R91**
• Inserm - U1053 - Groupe de Recherche pour l'Etude du Foie (GREF) **R08, R11, R70, R82, R91**
• Inserm - U869 - ARN, Régulations naturelle et artificielle (ARNA) **R101**
• Inserm - U916 - Validation et identification de nouvelles cibles en oncologie (VINCO) **R79**
• Institut Bergonié-CLCC **R129**
• Institut Bergonié-CLCC - Laboratoire de Pharmacologie **R114**
• Registre des Hémopathies malignes de la Gironde **R20, R134, R136**
• Université **R02, R24, R31, R58, R59**

● Carbonne

• Innopsys **R104**

● Castelnau-Le-Lez

• Clinique du Parc - Service d'Imagerie médicale **R118**

● Castres

• Centre de Recherche Pierre Fabre - Biologie Cellulaire et Moléculaire **R98**

● Codolet

• Cisbio Bioassays **R107**

● Limoges

• CNRS/Univ. - UMR 7276 - Contrôle des Réponses Immunes B et des Lymphoproliférations (CRIBL) **R39, R40, R89**
• Inserm/CHU - 0801 - Centre d'Investigation Clinique (CIC-P) **R32**
• Université - EA 3842 - Homéostasie Cellulaire et Pathologies **R07, R47**

● Montpellier

• Centre Régional d'Etudes d'Actions et d'Informations «en faveur des personnes en situation de vulnérabilité»/ Observatoire Régional de la Santé (CREAI-ORS LR) **R138, R139, R140**
• CHU **R141**
• CHU Arnaud de Villeneuve - Service de génétique médicale et chromosomique **R138**
• CHU St Eloi - Département d'Hématologie **R95**
• CHU St Eloi - Service d'Oncologie Médicale **R65**
• CNRS - UMR 5237 - Centre de Recherche en Biochimie Macromoléculaire (CRBM) **R26, R72, R102, R107**
• CNRS - UMR 5247 - Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) **R13, R85, R105**
• CNRS - UPR 1142 - Institut de Génétique Humaine (IGH) **R95**
• CNRS/ENSCM - UMR 5253 - Institut Charles Gerhardt **R33, R105**
• CNRS/Inserm/UM1/UM2 - UMR 5203/U661 - Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) **R28, R65, R72, R87, R90**
• Faculté de Pharmacie - Laboratoire de pharmacocinétique **R114**
• Faculté de Pharmacie - Oncopharmacologie **R105**
• Inserm/CHU - U1040 - Institut de recherche en Biothérapie (IRB) **R30, R64, R125**
• Inserm/CNRS/UM1/UM2 - U1051 - Pathologies sensorielles, neuroplasticité et thérapies **R33, R48**
• Inserm/UM1 - U896 - Institut de recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM) **R03, R32, R35, R41, R42, R46, R53, R66, R67, R72, R95, R111**
• Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) - CLCC **R66, R68, R126, R139, R140, R141**

• Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) - CLCC - Département d'Oncologie Digestive **R32**
• Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) - CLCC - Service de Prévention et d'Epidémiologie - Epidaure **R17, R126**

• Intrasense SA **R118**

• Oncodéfi **R138, R139, R140**

• Recensement national des tumeurs primitives du SNC **R141**
• Registre des tumeurs de l'Hérault **R16, R132, R140, R141**

• Univ. - Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC) - EA 2415 - Epidémiologie, biostatistiques et santé publique **R16, R138, R139, R140**
• Univ. Montpellier I/Univ. Perpignan - EA 4215 - Laboratoire de Chimie des Biomolécules et de l'Environnement (LCBE) **R105**
• Université Montpellier I **R118**
• Université Montpellier II **R72, R118**
• Univ. Montpellier III, EA 4556 - Dynamique des capacités humaines et des conduites de santé, Epsylon **R138**

● Nîmes

• CHU **R142**
• CHU - Service de Médecine Nucléaire **R35, R111**
• CHU Carémeau - Laboratoire de Biochimie **R114**
• CHU Carémeau - Service de Chirurgie Digestive et Cancérologie Digestive **R65**
• CHU Carémeau - Service Hépato-Gastro-Entérologie **R65**

