



Remise de subventions recherche par la Ligue contre le Cancer de Maine-et-Loire

Jeudi 2 février 2023





Jean-Marc Verchère

Maire d'Angers

Président d'Angers Loire Métropole



angers Loire
métropole

communauté urbaine





Cécile Jaglin-Grimonprez

Directrice Générale
CHU Angers





Pr. Jean-Pierre Benoît

Président bénévole de la Ligue contre le Cancer de Maine-et-Loire,
Vice-président du Conseil Scientifique National.



MAINE-ET-LOIRE



8 projets départementaux soutenus

par la Ligue contre le Cancer de Maine-et-Loire
dans le cadre du Conseil Scientifique InterRégional Grand Ouest
(CSIRGO)





1^{er} projet de recherche

Dr Céline BEAUVILLAIN

INSERM U1307 / CNRS 6075

CRCI²NA – EQUIPE 4

Université d'Angers / CHU d'Angers

Développement de tests biologiques in vitro pour le diagnostic et la caractérisation des hypersensibilités médicamenteuses aux traitements anti-cancéreux

Dr Céline BEAUVILLAIN

CRCI²NA U1307 CNRS 6075 Equipe 4 « Immunité innée et cancer », Université d'Angers

Laboratoire d'Immunologie et Allergologie,
CHU d'Angers

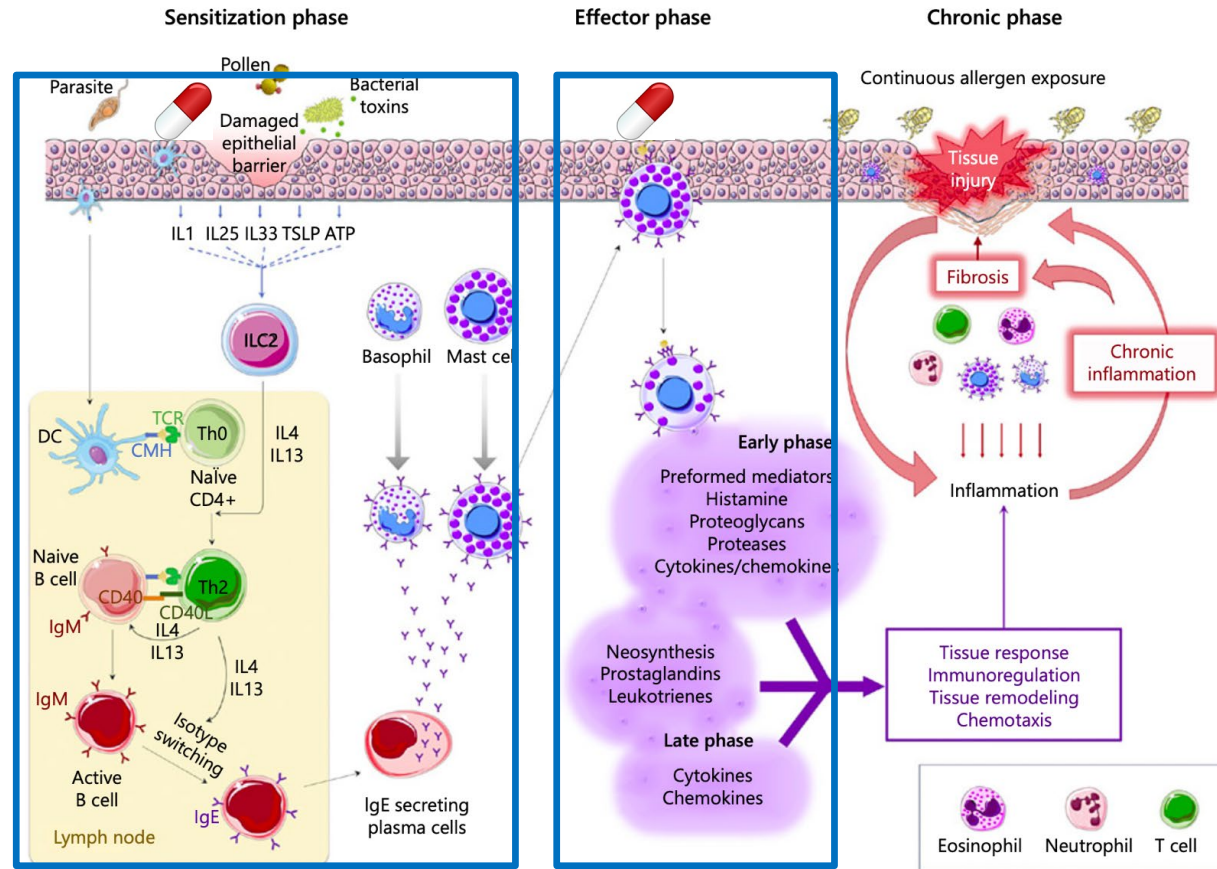


Hypersensibilités aux anti-néoplasiques

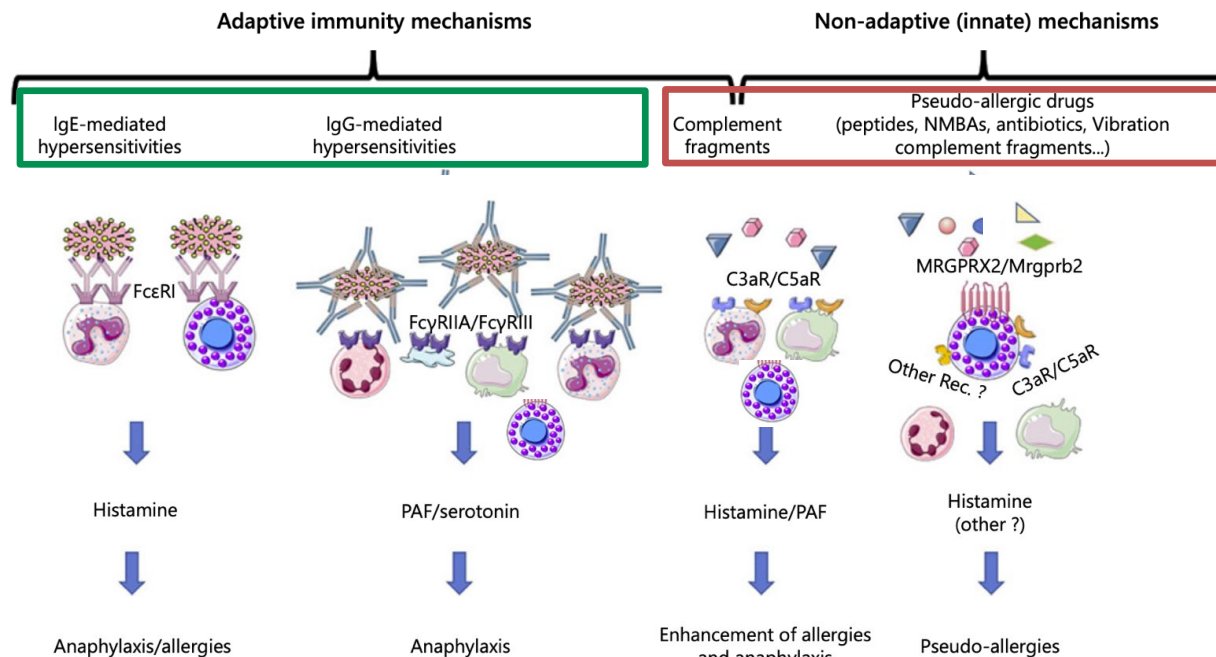
Evénement indésirable fréquent et grave : > 2-3% ; mise en jeu pronostic vital

Réponse immunitaire inappropriée

Mécanisme IgE médié ou non



Hypersensibilités aux anti-néoplasiques



Immunité adaptative ou innée

-> Allergies

-> Intolérances

→ Évaluation complexe :

Pas d'outil diagnostique fiable → erreur diagnostique → coût, effets indésirables, perte de chance

Objectifs, méthode

Explorer les **mécanismes physiopathologiques** effecteurs des hypersensibilités aux anti-néoplasiques



1. Mise en place des tests d'activation mastocytaire

2. Utilisation des tests sur une cohorte de patients

3. Comparaison, analyse, conclusion

Résultats escomptés



Mise en place tests avec **performances diagnostiques nouvelles**



Compréhension des mécanismes physiopathologiques
des hypersensibilités aux anti-cancéreux



Médecine personnalisée

- Adaptation traitement
- Limiter les pertes de chance
- Induction de tolérance

Merci de votre soutien



Comité 49
Comité 22





2^{ème} projet de recherche

Dr Nicolas CLERE

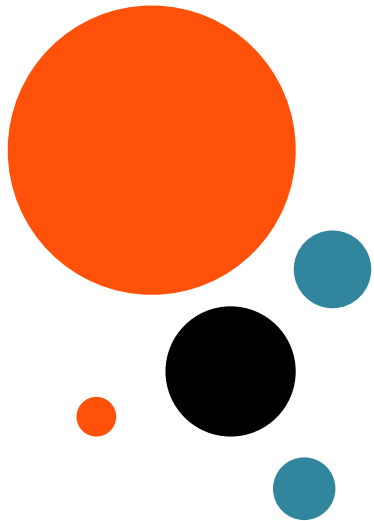
INSERM 1066

MINT – CNRS 6021

Université d'Angers

RECISTE

Etude du rôle de la transition endothélio-mésenchymateuse
dans la réponse aux traitements des carcinomes
bronchiques non à petites cellules



Soirée de la recherche
Remise de subventions aux équipes de
recherche de Maine et Loire
2 février 2023

LE CARCINOME BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES



En France

46 363 nouveaux cas (15 132 femmes & 31 231 hommes)
33 117 décès (10 356 femmes & 22 761 hommes)

Institut national du cancer - 2018

Problématiques de sa prise en charge

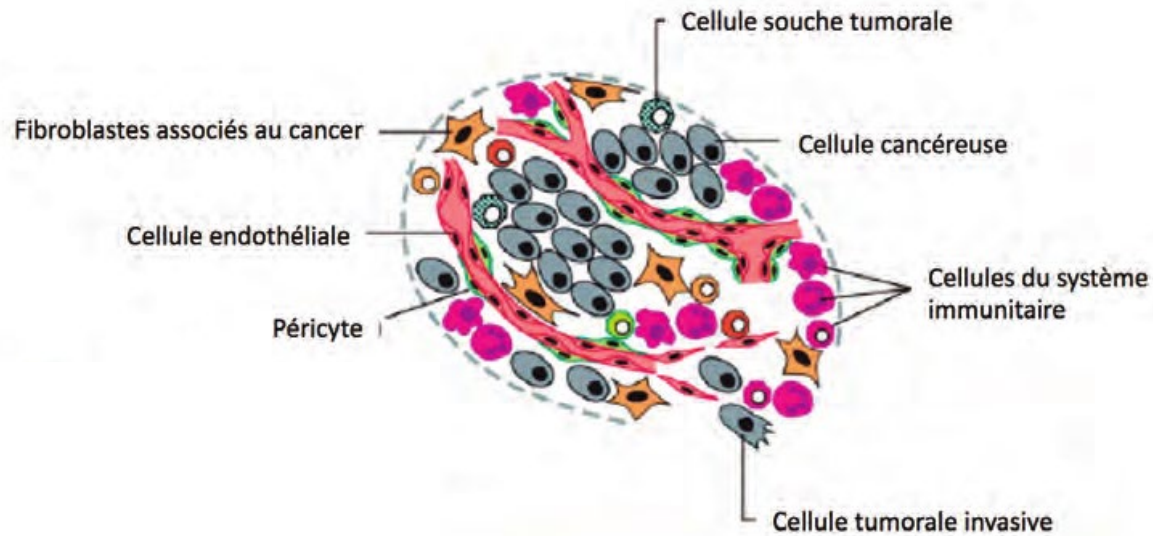
Nouvelle stratégies
thérapeutiques dites ciblées

15% de survie à 5 ans...
Diagnostic tardif
Tumeur avancée ou métastatique
RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS



LA RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS

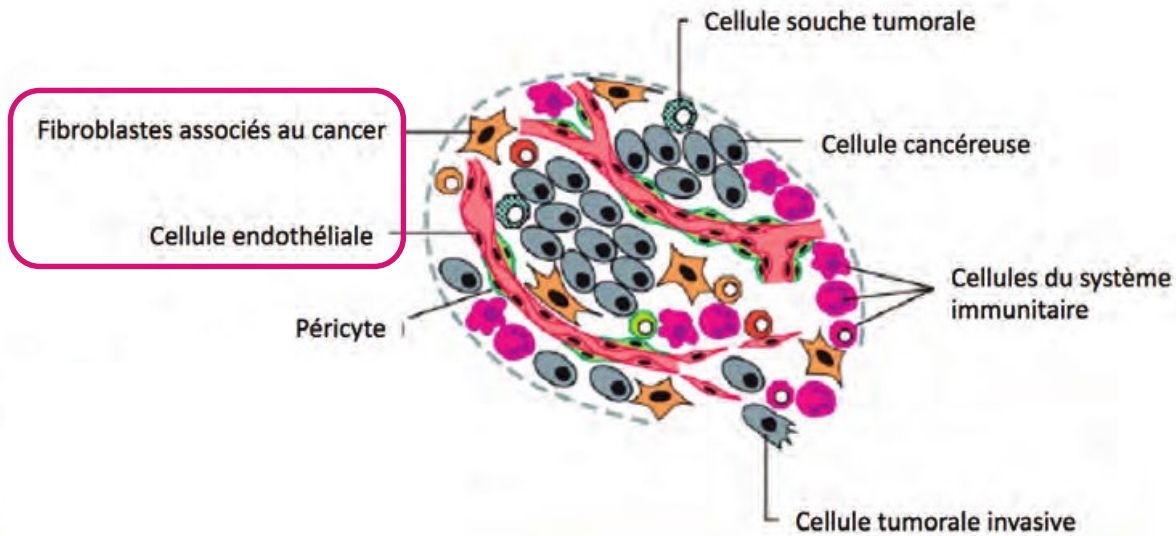
La tumeur...une multitude de cellules....un environnement complexe!



