

COLLOQUE

**CANCER
& VIEILLISSEMENT**

FONDATION ARC
POUR LA **RECHERCHE**
SUR LE **CANCER**



Reconnue d'utilité publique

LE MOT DE LA

FONDATION ARC

Reconnue d'utilité publique, la Fondation ARC est 100 % dédiée à la recherche sur le cancer. Grâce à la générosité de ses donateurs et testateurs, elle alloue chaque année plus de 26 millions d'euros à des projets de recherche porteurs d'espoir pour les malades. Son objectif : contribuer à guérir 2 cancers sur 3 en 2025.

La Fondation ARC a pour mission de lutter contre le cancer par la recherche. Forte d'une expertise nationale et internationale, elle met en œuvre une politique scientifique visant à accroître les connaissances sur tous les cancers, à favoriser l'innovation thérapeutique et à créer les conditions d'une recherche d'excellence.

Aujourd'hui, elle entend notamment accélérer en priorité le développement de la médecine de précision (thérapies ciblées, immunothérapies, chirurgie mini-invasive...) et l'amélioration de la prise en charge des enfants et adolescents atteints de cancer.

Menée en toute indépendance et sur l'ensemble du territoire, son action est guidée par l'intérêt général et l'excellence scientifique : elle identifie, sélectionne, finance et accompagne des programmes de recherche prometteurs.

La Fondation ARC œuvre également à informer le public sur les avancées de la recherche afin d'apporter à chacun les moyens de mieux prévenir, mieux prendre en charge et mieux comprendre la maladie.

La Fondation ARC est exclusivement financée par la générosité du public ; seul le soutien de ses donateurs et testateurs lui permet de mener son action en faveur de la recherche. Elle est agréée par l'organisme de contrôle le « Don en confiance » depuis 1999.

LE MOT DE LA FONDATION ARC



Pr Gilbert Lenoir, Vice-Président de la Fondation ARC

« La tenue de ce colloque reflète les principes chers à la Fondation : rassembler les meilleurs spécialistes pour faire émerger collectivement les questions les plus pertinentes et satisfaire ainsi les besoins de la communauté des chercheurs et les attentes de la société »



François Dupré, directeur général de la Fondation ARC

« Cancer et vieillissement sont des processus particulièrement liés. Sur les 382 000 nouveaux cas de cancer par an, 30 % concernent des personnes de plus de 75 ans. Par ailleurs, le vieillissement contribue au développement des cancers. Il était donc de notre responsabilité de répondre aux enjeux scientifiques et médicaux dans le domaine et de contribuer à surmonter ce problème sociétal grandissant. »



Pr Eric Solary, Président du Conseil Scientifique de la Fondation ARC

« Aujourd'hui, les progrès de la biologie ouvrent des opportunités nouvelles pour étudier de façon plus approfondie les liens entre cancer et vieillissement. Ce colloque contribuera à l'émergence de programmes de recherche transdisciplinaires permettant d'accroître les connaissances et d'envisager le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients âgés. »

Conférences

6

Victor APPAY	7
Caractérisation de l'immunité anti-tumorale chez le patient âgé atteint de cancer	
Capucine BALDINI	8
L'innovation intégrée dans la recherche en oncogériatrie, l'exemple du groupe GERICO : base de données nationale ESMELDERLY, cohortes dédiées CHECK'UP ELDERLY et recherche translationnelle PREMIS study	
Dmitry BULAVIN	9
Modulation de la sénescence pour améliorer le traitement du cancer	
Eric GILSON	10
Mieux comprendre le jeu complexe entre oncogenèse et sénescence cellulaire : le projet TELOAGE	
Paul HOFMAN	11
Biomarqueurs génétiques, pronostiques et théranostiques du cancer broncho-pulmonaire du sujet âgé	
Catherine MULLER-STAU MONT	12
Rôle de la sénescence du tissu adipeux periprostatique dans l'apparition d'un cancer de la prostate évolutif au cours du vieillissement	
Elena PAILLAUD LAURENT-PUIG	13
La cohorte ELCAPA « Elderly Cancer Patient » : Identification des facteurs prédictifs de la tolérance des traitements systémiques chez les sujets âgés atteints de cancer	
Pierre SOUBEYRAN	14
Essais de phases III et cohortes de vraie vie. À propos de la Phase III PREPARE et de la Cohorte REALYSA.	
Jean SOULIER	15
Vieillesse, hémato-poïèse clonale et leucémie aiguë	
Jean-Yves THURET	16
Criblages génétiques et chimiques pour trouver de nouveaux sénolytiques contre le vieillissement et le cancer	