● Pau

• Institut des Sciences Analytiques et de Physico-chimie pour l'Environnement et les Matériaux (IPREM) **R108**
• Université **R10**

● Toulouse

• Centre d'investigation clinique en biothérapie (CIC-BT) **R119**

• Centre de microscopie électronique appliquée à la biologie (CMEAB)/ Toulouse Réseau Imagerie (TRI) **R113**

• Centre Régional d'Exploration Fonctionnelle et Ressources Expérimentales (CREFRE) **R81, R123**

• CHU Larrey **R88**
• CHU Purpan **R88**
• CHU Purpan - Service d'Histopathologie **R81**
• CHU Purpan – Département de Pathologie **R69, R81**
• CHU Purpan - Département d'Hématologie **R51**
• CHU Purpan - Service de Gastroentérologie **R86**
• CHU Purpan - Service de Médecine Interne **R86**
• CHU Rangueil - Service d'Anatomo-pathologie **R80**
• CHU/IUCT - Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie **R75**

• CNRS - UMR 5044 - Centre d'Etude et de Recherche Travail Organisation Pouvoir (CERTOP) **R131**
• CNRS - UMR 5068 - Synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique (SPCMIB) **R116**
• CNRS - UMR 5089 - Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) **R05, R38, R74, R75, R76, R80, R106, R110, R113, R115, RX**
• CNRS - UMR 5273 - STROMALAB **R77, R119**
• CNRS - UPR 8001 - Laboratoire d'analyse et d'architecture des systèmes (LAAS) **R104, R112, R117, R122**
• CNRS/INSA/UPS - UMR 5219 - Institut de Mathématiques de Toulouse (IMT) **R121**
• CNRS/INSA/UPS - UMR 5215 -Laboratoire de Physique et Chimie de Nano-objets (LPCNO) **R36**
• CNRS/INSA/UPS - USR 3505 - Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant (ITAV) **R37, R78, R109**
• CNRS/Pierre Fabre - USR 3388 - Epigenetic Targeting of Cancer (ETaC) **R12, R92, R98**
• CNRS/Univ. Toulouse III - UMR 5088 - Biologie Cellulaire et Moléculaire du Contrôle de la Prolifération (LBCMCP) **R04, R29, R93, R94, R96, R97**
• CNRS/Univ. Toulouse III - UMR 5623 - Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique (IMRCP) **R109**

• Etablissement Français du Sang Pyrénées-Méditerranée (EFS-PM) **R99, R119**

• Faculté de Médecine de Rangueil - Département de Médecine Générale (DUMG) **R137**
• Faculté des Sciences Pharmaceutiques **R57, R106**

• Groupe Oncorad-Garonne, Clinique Pasteur - Service de Radiothérapie **R112**

• INSA **R112**

• Inserm - U1048 - Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) **R49, R76, R80**
• Inserm/CNRS/UPS - U1037/ERL 5294 - Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT) **R06, R09, R14, R25, R34, R38, R45, R49, R50, R51, R56, R61, R62, R63, R69, R71, R75, R81, R112, R116, R117**
• Inserm/CNRS/UPS - U1043/UMR 5282 - Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP) **R38, R52, R55, R86**
• Inserm/UPS - U1027 - Epidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps **R18, R19, R21, R106, R119, R121, R130, R133, R137, R142**
• Inserm/UPS - US 006 - ANEXPLO **R09, R81, R123**

• Institut Claudius Regaud - CLCC **R27, R88**
• Institut Claudius Regaud-CLCC/ IUCT-Oncopole - Laboratoire de Pharmacologie **R120**
• Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) - Laboratoire de Cytologie **R50**
• Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT)-Oncopole **R137**

• IRD/UPS - UMR 152 - Pharmacochimie et Pharmacologie pour le Développement **R77**

• Laboratoires Pierre Fabre **R88**

• Oncomip - Réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées **R133, R137**

• Registre des cancers du Tarn **R130, R133, R142**

• Sanofi Recherche et Développement, Early to Candidate (E2C) **R80, R99, R99bis, R100**