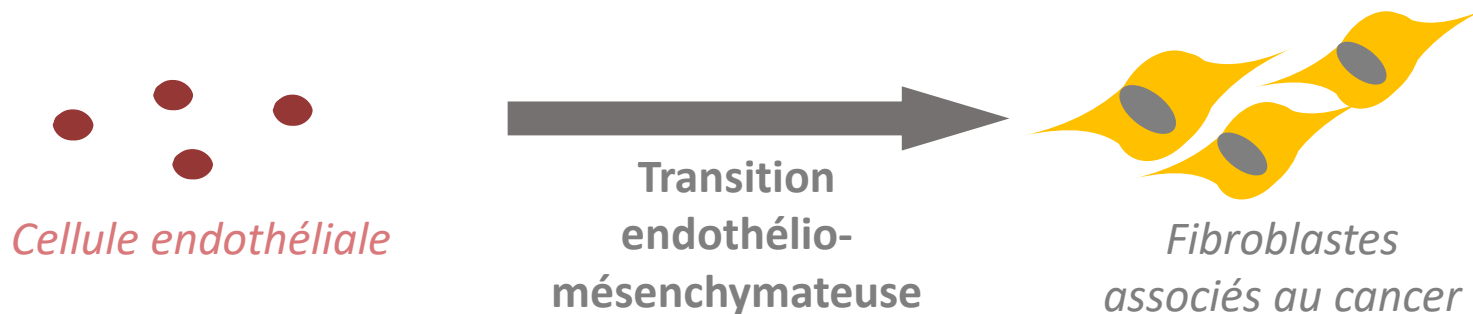
Adapté de Hanahan & Weinberg, Cell, 2011

LA RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS

La tumeur...une multitude de cellules....un environnement complexe!



Adapté de Hanahan & Weinberg, Cell, 2011

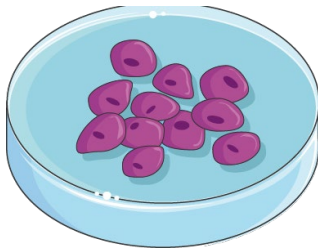


QUELLES EXPÉRIENCES PRÉVUES?

Étape 1

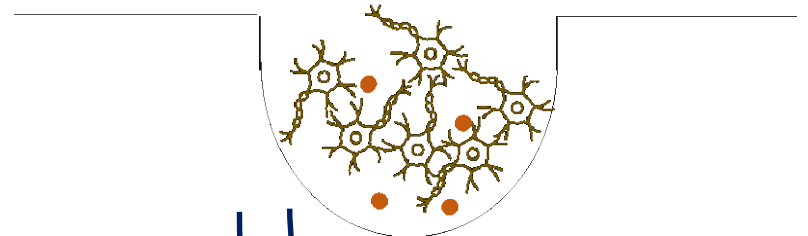
Étape 2

Comprendre la transition
endothélio-mésenchymateuse



→ Séquençage de l'ARN
→ Analyse du milieu issu des
cellules tumorales

Comprendre l'impact de transition
endothélio-mésenchymateuse sur la
réponse aux traitements



→ Modélisation tumorale
→ Réponse aux traitements

REMERCIEMENTS



Clara Bourreau
Diane Lechevalier
Ezechiél Romone



Dr Christophe Blanquart
Dr Delphine Fradin
Dr Lucas Treps



MAINE-ET-LOIRE



SARTHE



3^{ème} projet de recherche

Pr Olivier COQUERET

INSERM U1307 / CNRS 6075

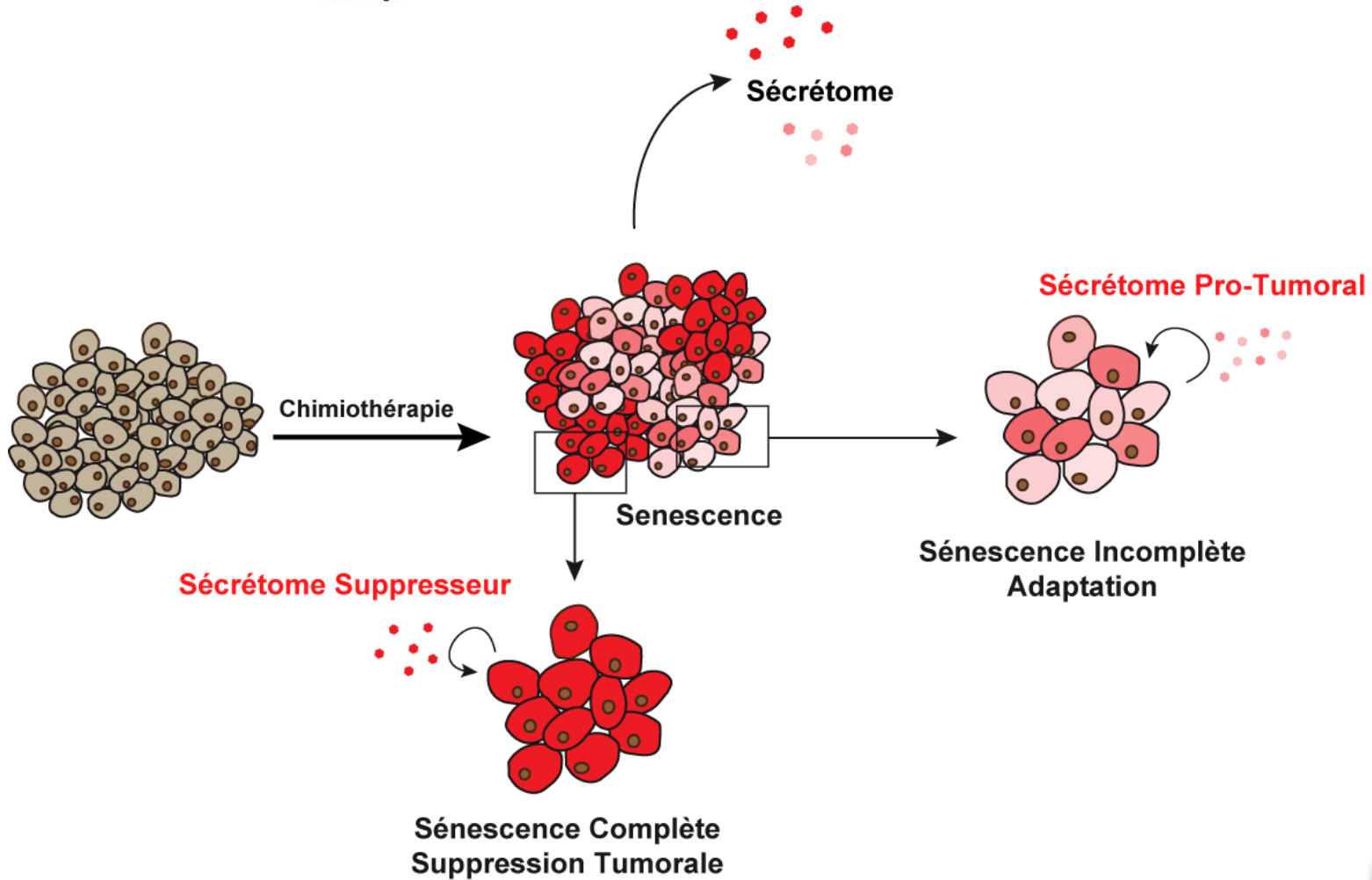
CRCI²NA - Équipe 3

Université d'Angers / ICO

Equipe 3, CRCI2NA Inserm U1307, CNRS 6075

**Rôle Anormal de la tRNA ligase YARS
Dans la Résistance à la Chimiothérapie**

Pr O. Coqueret



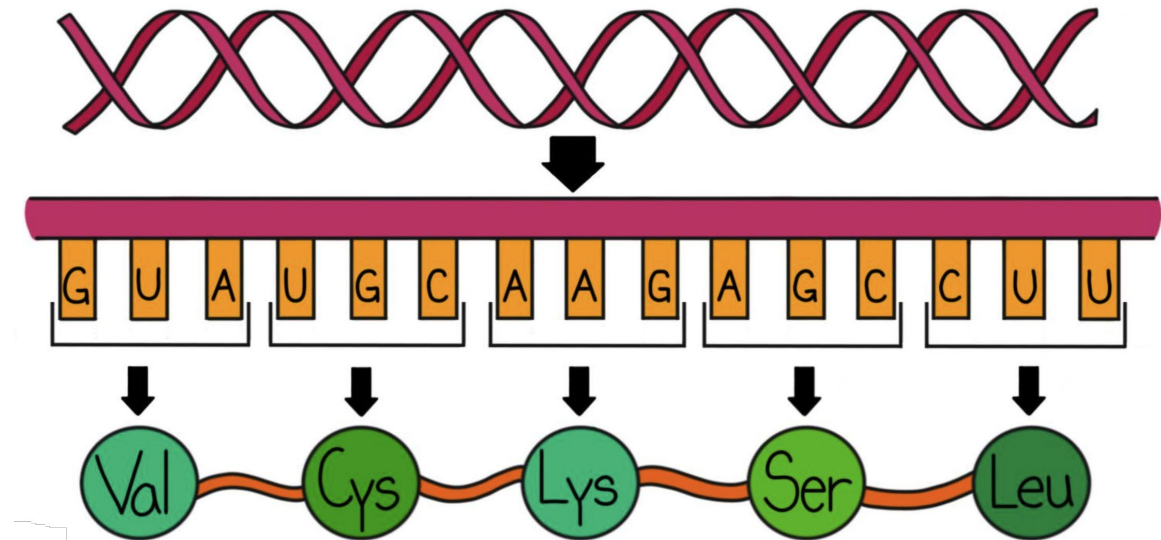
ADN = Gènes

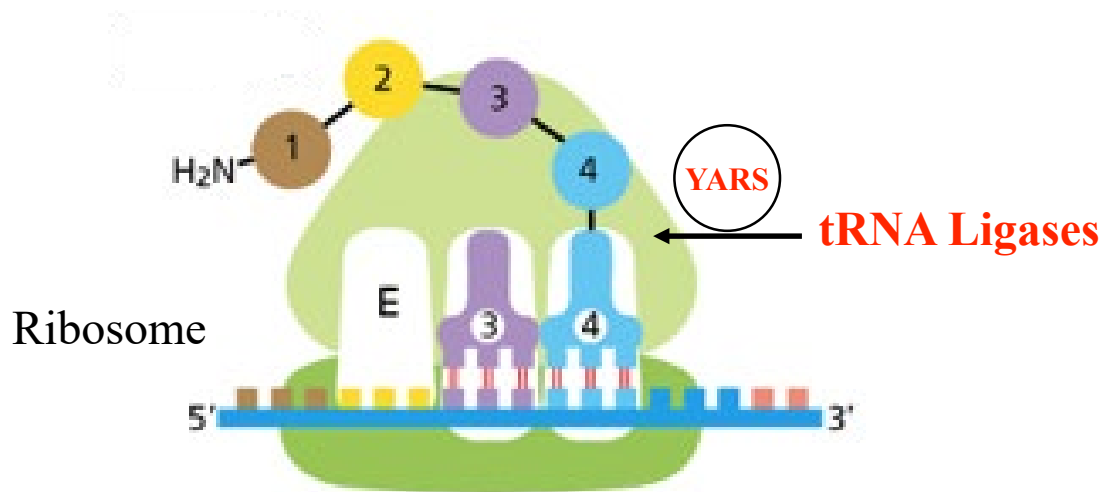
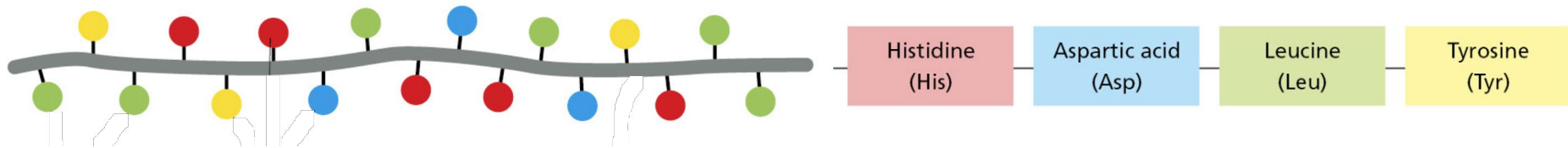