Posters

17

Bérendère BEAUPLÉ, Giulia BINARELLI, Marie LANGE, Laure TRON	18
Programme de recherche normand sur la qualité de vie et les troubles cognitifs en oncogériatrie	
David BERNARD	20
Sénescence cellulaire, cancer et vieillissement	
Oliver BISCHOF	21
La force du profilage multidimensionnel : identification des talons d'Achille des cellules sénescents précancéreuses pour promouvoir la santé	
Dominique BLUTEAU, Valeria NAIM	22
L'anémie de Fanconi comme modèle génétique unique pour comprendre le lien entre le vieillissement et le cancer	
Frédéric BOST	23
Cibler le métabolisme cellulaire dans le cancer de la prostate	
Florence CAMMAS	24
HP1 A la croisée du vieillissement et de la tumorigénèse	
Chunlong CHEN	25
Rôle du conflit transcription-réplication produisant l'instabilité du génome au développement du cancer du sein	
Maylis DAGOUASSAT	26
Rôle des fibroblastes sénescents issus de patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive dans la prolifération et la progression du cancer pulmonaire	
Alessandro DONADA, Gregor GRESLEHNER, Michäel HOCHBERG, Lucie LAPLANE, Mael LEMOINE, Sarah YVONNET	27
Vieillesse et cancers : une relation ambiguë	
Nicolas DULPHY	28
Etude des populations lymphocytaires anti-leucémiques dans les syndromes myélodysplasiques avec mutations tet2....	
Estelle DUPREZ	29
Comprendre le vieillissement de la cellule souche hématopoïétique à l'échelle de la cellule unique pour enrayer le développement leucémique	
Claire FALANDRY	30
PROADAPT-FGF19 : impact du programme PROADAPT* sur la voie FGF19 et l'axe intestin-tissu adipeux-muscle	
Miguel FERREIRA	31
Rôle des fibroblastes âgés dans l'agressivité du mélanome cutané et uvéal	
Baptiste FOURNIER	32
Faisabilité d'un programme individualisé en activité physique chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints d'hémopathies malignes : le projet OCAPI	
Vincent GELI	33
La souris p21- <i>mtet</i> : un modèle <i>in vivo</i> de contournement de la sénescence par l'expression conditionnelle de la télomérase : liens avec l'obésité et le cancer	
Amandine GOUVERNEUR	34
Impact des comorbidités cardiovasculaires sur l'efficacité du bevacizumab chez les sujets âgés atteints de cancer colorectal métastatique	
Thomas GRELETTY	35
Attentes et priorités des patients âgés atteints de cancer pour un premier traitement médical. Etude PRIORITY	

Florent GUERVILLE	36
Age épigénétique et activation systémique des inflammasomes : biomarqueurs pronostiques de fragilité en oncogériatrie ?	
Joël GUIGAY	37
ELAN-IMMUNE : Evaluation du bénéfice d'une immunothérapie seule ou combinée avec radiothérapie chez les patients âgés de 70 ans et plus, atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou inopérable et classes fragiles PS<2	
Olivier HERAULT	38
Caractéristiques du microenvironnement médullaire en lien avec l'hématopoïèse clonale au cours du vieillissement physiologique chez l'homme	
Bernard LOPEZ	39
Analyse <i>in vivo</i> de l'impact de la recombinaison homologue sur la stabilité du génome, l'inflammation, le vieillissement accéléré et l'oncogénèse, dans des modèles murins	
Thierry MAGNALDO	40
Modèles d'étude des carcinomes épidermoïdes cutanés chez l'homme dans le modèle génétique <i>Xéroderna pigmentosum</i>	
Sylvain MANFREDI	41
Jusqu'à quel âge proposer le dépistage du cancer colorectal par recherche d'un saignement occulte dans les selles ?	
Jean-René MARTIN	42
Snorna-jouvence : Nouvelle cible et nouvelle approche thérapeutique pour le traitement des cancers	
Françoise PORTEU	43
Rôle du vieillissement de la lignée myélomonocytaire dans les hémopathies myéloïdes	
Sandrine SARRAZIN	44
Impact du vieillissement sur la fonction immunitaire et la capacité de régénération des macrophages tissulaires et des cellules souches hématopoïétiques	
Jean-Emmanuel SARRY	45
STROMAGINGAML – influence de l'âge biologique sur le dialogue métabolique entre les blastes leucémiques et le stroma : conséquences sur la résistance thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	
François VALLETTE	46
Sénescence induite dans les cellules souches mésenchymateuses par un exposome pesticide	