• Univ. Toulouse II - EA 4156 - Unité de Recherche Interdisciplinaire Octogone/ Centre d'Etudes et de Recherches en Psychopathologie (CERPP) **R128**

• Univ. Toulouse III - EA 4554 - Contrôle de la traduction et thérapie génique des pathologies vasculaires (TRADGENE) **R06**

• Univ. Toulouse III - EA 3690 - Laboratoire de recherches en sociologie du sport "Sports, Organisations, Identités" (SOI)/ Laboratoire PRISSMH-SOI (Programme Interdisciplinaire de Recherche en Sciences du Sport et du Mouvement Humain) **R15**

• Univ. Toulouse III - Paul Sabatier **R81**

• Univ. Toulouse III/CLCC - EA 4553 - Laboratoire d'Individualisation des traitements des cancers ovariens **R57, R77, R106, R114, R120**

• Univ.Toulouse III - EA 4552 - Réceptologie et Ciblage Thérapeutique en Cancérologie (RCTC) **R36**

• Urosphère **R115**

AUTRES VILLES

Besançon - Registre des cancers du Doubs **R130, R133, R142**

Caen - Registre des Hémopathies malignes de Basse Normandie **R135**

Clermont-Ferrand - CHU - Département de Chirurgie Digestive **R32**

Dijon - Registre des Hémopathies malignes de Côte d'Or **R134**

Grenoble - Fluopics **R106**
Grenoble - Inserm - U823 - Institut Albert Bonniot **R13**

Lille - CNRS - UMR 8576 - Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle **R33**

Lyon - Centre Léon Bérard - CLCC **R01**
Lyon - CNRS - UMR 5246 - ICBMS / Université Claude Bernard Lyon 1 **R54**
Lyon - Hospices Civils de Lyon (HCL) - Service de biostatistique **R134**

Marseille - CHU **R141**
Marseille - Inserm 1068 - Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) **R101**

Mulhouse - Registre des cancers du Haut-Rhin **R138**

Nantes - Inserm U913 - Neuropathies du système nerveux entérique et pathologies digestives **R86**
Nantes - Registre des cancers de Loire Atlantique **R130, R133, R142**

Paris - CEA/ IG - Centre National de Génotypage **R98**
Paris - CNRS - UMR 7244 - Chimie Structures et Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques (CSPBAT) **R33**
Paris - Hôpital Saint-Louis - Service d'Oncologie médicale **R138**
Paris - Inserm U674 **R91**
Paris - Inserm/CNRS - U1154/UMR 7196 - Laboratoire Structure et Instabilité des Génomes **R123**
Paris - Inserm U984/ Université Paris-Sud 11 **R81**
Paris - Inserm/Univ. Paris-Sud - U785 - Pathogénèse et Traitement de l'Hépatite Fulminante et du Cancer du Foie **R70**
Paris - Institut Curie / CNRS UMR 176 - Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules **R12**
Paris - Institut Gustave Roussy - CLCC **R70**
Paris - Institut Necker Enfants Malades/ Inserm U1151/ CNRS UMR 8253 **R81**
Paris - UPMC/ENS/CNRS - UMR 7203 - Laboratoire des Biomolécules/ FR2769 - Chimie Moléculaire **R12**

Poitiers - CHU **R141**

Strasbourg - CNRS-ARN UPR 9002 **R06**
Strasbourg - Registre des cancers du Bas Rhin **R134**

- INTERNATIONAL -

Allemagne, Munich - Technische Universität **R49**

Australie, Melbourne - University - Department of Pathology **R65, R87**

Belgique, Louvain - Université - Institut des Sciences Psychologiques **R128**
Belgique, Louvain - Vesalius Research Center (VRC) **R43**
Belgique, Louvain - Vesalius Research Center, VIB **R06**

Danemark, Copenhague - Herlev Hospital **R110**

Italie, Milan - Institut Européen d'Oncologie **R14**
Italie, Vérone - Université - Département de Pathology et Dagnostic **R11**

Japon, Chiba - National Institute of Radiological Sciences (NIRS) **R71**
Japon, Fukuoka - Medical Institute of Bioregulation Kyushu University **R61**