ARN

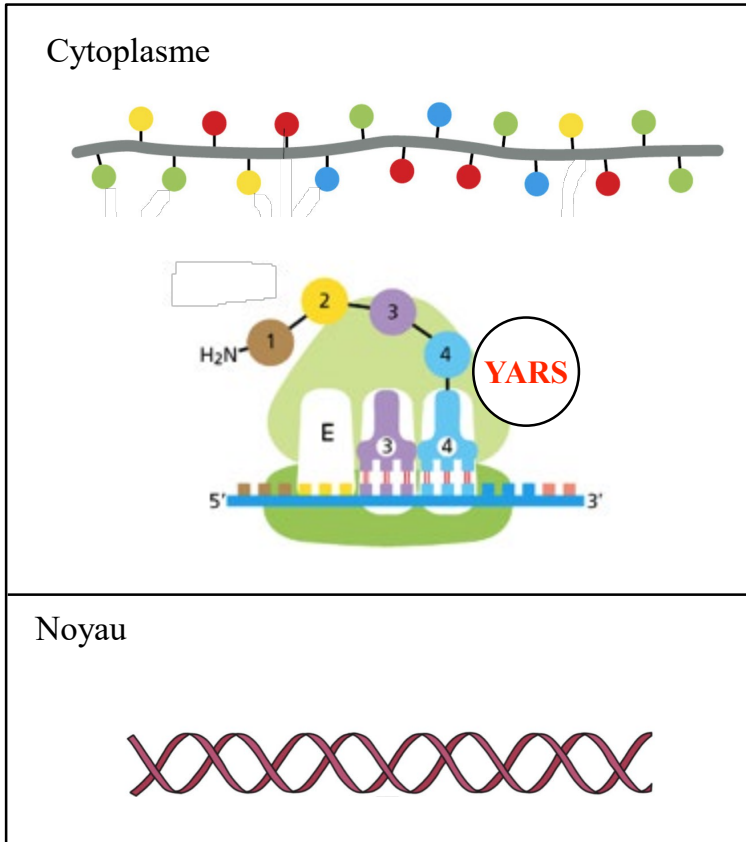


Protéines

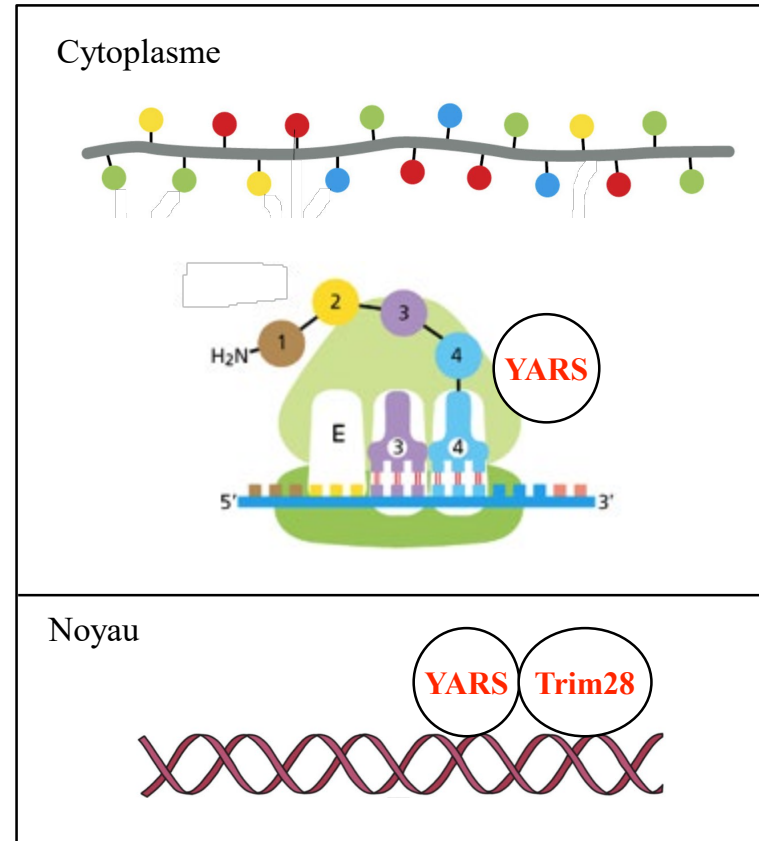




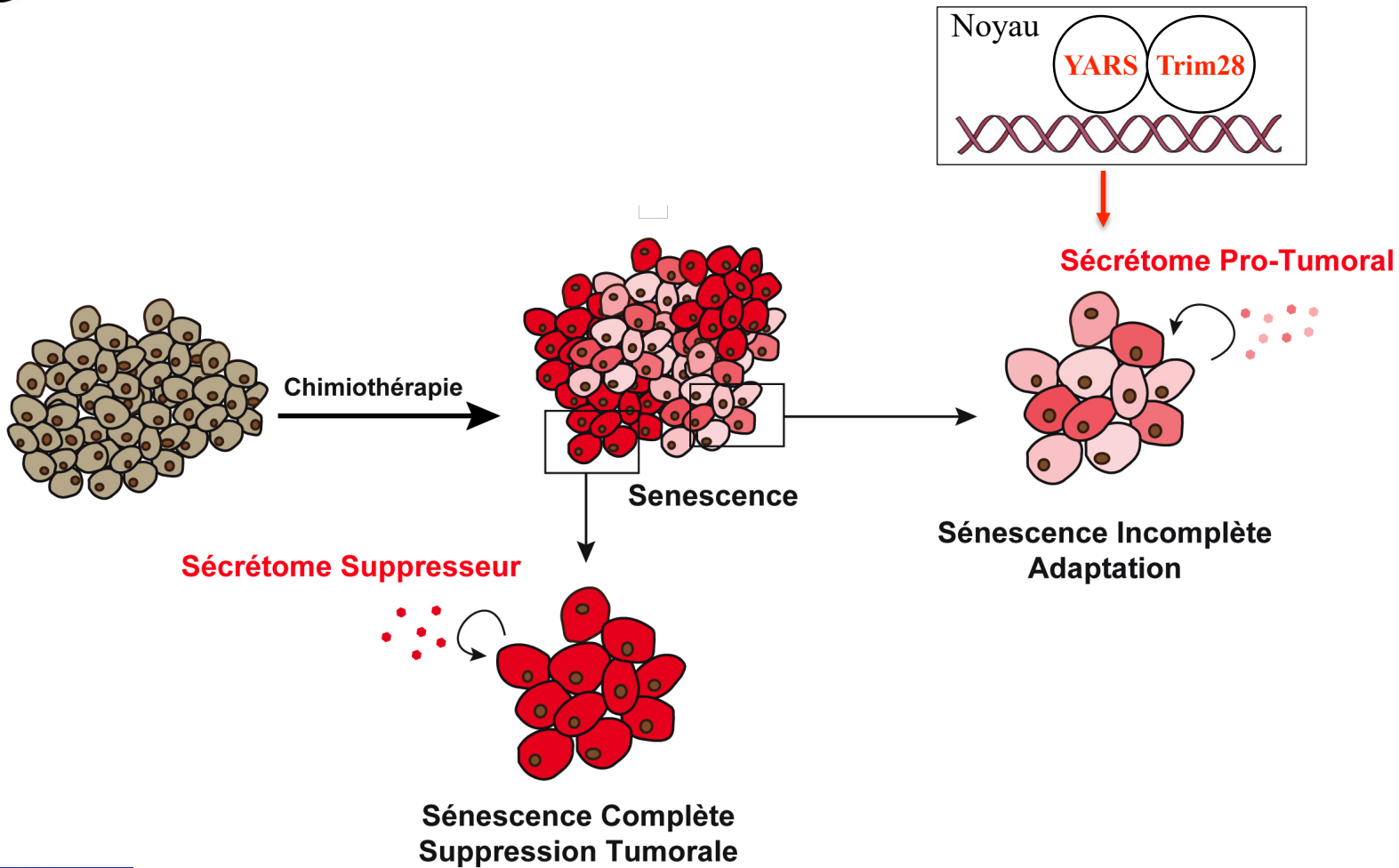
Normal



Tumoral



Guillon et al. Plos Genet 2021





4^{ème} projet de recherche

Dr Salim KHIATI
INSERM U1083 / CNRS 6015
Mitolab – Institut MitoVasc
Université d'Angers / CHU d'Angers

Les cellules cancéreuses se développent dans un environnement complexe

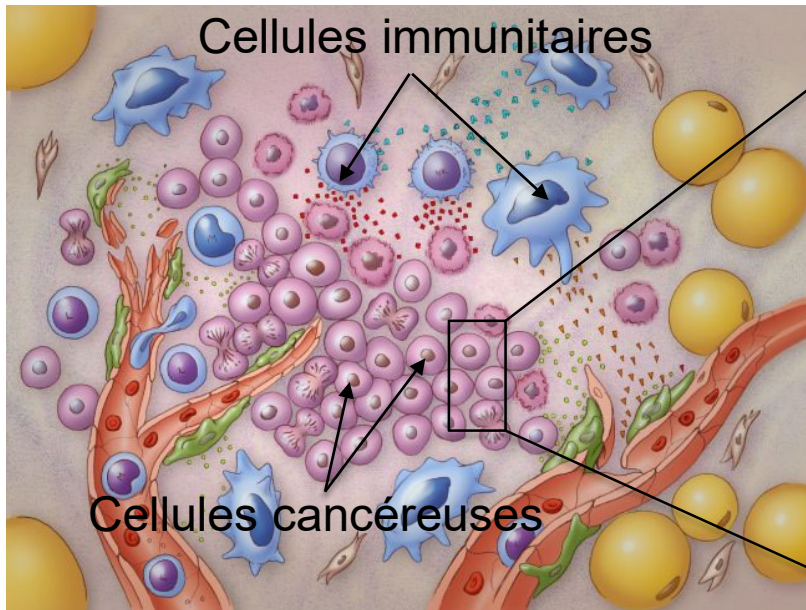
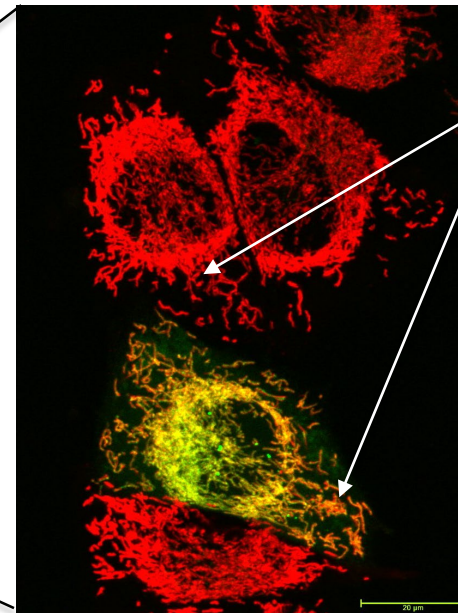


Image de Kelley Murfin et Dr. Sammy Ferri-Borgogno



Elles jouent un rôle crucial dans l'adaptation des cellules cancéreuses à leurs environnements