Conférences

Victor APPAY

CIMI (CENTRE D'IMMUNOLOGIE ET DES MALADIES INFECTIEUSES), PARIS

CARACTERISATION DE L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE CHEZ LE PATIENT AGE ATTEINT DE CANCER

Les cellules du système immunitaire jouent un rôle clef dans le contrôle ou la survenue des tumeurs. De par leurs fonctions effectrices et capacité à reconnaître les cellules cancéreuses, les lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+, T $\gamma\delta$ et NK, ont une faculté établie contre les tumeurs. Les cellules myéloïdes comme les monocytes et macrophages, et autres cellules régulatrices (ex. T regs), peuvent avoir des rôles pro-inflammatoires ou modulateurs des réponses effectrices.

Cependant, le vieillissement est associé à des changements aussi bien quantitatifs que qualitatifs des cellules immunocompétentes (de l'immunité adaptative et innée) et de leur environnement (ex. augmentation des cellules sénescents, des niveaux d'inflammation systémique, de l'activation des inflammasomes, ou inflammaging). Ces changements pourraient conduire à une inefficacité de l'immunosurveillance anti-tumorale, ce qui participe très probablement à la prévalence accrue de cancers solides ou liquides chez la personne âgée.

Cependant, l'association entre les altérations de l'immunité et la survenue de cancers, ainsi que la réponse aux immunothérapies chez les patients, reste encore mal définie et les questions en attente de réponse sont nombreuses.

Dans ce projet, nous souhaitons mieux comprendre l'impact de l'immunosénescence sur l'apparition de cancers et plus précisément les altérations liées à l'âge des cellules T $\alpha\beta$ CD8+, T $\gamma\delta$ et NK et de leurs progéniteurs hématopoïétiques. Nous proposons ainsi une étude intégrée et comparative de ces cellules en se concentrant sur leur capacité fonctionnelle chez des patients âgés (<70 ans) atteints de cancers (sein, prostate, poumon et colon), donneurs sains âgés (<70 ans) et des adultes d'âge moyen.

Plus spécifiquement, nos objectifs sont 1- de caractériser les propriétés intrinsèques liées à la sénescence, au métabolisme et à l'expression d'immunes checkpoints des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8+, T $\gamma\delta$ et NK des personnes âgées atteintes de cancer ; 2- d'identifier des facteurs extrinsèques (ex. niveau d'inflammation, présence de cellules sénescents) sous-jacents aux altérations fonctionnelles de ces cellules ; 3- d'améliorer la fonctionnalité de ces lymphocytes in vitro à partir d'échantillons de patients et in vivo chez la souris.

L'analyse de ces cellules effectrices et leurs précurseurs sera importante pour révéler leurs défauts potentiels associés à la survenue de cancer. Elle devrait aussi nous aider à définir des biomarqueurs pour identifier les patients vulnérables, c'est-à-dire à risque d'échec thérapeutique sans signe avant-coureur. De plus, nous espérons améliorer les capacités effectrices des lymphocytes de patients âgés en ciblant les voies altérées, vers l'étude approfondie des candidats les plus prometteurs afin d'induire une immunité plus efficace en vue d'immunothérapies adaptées aux personnes âgées.

Capucine BALDINI

GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF

L'INNOVATION INTEGREE DANS LA RECHERCHE EN ONCOGERIATRIE, L'EXEMPLE DU GROUPE GERICO : BASE DE DONNEES NATIONALE ESMELDERLY, COHORTES DEDIEES CHECK'UP ELDERLY ET RECHERCHE TRANSLATIONNELLE PREMIS STUDY

Malgré de nombreux progrès thérapeutiques ces dernières années en oncologie, les patients âgés atteints de cancer restent encore trop souvent exclus des essais thérapeutiques et donc de l'accès à l'innovation. Le groupe GERICO (groupe de recherche en oncogériatrie d'Unicancer) a lancé plusieurs études en collaboration avec d'autres groupes au sein d'Unicancer et sur les bases de données ESMÉ (Épidémiologie-Stratégie Médico-Économique).