Liban, Beyrouth - Ecole doctorale de sciences et de technologies de l'Université libanaise - Biologie cellulaire et moléculaire **R105**

Maroc, Casablanca - CHU Ibn Rochd - Service d'Oncologie **R53**
Maroc, Casablanca - Université Hassan 2 **R53**

Le Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO) : une synergie de talents

Le Cancéropôle Grand Sud-Ouest (GSO) est un des sept cancéropôles initiés en 2003 au niveau national avec l'Institut National du Cancer (INCa) dans le cadre du Plan Cancer. Ils ont pour missions d'animer un réseau dynamique de recherche en cancérologie par la mise en synergie coordonnée d'institutions, de territoires et de disciplines au bénéfice du patient.

Dans ce contexte, le Cancéropôle GSO mobilise contre le cancer environ 2 000 personnes réparties sur 4 régions : Aquitaine, Limousin, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées. Il fédère autour de projets collaboratifs, près de 500 équipes de recherche scientifiques et médicales issues de laboratoires de recherche académique, de services cliniques, de laboratoires pharmaceutiques et de nombreuses entreprises de biotechnologie, avec pour objectif la découverte de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, afin de mieux répondre à l'attente des malades.

Le Cancéropôle GSO, par son animation scientifique et ses programmes structurants, a pour ambition de permettre, à l'échelle interrégionale, une meilleure coordination de la recherche en cancérologie en décloisonnant secteurs et disciplines, de soutenir la mutualisation des compétences et des équipements, de faciliter l'émergence de projets innovants et de réseaux de recherche d'envergure et d'accroître les partenariats industriels.

Pour renforcer son autonomie et sa capacité à fédérer les partenaires publics et privés, le Cancéropôle GSO s'est constitué en Groupement d'intérêt Public (JO Août 2007) qui regroupe 4 Conseils Régionaux, 5 CHU et 3 CLCC, 6 universités, l'Inserm, le CNRS et 7 industriels (Amgen, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche et Sanofi).

Conseil d'Administration du GIP-Cancéropôle GSO

Collectivités territoriales (Conseils Régionaux)	Etablissements de Recherche / Enseignement	Etablissements de soins	Entreprises du secteur pharmaceutique
Aquitaine	Université Montpellier II	CHU Limoges	PFIZER
Languedoc-Roussillon	Université Toulouse III	CHU Nîmes	SANOFI
Limousin	Inserm	CHU Toulouse	
Midi-Pyrénées	CNRS	CLCC Bordeaux	

Le Cancéropôle GSO : une équipe pour vous accompagner

Président : Henri Paul Brochet - Directeur : Gilles Favre

À Toulouse : Secrétaire Générale : Pascale Moreau
Chargée de mission - Thérapies innovantes et recherche clinique - *Alexandra Nicou*
Chargée de mission - Ressources biologiques - Démarche Qualité - *Maya Lauriol*
Chargée de Communication - *Charlotte Farges*
Chargée de l'Administration - *Isabelle Beillard*

À Bordeaux : Chargé de mission - Cancers : enjeux individuels et collectifs (SHS-E-SP) - *Olivier Claverie*

À Montpellier : Chargée de mission - Signalisation et cibles cellulaires / Génome-structure-fonctions - *Karine Marendziak*

Cancéropôle GSO
Hôpital La Grave, Place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse cedex 9
Tél. : 05 82 95 13 92 - canceropole@canceropole-gso.org
www.canceropole-gso.org

10èmes Journées Cancéropôle Grand Sud-Ouest

Ces journées bénéficient du soutien de :

RÉGION MIDI-PYRÉNÉES

toulouse métropole COMMUNAUTÉ URBAINE

BERTHOLD TECHNOLOGIES
Microplate Readers, Luminometers, Radio Isotope Detectors and Imaging Systems

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb

FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER
Reconnue d'utilité publique

HELIXIO

MSD Vivre mieux

NOVARTIS

Pierre Fabre INSTITUT DE RECHERCHE

Pierre Fabre Médicament

SANOFI

FONDATION d'entreprise Silab Jean PAUFIQUE