Elles s'adaptent en permanence à leurs environnements

Les cellules cancéreuses se développent dans un environnement complexe

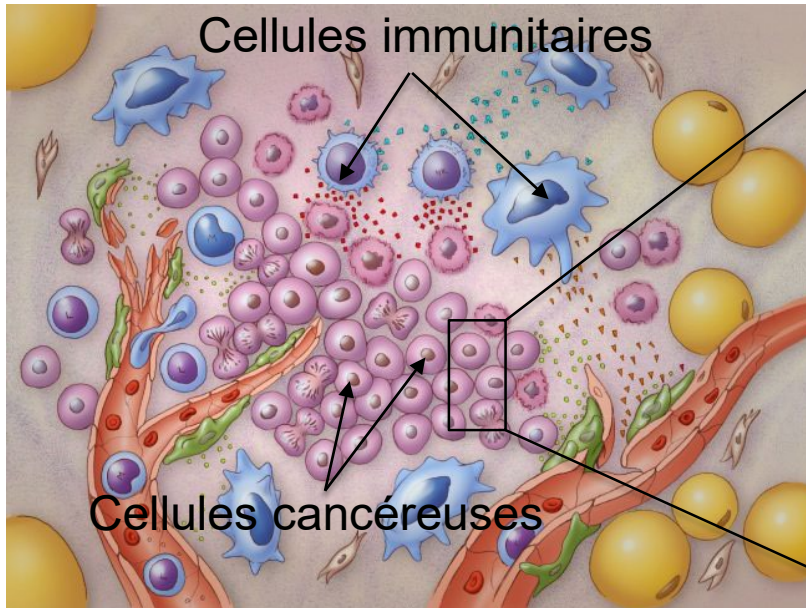
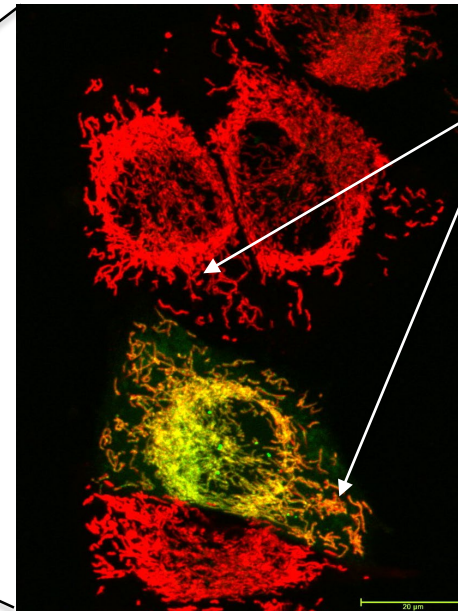


Image de Kelley Murfin et Dr. Sammy Ferri-Borgogno



Elles jouent un rôle crucial dans l'adaptation des cellules cancéreuses à leurs environnements

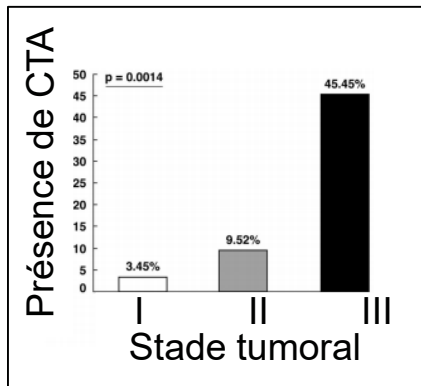
Elles s'adaptent en permanence à leurs environnements

Le défi est de cibler spécifiquement les mitochondries des cellules cancéreuses

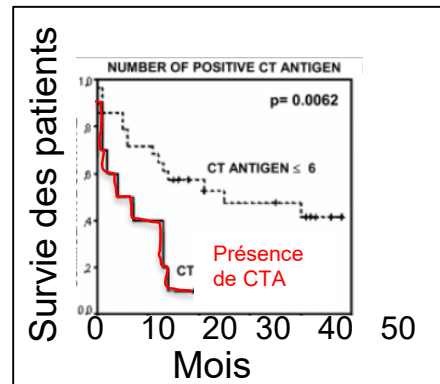
Les Cancer/Testis Antigens (CTA)

- Les CTA ont été identifiés en 1997 par analyse Serological Analysis of Expression cDNA Libraries (SEREX)
- Les CTA sont exprimés uniquement dans les testicules et dans plusieurs types de cancers
 - ➔ Biomarqueurs
 - ➔ Immunothérapie

Aurriere, J., et al., *Les CTA (cancer/testis antigens) : cibles pour l'immunothérapie des cancers. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie. 2020;6(2):75-81.*



Elsa F Velazquez et al., *Cancer Immun.* 2007 Jul 12;7:11.



Valéria C C Andrade et al., *Cancer Immun.* 2008 Feb 1;8:2.

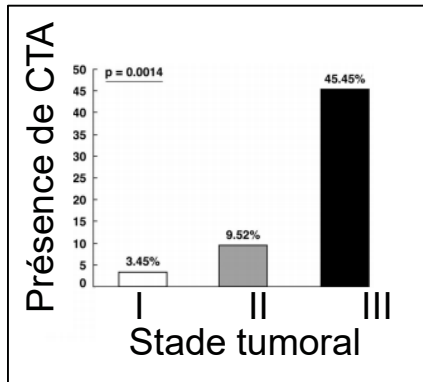
L'expression des CTA augmente l'agressivité des tumeurs

Plus il y a de CTAs, plus le pronostic des patients est mauvais

Les Cancer/Testis Antigens (CTA)

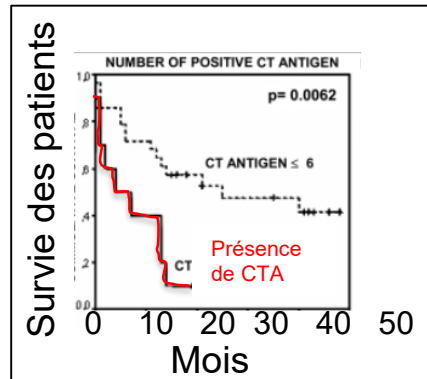
- Les CTA ont été identifiés en 1997 par analyse Serological Analysis of Expression cDNA Libraries (SEREX)
- Les CTA sont exprimés uniquement dans les testicules et dans plusieurs types de cancers
 - ➔ Biomarqueurs
 - ➔ Immunothérapie

Aurriere, J., et al., *Les CTA (cancer/testis antigens) : cibles pour l'immunothérapie des cancers. Innovations & Thérapeutiques en Oncologie. 2020;6(2):75-81.*



Elsa F Velazquez et al., *Cancer Immun.* 2007 Jul 12;7:11.

L'expression des CTA augmente l'agressivité des tumeurs



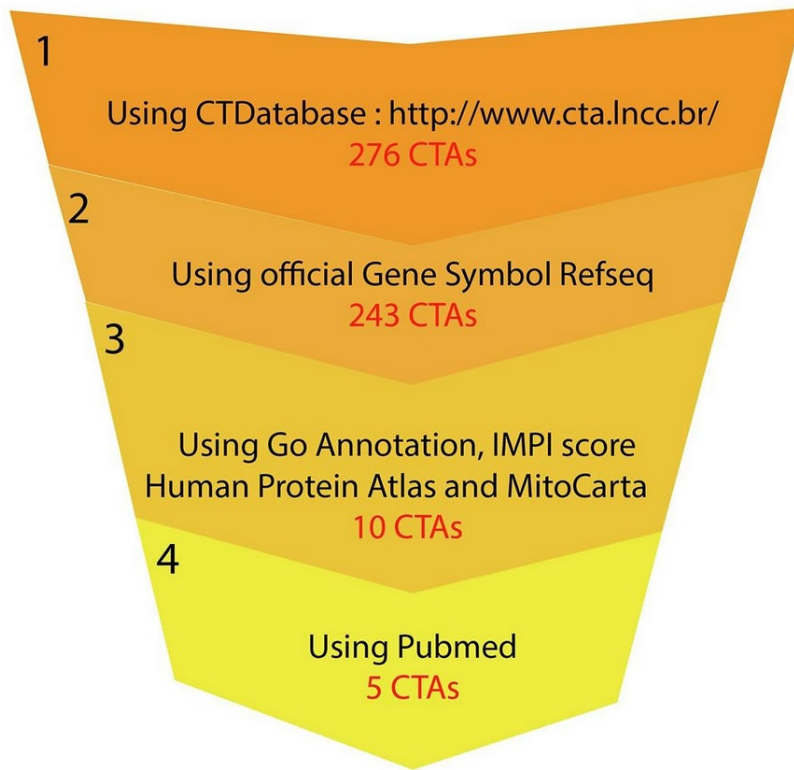
Valéria C C Andrade et al., *Cancer Immun.* 2008 Feb 1;8:2.

Plus il y a de CTAs, plus le pronostic des patients est mauvais

Identifier les CTA mitochondriaux (CTAmt) aura un double intérêt:

- Cibler les mitochondries (cruciales pour les adaptations des cellules cancéreuses)
- Cibler uniquement les tumeurs sans toucher les tissus sains (hormis les testicules)

A MitoLab - Identification des CTAmt

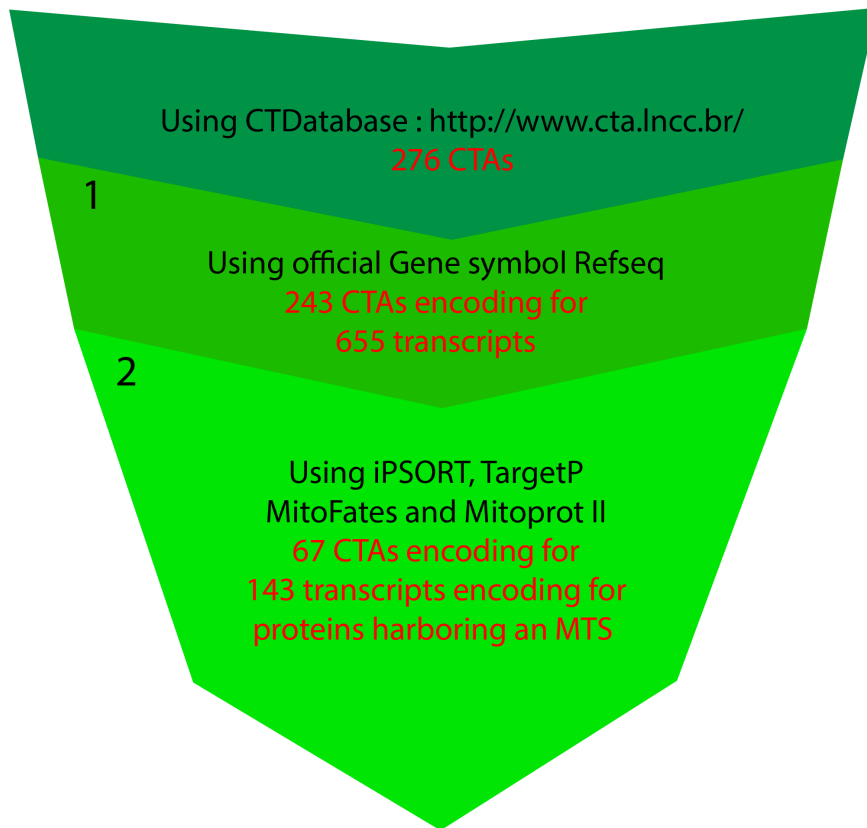


Uniquement 5 CTAmt ont été identifiés et étudiés

SPATA19
GPAT2
FATE1
COX6B2
KIAA0100

Existent-ils d'autres CTAmt?

A MitoLab - Identification des CTAmt

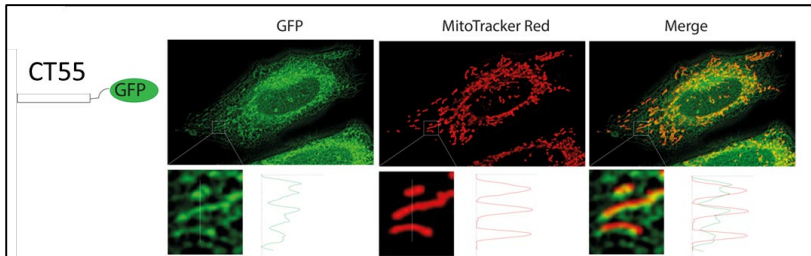


Avec une étude bio-informatique de l'ensemble des transcrits - 655 au total, codés par 276 gènes qui constituent la famille des CTA - nous avons identifié 143 transcrits (codés par 67 CTA) codant potentiellement pour des CTAmt.