L'étude CHECK'UP ELDERLY est une étude ancillaire de l'étude prospective multicentrique CHECK'UP dont l'objectif est d'identifier les facteurs prédictifs de réponse aux anti PD-(L)1. Dans l'étude ancillaire dédiée aux patients âgés de 70 ans et plus, des marqueurs à la recherche de fragilités sont analysés à l'initiation et au cours du traitement : dépistage de la fragilité avec le score G8, *hand grip test*, appui monopodal et le *Geriatric Core Dataset* (G-Code) constitué de 8 paramètres mesurant l'aide sociale, le statut fonctionnel (*activities of daily living, instrumental activities of daily living*), la performance physique (*Timed Up and Go test* [TUG]), la nutrition (10% de perte de poids depuis le poids initial); et IMC < 21 kg/m². L'évaluation de ces paramètres permettra d'étudier leur impact sur la réponse aux anti PD-(L)1.

L'objectif de la base ESMÉ est de décrire au cours du temps l'évolution de la prise en charge des patients et des stratégies thérapeutiques, dans une approche médico-économique à grande échelle. Trois plateformes de données ont déjà été constituées dans le cancer du sein métastatique, le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon. Ce programme permet de générer des connaissances de vie réelle complémentaires de celles issues des essais cliniques randomisés. Plusieurs projets du groupe GERICO sont en cours notamment sur les particularités de prise en charge du cancer de l'ovaire des patientes de plus de 70 ans (base ESME ovaire), sur la recherche de mutation de BRCA et leur impact pronostique et thérapeutique (base ESME sein et ovaire), sur l'impact de l'utilisation de bisphosphonates (base ESME sein) et sur les inclusions dans les essais cliniques (base ESME sein, ovaire et poumon). Ces études pourront permettre de définir des pistes de recherche et de mettre en place des programmes de recherche de transfert en utilisant le matériel tumoral disponible dans les centres Unicancer pour des sous types tumoraux d'intérêt et peu étudiés (caractérisation biologique des cancers du sein triple négatif de la femme de plus de 70 ans, analyse des mutations de BRCA chez les patientes de plus de 70 ans).

L'étude PREMIS est une étude prospective monocentrique dont l'objectif est d'identifier des biomarqueurs prédictifs d'effets secondaires immunomédiés chez des patients traités par inhibiteur du point de contrôle immunitaire en mono ou bithérapie. Les patients âgés de 70 ans et plus sont évalués à l'initiation du traitement pour dépister des fragilités gériatriques. Des prélèvements de sang et de plasma sont collectés à l'initiation, à 6 semaines et en cas d'effet secondaire immunomédié avec immunomonitoring par cytométrie de flux et auto-anticorps. L'objectif principal de cette analyse est d'évaluer la prévalence du phénotype immunosénescent (CD28-, CD27-, CD57+, KLRG1+, CD45RA+) et sa corrélation avec l'incidence d'effets secondaires immunomédiés. Les objectifs secondaires sont d'étudier si le phénotype sénescent diffère selon les critères de fragilités cliniques et biologiques et d'évaluer s'il est prédictif de moindre efficacité des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire. Cette étude permettrait d'identifier les patients âgés à risque d'effets secondaires immunomédiés pour les suivre de façon rapprochée et prévenir une perte d'autonomie ou une détérioration de la qualité de vie.

Dmitry BULAVIN

IRCAN (INSTITUT DE RECHERCHE SUR LE CANCER ET LE VIEILLISSEMENT), NICE

MODULATION DE LA SÉNESCENCE POUR AMÉLIORER LE TRAITEMENT DU CANCER

Il existe des preuves significatives que l'accumulation de cellules sénescentes peut conduire à de nombreux phénotypes liés à la progression du cancer et à la réponse au traitement. Comment la sénescence contribue mécaniquement ou dynamiquement au processus du cancer reste largement inconnu. Ici, nous avons généré deux nouveaux modèles de souris *knock-in* ciblant le marqueur de sénescence le mieux caractérisé, p16. Une analyse plus approfondie a révélé que notre système génétique marque et/ou élimine principalement les cellules sénescentes p16 et est insensible aux faibles niveaux d'induction de p16. Cette nouvelle stratégie de ciblage nous a permis pour la première fois de visualiser, d'identifier et finalement d'éliminer la majorité des sous-types cellulaires p16 *in vivo*. Nous avons constaté que les cellules sénescentes p16 s'accumulent en nombre notable dans les lymphomes myc ainsi que dans les tumeurs pulmonaires Kras. En utilisant ces modèles de souris uniques, nous pourrions identifier et caractériser le spectre complet des cellules sénescentes à tous les stades de la tumorigenèse. Une analyse détaillée permettrait d'identifier les points vulnérables potentiels dans différentes cellules sénescentes, qui pourraient à leur tour être utilisés pour éliminer sélectivement ces cellules à un stade donné. Ainsi, ce projet vise une analyse détaillée de la sénescence au cours de la tumorigenèse *in vivo*.