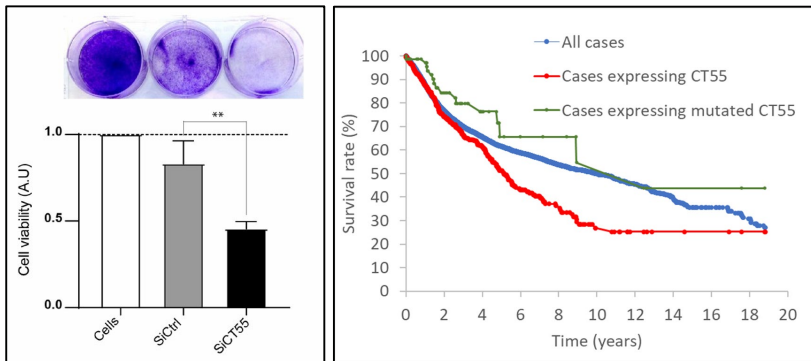
A MitoLab - Identification des CTAmt

Exemple : CT55, un nouveau CTAmt que nous avons identifié/étudié à MitoLab

Aurrière J *et al* ; *Mitochondrion*. 2022 ; 64:19-26.



Il est présent dans les mitochondries



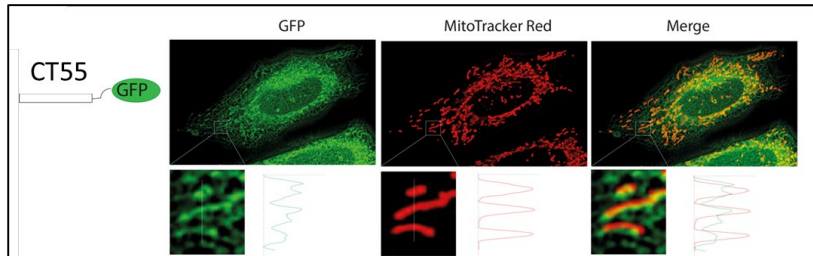
Son inhibition arrête la croissance tumorale

Sa présence est un marqueur d'un mauvais pronostic

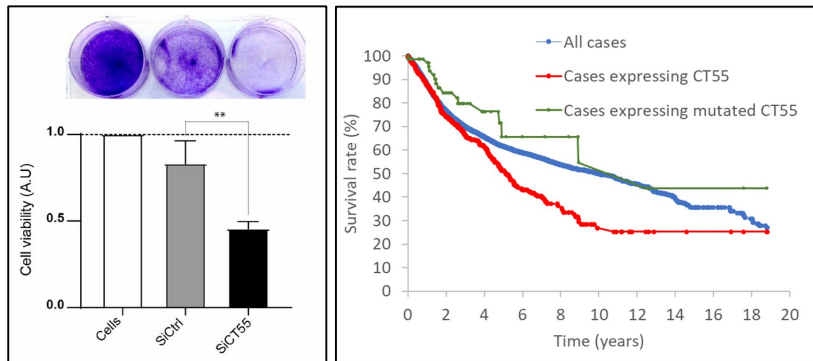
(CaCTAM) Caractérisation des Cancer/Testis Antigens Mitochondriaux dans l'Aggravation des Cancers

Exemple : CT55, un nouveau CTAmt que nous avons identifié/étudié à MitoLab

Aurrière J *et al* ; *Mitochondrion*. 2022 ; 64:19-26.



Il est présent dans les mitochondries



Son inhibition arrête la croissance tumorale

Sa présence est un marqueur d'un mauvais pronostic

Les objectifs de ce projet sont divisés en 3 parties:

- 1) Valider expérimentalement, parmi les 143 transcrits, ceux adressés à la mitochondrie
- 2) Identifier les cancers qui surexpriment les CTAmt et établir leur lien avec la progression tumorale et le pronostic des patients
- 3) Etudier le rôle des CTAmt sélectionnés dans des modèles cellulaires appropriés afin de développer des approches thérapeutiques

(CaCTAM) Caractérisation des Cancer/Testis Antigens Mitochondriaux dans l'Aggravation des Cancers

Mitolab - Angers

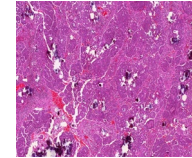
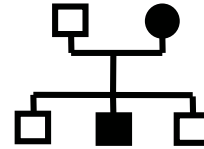
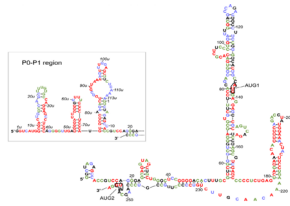




5^{ème} projet de recherche

Dr Isabelle TOURNIER

Unité de Génomique Fonctionnelle
Institut de Cancérologie de l'Ouest



Implication des séquences non-codantes en cancérologie, Application au gène suppresseur de tumeurs *TP53*

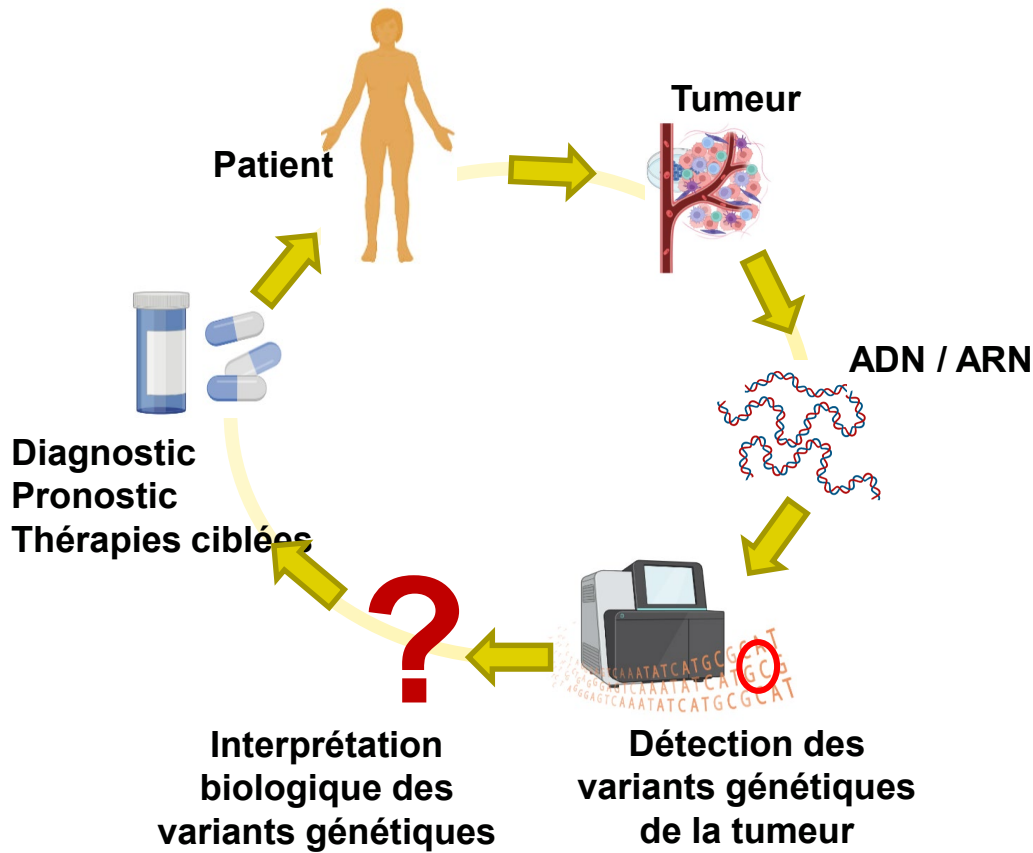
Dr Isabelle Tournier,

Unité de Génomique Fonctionnelle, Institut de Cancérologie de l'Ouest

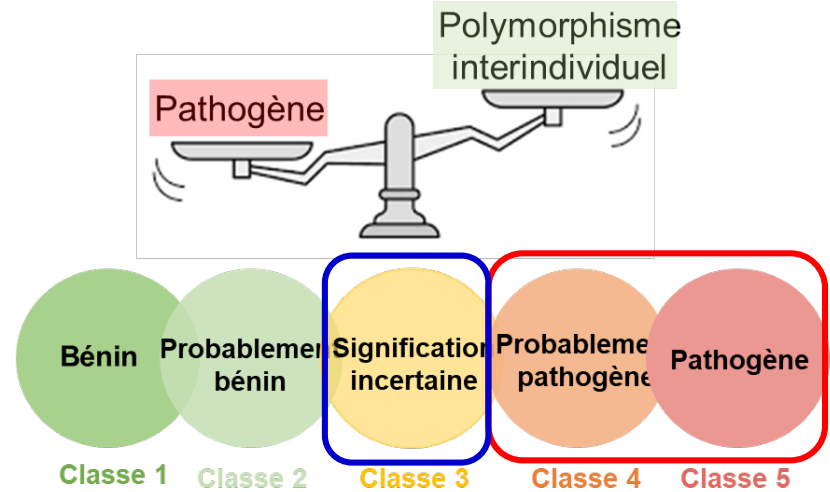
CRCI²NA, UMR Inserm 1307, Equipe 4 « Immunité Innée et Cancer »,



Génétique des Cancers et Médecine de Précision

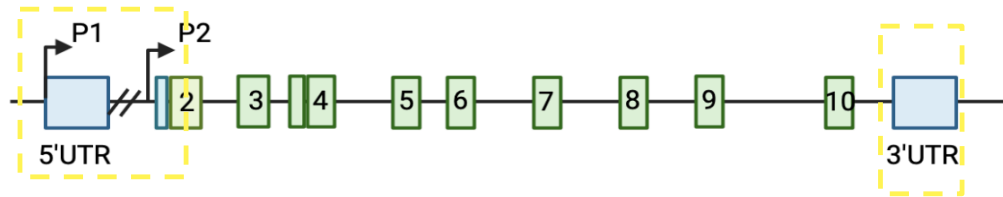


Défi de l'interprétation biologique des variants



Impact des **variants non-codants des gènes** ?

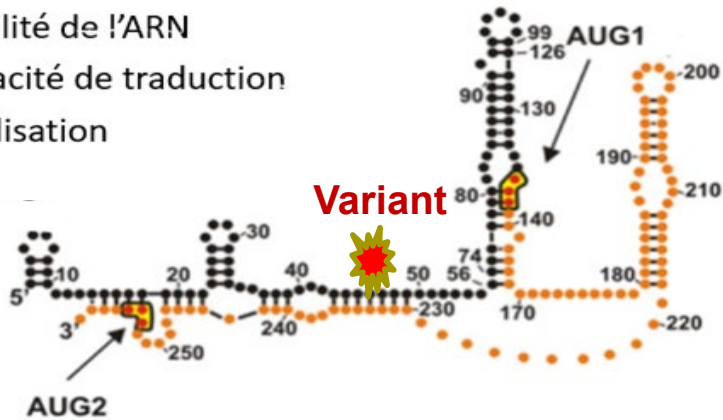
Régions Non-codantes des Gènes : les Régions 5' et 3'UTR



UTR = Régions transcrites mais non traduites en 5'

sur les 3'

Stabilité de l'ARN
Efficacité de traduction
Localisation



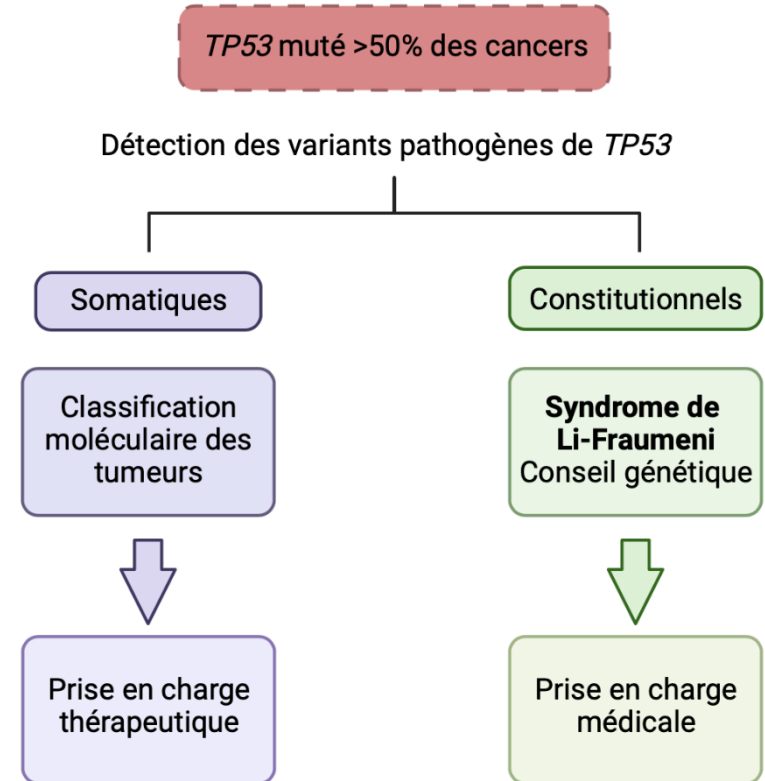
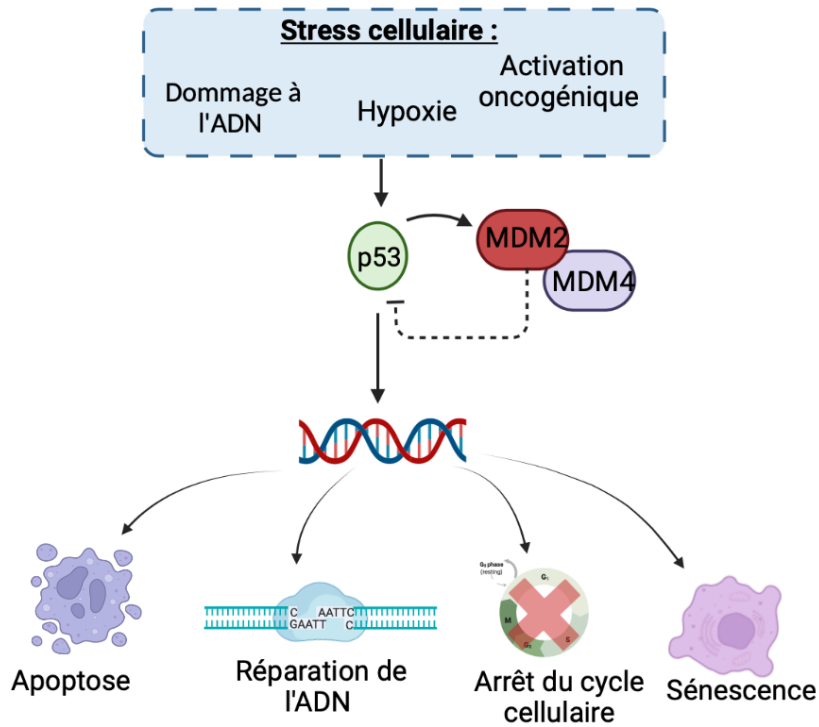
1 - Prédictions *in silico* de l'impact du variant sur :

- La structure 2D de l'ARN
- La création de cadres de lectures ouverts en amont (uORF)
- La fixation de protéines régulatrices

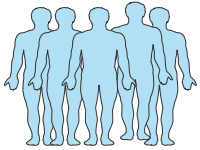
2 - Démonstration de l'effet biologique du variant

- Test fonctionnel ciblé
- Test fonctionnel à haut-débit

Le Gène Suppresseur de Tumeurs *TP53*



Essai Fonctionnel Ciblé pour les Régions Promotrices et 5' et 3' UTR de TP53



- Analyse de l'effet des variants non-codants sur la quantité d'ARN et de protéines produits

Variants Somatiques :

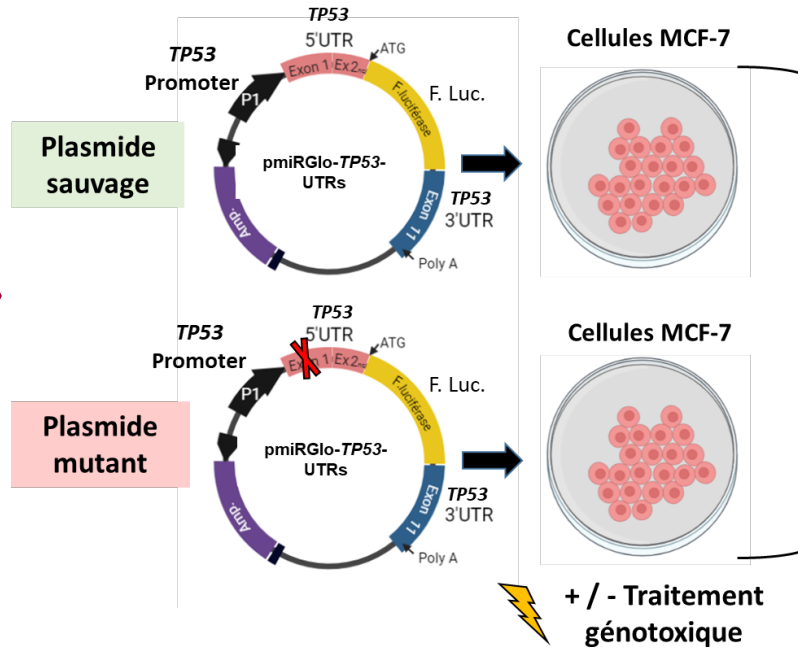
Détectés dans des tumeurs solides
(Institut de Cancérologie de l'Ouest)

Variants Constitutionnels :

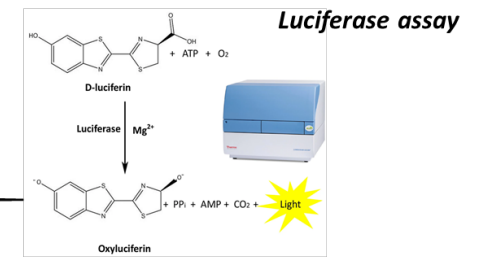
Détectés chez des patients
avec suspicion de syndrome
de Li-Fraumeni
(CHU de Rouen)

Bases de données :

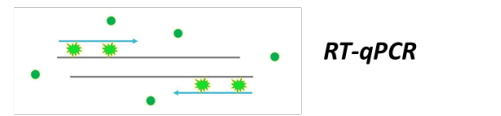
CLINVAR
TCGA



Impact du variant sur les niveaux de protéine Luciferase

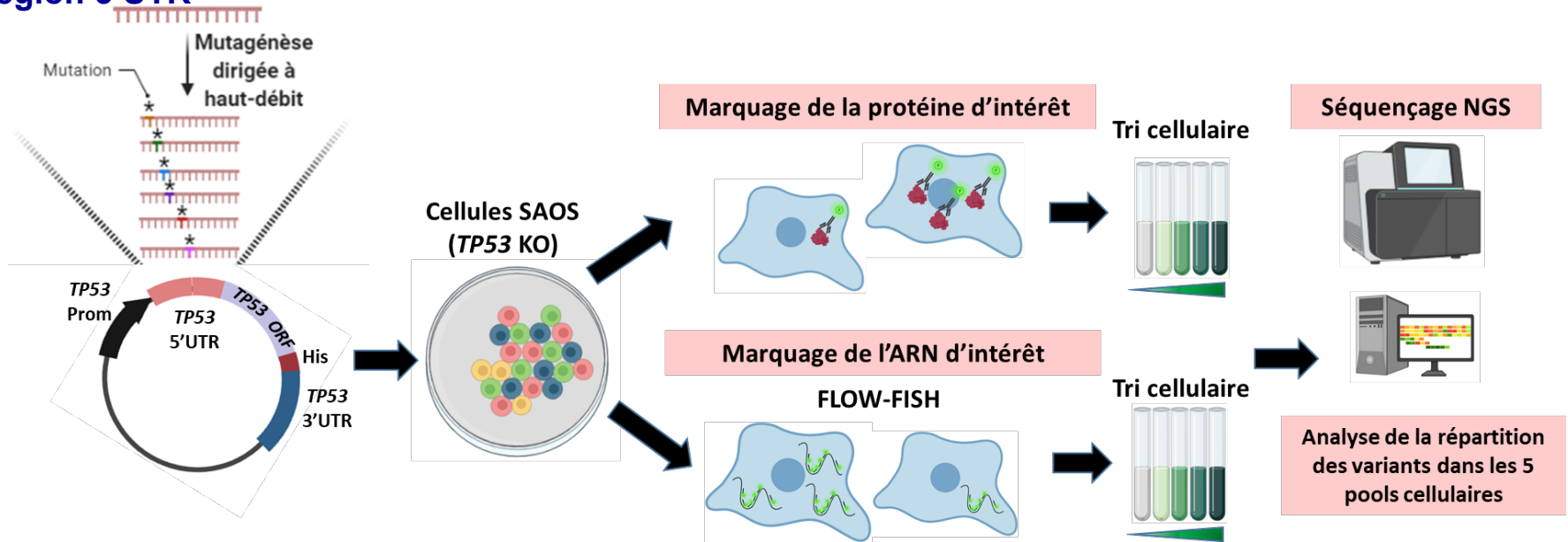


Impact du variant sur les niveaux d'ARNm Luciferase



Test Fonctionnel à Haut Débit pour les Régions 5'UTR de *TP53*

- Développement d'un test fonctionnel à haut-débit pour tester l'ensemble des variants possibles de la région 5'UTR



- Validation des résultats obtenus sur prélèvements de patients ou sur lignées cellulaires éditées CRISPR-CAS9



6^{ème} projet de recherche

Chiara CORDIER

ICO / LAREMA

Dr A. Basseville / Pr F. Panloup

2^{ème} année de thèse

Université d'Angers



L'intelligence artificielle au service de la médecine personnalisée à l'ICO

Chiara CORDIER, doctorante en mathématiques appliquées
Laboratoire Angevin de REcherche en MATHématiques (LAREMA), Université d'Angers
Unité Omiques et *Data Science*, Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)

Pouvez-vous différencier les vraies personnes de celles créées par IA ?



Image n°1 : Katherine Johnson

Mathématicienne et physicienne à la NASA

Image n°4 : Ian Goodfellow

Créateur du GAN

Image n°10 : Françoise Barré-Sinoussi

Prix Nobel 2008, a co-découvert le VIH

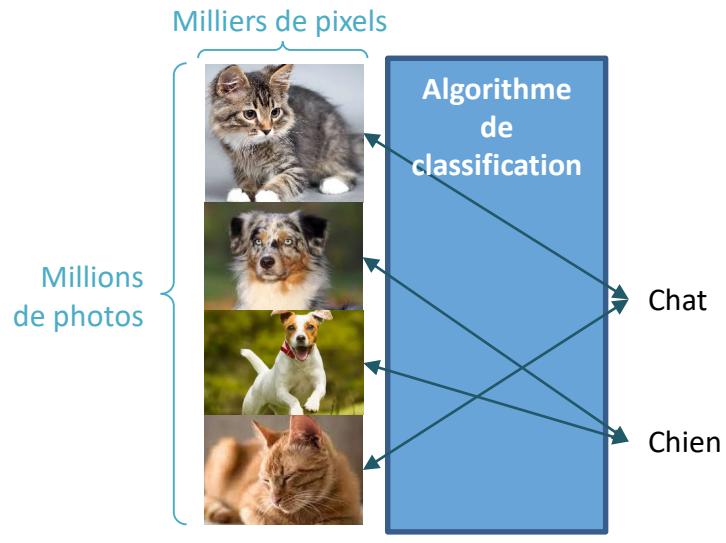
➔ Les autres photos ont été générées par un algorithme nommé **GAN**,
créé il y a 9 ans par un doctorant en mathématiques

<https://thispersondoesnotexist.com/>

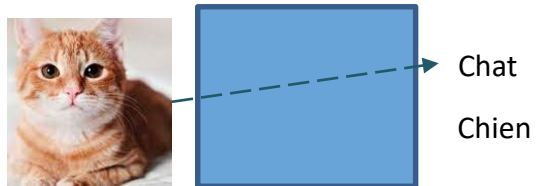
1^{ère} année de thèse : création de tumeurs virtuelles

But : améliorer les performances des algorithmes utilisés pour la médecine personnalisée

1. Entraînement de l'algorithme



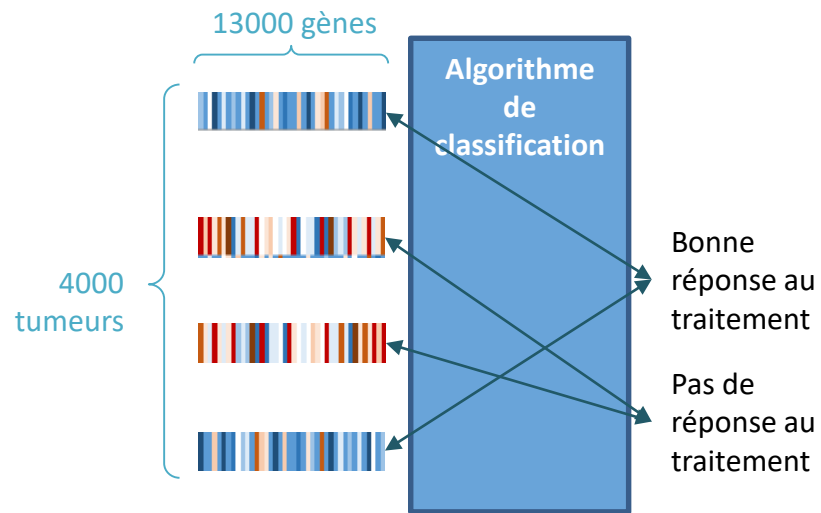
2. Prédiction



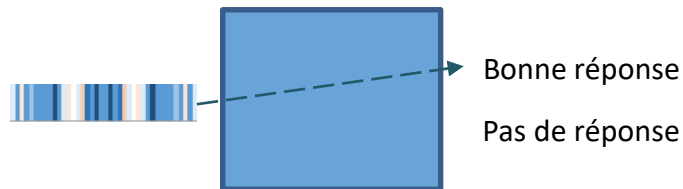
1^{ère} année de thèse : création de tumeurs virtuelles

But : améliorer les performances des algorithmes utilisés pour la médecine personnalisée

1. Entraînement de l'algorithme



2. Prédiction de la réponse au traitement



Légende

Niveau
d'expression des
gènes :
+  -

Nouveau test

Entraînement de l'algorithme : **uniquement** à partir des **tumeurs virtuelles** créées par GAN

Résultats

- Prédiction de la réponse : exactement les **mêmes performances** qu'à partir des vraies tumeurs (70% de bonnes prédictions)
- Conclusion : **réussite de la méthode de création** de données virtuelles

A quoi ça sert ?

- Combiner les tumeurs réelles et virtuelles pour augmenter les bases de données en vue d'améliorer les prédictions

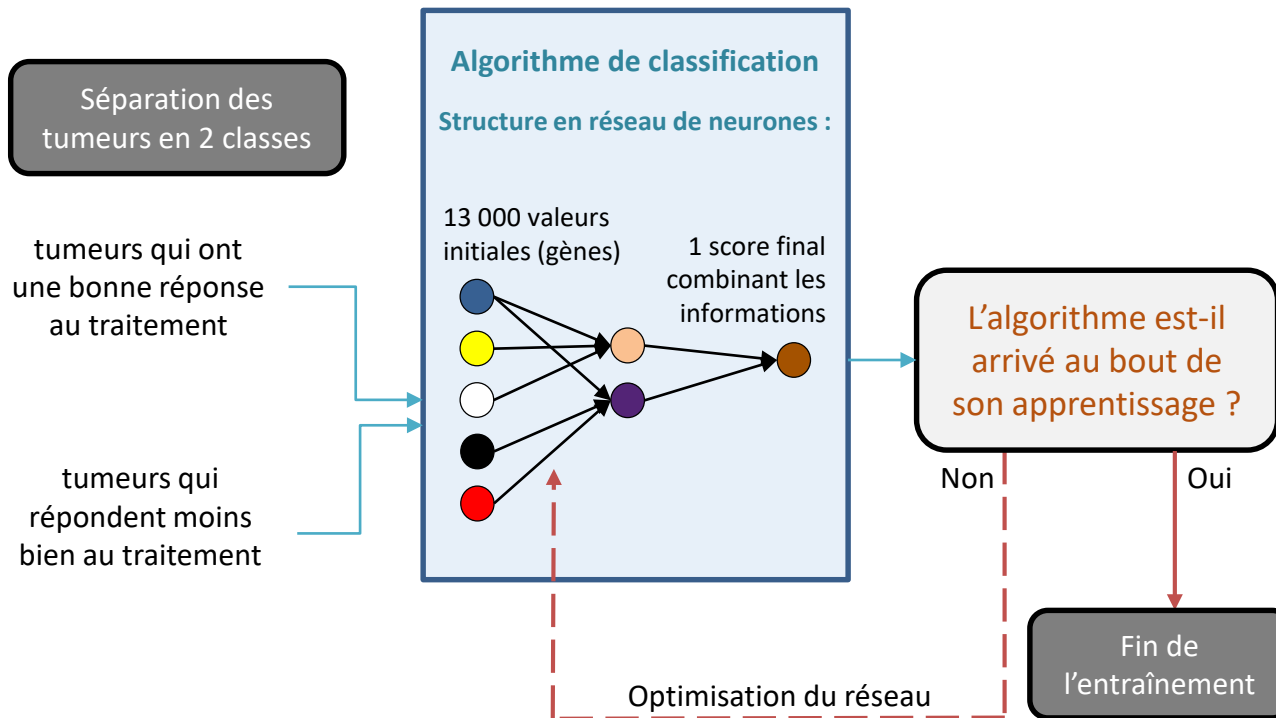
 70% de bonnes prédictions

- Anonymiser les données des patients

2^{ème} année de thèse : invention d'un nouvel algorithme prédicteur

Le GAN est basé sur une méthode spécifique utilisant la "distance de Wasserstein".

Suite aux résultats prometteurs de création de tumeurs virtuelles, nous allons développer un algorithme de classification utilisant également cette distance à la place des méthodes traditionnelles.



Critère d'arrêt d'entraînement

- Méthode standard

Score = classe prédite

But : atteindre le taux d'erreurs de prédiction de classe le plus petit possible.

- Distance de Wasserstein

Score = arbitraire

But : obtenir les scores les plus distants possible entre les deux classes.

Conclusion et remerciements

Notre objectif est de développer la médecine personnalisée en améliorant les prédictions de réponse aux traitements :

En 1^{ère} année de thèse, nous avons réussi à créer des tumeurs virtuelles par GAN qui seront utilisées pour augmenter la taille des bases de données.

Durant cette 2^{ème} année, nous allons développer un nouvel algorithme qui prédit la réponse au traitement grâce au calcul de la distance de Wasserstein entre les lois de probabilité des groupes de tumeurs.

Directeurs de thèse :

Pr Fabien Panloup (LAREMA)

Dr Agnès Basseville (ICO)

Financement de la thèse :

Ligue contre le cancer





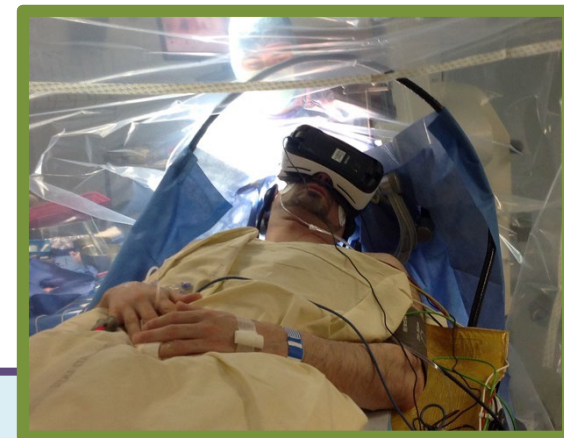
7^{ème} projet de recherche

Dr Jean-Michel LEMÉE

Projet de recherche clinique
Service Neurochirurgie - CHU d'Angers



MAINE-ET-LOIRE



Projet TANGO

**Fonctions cognitives de l'hémisphère non-dominant :
Intérêt de la réalité virtuelle pour les évaluer et les préserver**

Porteur du projet : **Dr Jean-Michel Lemée**
Service de Neurochirurgie – CHU d'Angers



CentraleSupélec

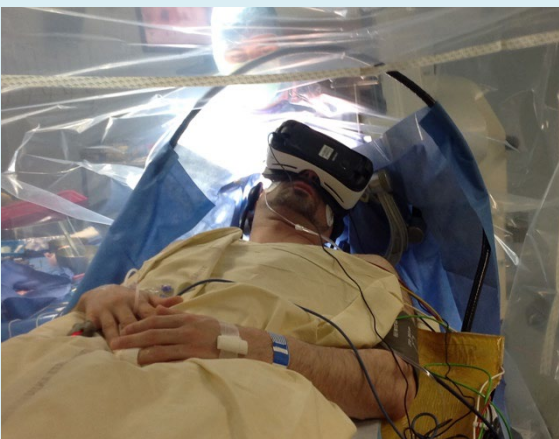
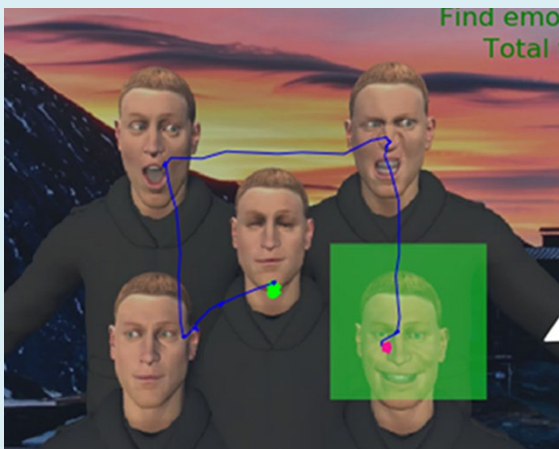


Problématique

- **La qualité de vie des patients opérés d'une tumeur de l'hémisphère droit est aussi dégradée que les patients opérés de l'hémisphère gauche** *Hendricks et al. 2018, Sagberg et al., 2019*
 - Hémisphère « non-dominant »
 - Peu considéré lors de la chirurgie des tumeurs
 - Siège de la cognition sociale, du langage non verbal et de l'attention visuo-spatiale
- **La chirurgie éveillée des tumeurs cérébrales** permettrait de mieux préserver les fonctions de l'hémisphère non-dominant ?

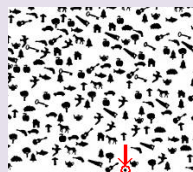
Nous ne disposons pas de tests permettant d'évaluer ces fonctions durant la chirurgie chez les patients opérés en chirurgie éveillée d'une tumeur cérébrale

Objectifs du projet TANGO



**30 patients opérés d'un
gliome de l'hémisphère droit**

Tests Neuropsychologiques



Test des cloches



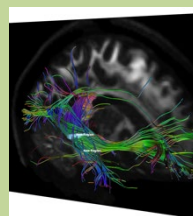
Colere Peur Degout

Test d'Ekman



Surprise Jolie Tristesse

**Test de reconnaissance
dynamique des émotions**



**Corrélat
anatomiques
en IRM**

Les acteurs du projet

- Collaboration interrégionale
- Pluridisciplinarité
- Expertise(s)

Equipe 2 : Pr R Séguier
Ingénieur / réalité virtuelle

- Conception du test
- Analyse des données issues de l'application

Equipe 1 : Dr JM Lemée
Neurochirurgie/Psychologie

- Conception du test
- Inclusion des patients
- Evaluation des fonctions cognitives



Point d'étape – Janvier 2022

- **29 patients inclus sur un objectif total de 36 patients**
 - 80% de l'objectif en 2 années sur un projet de 3 ans
 - Mais des perdus de vue (40% de l'objectif)
 - Inclusions stoppées 6 mois en 2022 (changement d'IRM)
- Pas d'analyse intermédiaire au vu des effectifs inclus
- Amendement validé pour inclure plus de patients et atteindre l'objectif de 108 évaluations (36 patients x3 évaluations)

Merci de votre confiance
et de l'intérêt porté à ce projet !





8^{ème} projet de recherche

Dr Emmanuel GARCION

INSERM U1307 / CNRS 6075

CRCI²NA – Équipe 5

Université d'Angers



AAP 2022 - « l'ARN outil innovant des thérapies anticancéreuses »

FusTarG - Conception et application d'oligonucléotides et d'aptamères ARN de précision pour le ciblage de produits de gènes de fusion dans le glioblastome.



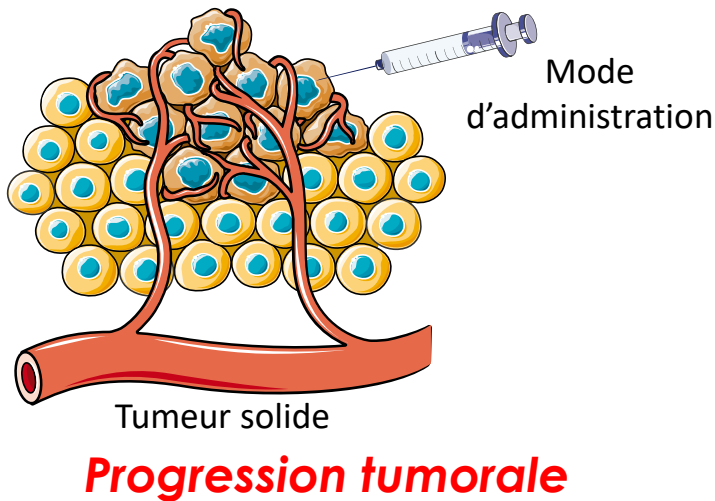
Dr Emmanuel Garcion
Directeur de Recherche Inserm
Responsable de GLIAD Eq5 du
CRCI²NA (Inserm U1307 – CNRS
6075) - Angers



Dr Marcel Hollenstein
Chef de l'Unité Chimie
bio-organique des acides
nucléiques - Paris

FusTarg : contexte clinico-biologique du glioblastome, tumeurs gliales les plus fréquentes et les plus agressives (grade IV OMS) du cerveau

- Deux situations cliniques :
 - La tumeur en place non opérable, non réséquable
 - Exérèse chirurgicale => récurrence
- Situation très défavorable



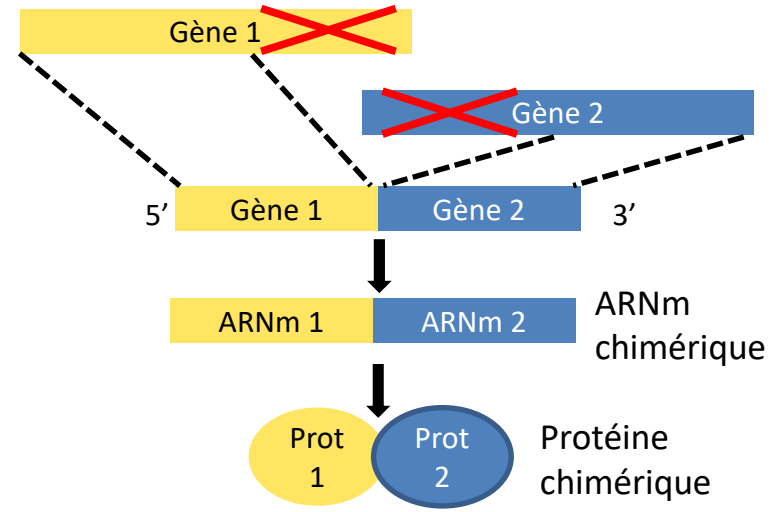
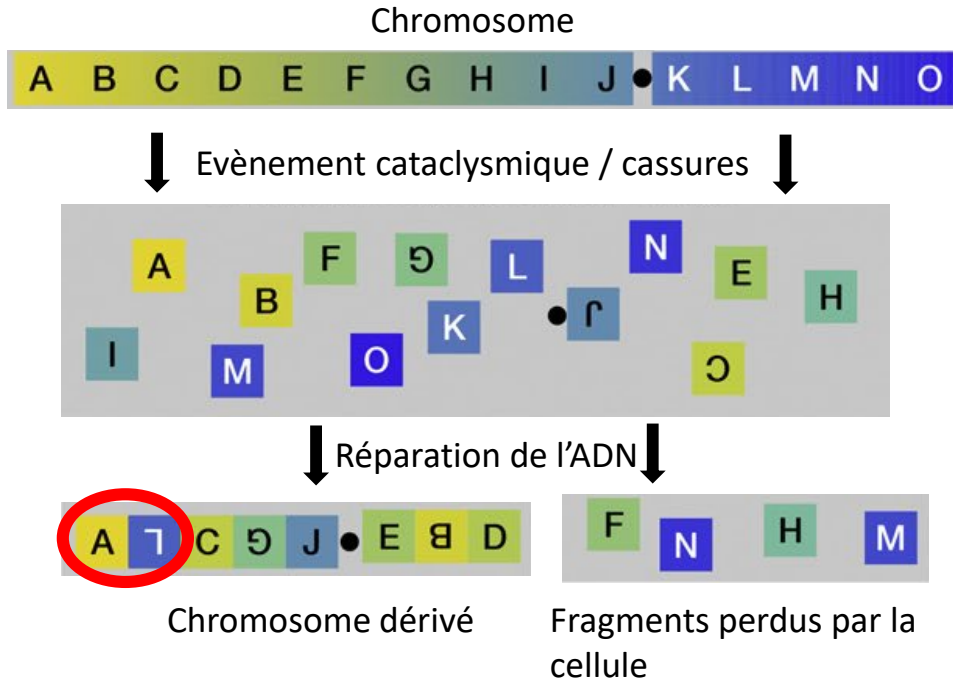
Résistance au traitement	Instabilité génomique
Hétérogénéité tumorale	Cibles individuelles et spécifiques
Microenvironnement tumoral	Modalités thérapeutiques

Idée d'un traitement loco-régional intra-opératoire innovant basé sur :

=> Une meilleure sélection de la cible

=> Un meilleur impact de la molécule thérapeutique v/s système de délivrance (vecteur, implant) v/s mode d'administration

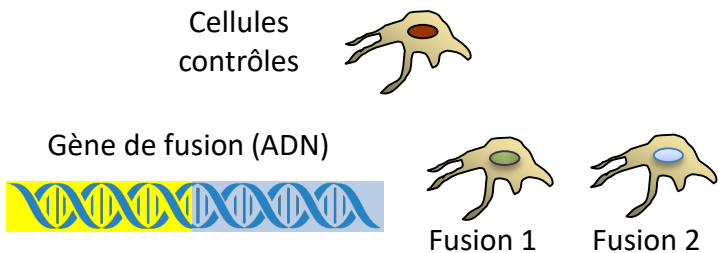
Altérations génétiques versus catastrophe mitotique en un seul temps : nouvelles cibles & nouveaux outils



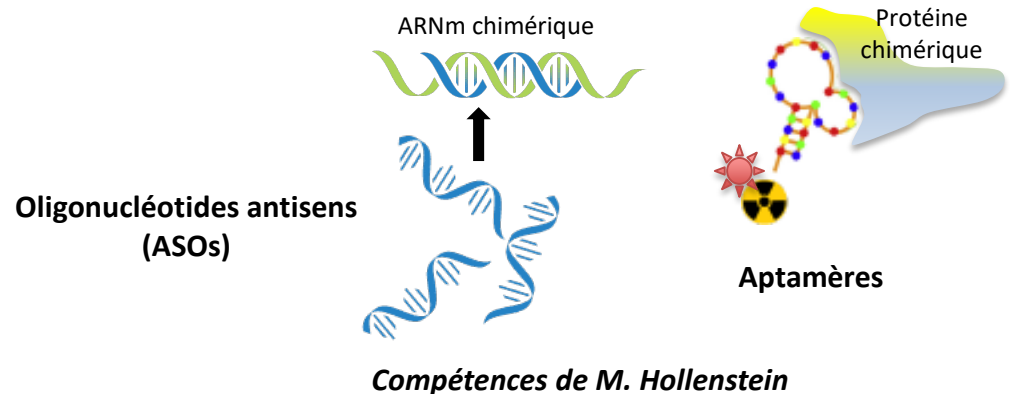
ARNm et protéine chimériques
⇒ cibles thérapeutiques

WP1. Criblage, caractérisation et modèles cellulaires de fusions génétiques *in vitro* et *in vivo*

*Travaux en cours de L. Basset,
E. Garcion, A. Rousseau*



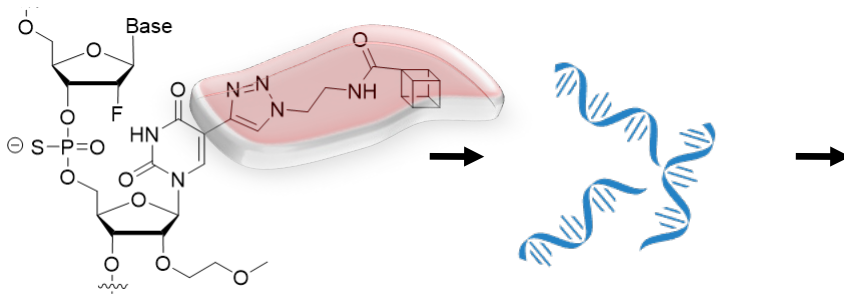
WP2. Nouveaux agents de ciblage pour une médecine de précision (design et criblage)



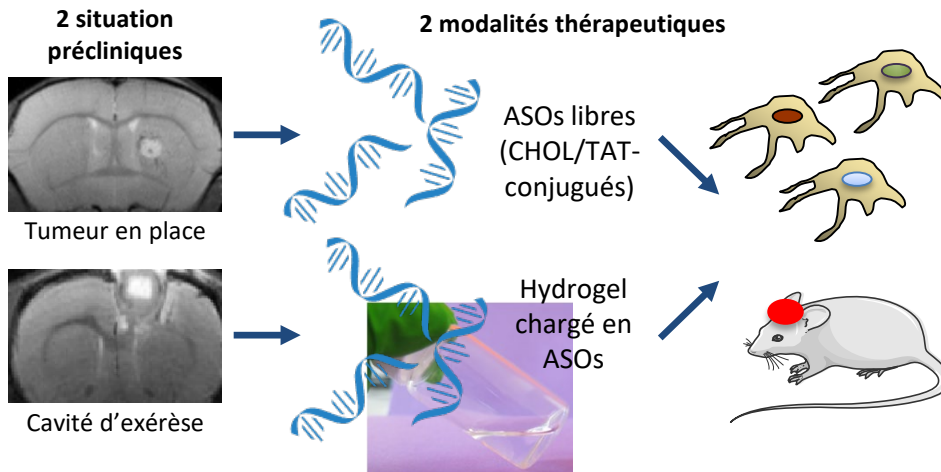
Nouvelles modalités thérapeutiques pour la vectorisation d'ASOs et d'aptamères ciblant les ARNm et les protéines de fusion dans le GB

- Infusion convective sur tumeur en place
- Bio-implants types hydrogels (ASOs stabilisant l'hydrogel ou combinés)

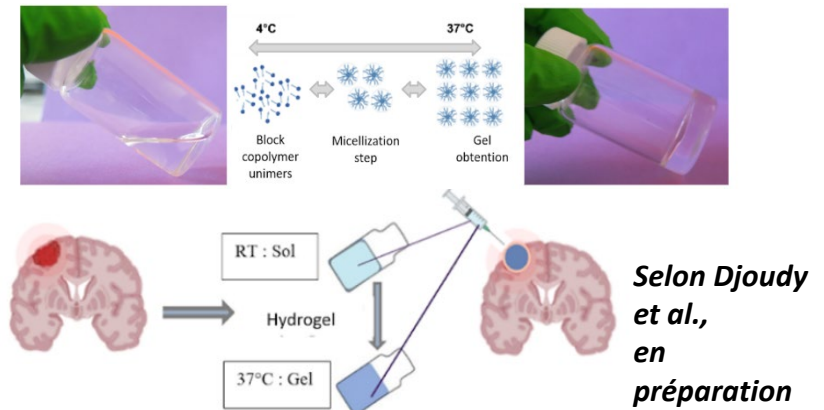
WP2. ASOs « ultra-spécifiques » modifiés



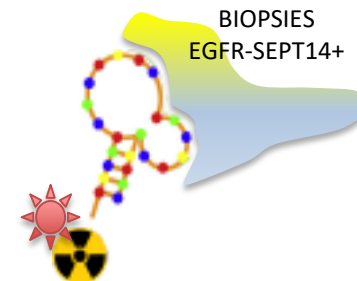
WP2 et WP4. Évaluation ASOs et hydrogels/ASOs



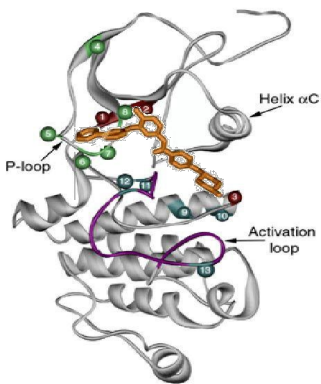
WP3. ASOs + hydrogel physique d'acide hyaluronique (gélification à 37°C)



WP2 et WP4. Aptamères sur cellules cibles et sur biopsies de patients



- GB demeure l'un des pires besoins cliniques non satisfaits.
- Développement de nouveaux outils : « approche ARN » individualisée (génétique v/s modalités thérapeutiques).
- « Approche ASOs » : adaptable à d'autres ARNm de fusion (stratégie polyvalente : CED sur tumeur en place / hydrogels pour résection)
- « Approche aptamères » : outils diagnostique et/ou outils thérapeutiques (radiothérapie).
- Progrès de la recherche moléculaire sur le cancer : nouvelle classification des tumeurs du cerveau & développement de thérapies ciblées



BCR-ABL2

Imatinib GLEEVEC®
Leucémie MC

Approbation

2001 : Traitement de seconde ligne
2002 : Traitement de première ligne

Au final :

- Explorer davantage les fusions de gènes dans le cancer
- Développement d'outils adaptés
- Nouveaux essais thérapeutiques

Merci à la Ligue Nationale contre le Cancer et au CD49!!!



Pr. Jean-Pierre BENOIT

Président bénévole de la Ligue contre le Cancer de Maine-et-Loire,
Vice-président du Conseil Scientifique National.



MAINE-ET-LOIRE



Montant total alloué :
495 240 €





MERCI DE VOTRE ATTENTION !



MAINE-ET-LOIRE