Eric GILSON

IRCAN (INSTITUT DE RECHERCHE SUR LE CANCER ET LE VIEILLISSEMENT), NICE

MIEUX COMPRENDRE LE JEU COMPLEXE ENTRE ONCOGENESE ET SENESCENCE CELLULAIRE : LE PROJET TELOAGE

L'un des principaux mécanismes liant le vieillissement et le cancer est l'accumulation de cellules sénescents dans les tissus qui agit à la fois en limitant et en favorisant l'oncogénèse. Cet effet apparemment antagoniste peut s'expliquer par un jeu complexe entre les propriétés autonomes et non autonomes des cellules sénescents. Il est essentiel de mieux comprendre ces relations pour développer de nouvelles stratégies pour prévenir la formation et la progression des cancers, suivre l'efficacité du traitement et développer de nouvelles thérapies. L'un des principaux moteurs de la sénescence pendant le vieillissement est la modification des télomères, que ce soit par le raccourcissement de leur ADN ou l'altération de la composition de leur chromatine. Nous avons des résultats publiés et non publiés montrant que la protéine majeure de protection des télomères, TRF2, est surexprimée dans le cancer colorectal (CRC) où elle est associée à une mauvaise survie et conduit à des effets non-autonomes favorisant l'immunosuppression, l'évasion immunitaire et la néoangiogénèse. Nous avons constaté que TRF2 exerce ces fonctions pro-oncogènes en modulant l'expression des gènes impliqués dans la biosynthèse des glycolyx et, de manière étonnante, dans les fonctions neuronales, y compris le guidage axonal. Sur la base de ces résultats, notre hypothèse est que, pendant le vieillissement, la sénescence cellulaire et l'expression de TRF2 contribuent à la formation et à la progression du cancer en atténuant l'immunosurveillance ainsi qu'en favorisant la néoangiogénèse et l'axonogénèse.

Ainsi, nous proposons le projet TELOAGE combinant l'étude de la formation de CRC dans des modèles murins transgéniques de dysfonctionnement des télomères liés à l'âge (KO de la télomérase ainsi que le KO conditionnel du gène TRF2) et une approche clinique avec des échantillons de CRC humains (avec un focus particulier sur les lésions précoces et les stades initiaux) et les données cliniques. Dans les tissus du côlon humain et de la souris, nous déterminerons l'état histopathologique, le phénotype des télomères, l'indice de sénescence, l'expression génique globale (RNAseq), l'infiltration des cellules immunitaires, la formation des vaisseaux et l'innervation. De plus, en utilisant des biopsies de CRC de souris et humaines, nous allons développer des tumeurs pour mieux étudier les interactions entre les cellules tumorales et les cellules stromales et rechercher des composés pharmaceutiques qui pourraient empêcher l'expansion tumorale.

La réalisation de TELOAGE devrait révéler des mécanismes liés à l'âge qui façonnent un microenvironnement pro-oncogène dans les tissus du côlon et conduire à l'identification de marqueurs et cibles spécifiques à l'âge qui pourraient être utilisés dans la clinique pour prévenir et guérir le CRC chez les personnes âgées et probablement d'autres cancers liés à l'âge.

Paul HOFMAN

HOPITAL PASTEUR, NICE

BIOMARQUEURS GENETIQUES, PRONOSTIQUES ET THERANOSTIQUES DU CANCER BRONCHO-PULMONAIRE DU SUJET AGE

Le cancer du poumon est essentiellement une maladie de l'adulte âgé. Plus de 50% des patients atteints d'un cancer du poumon ont 65 ans au moment du diagnostic et 30% ont plus de 70 ans (1). Le cancer du poumon est responsable d'un nombre de décès supérieur aux nombre de décès cumulés par cancer du côlon, du sein et de la prostate, ce qui en fait la première cause de décès par cancer dans le monde. Cependant, depuis plusieurs années, moins de 10% des patients âgés d'au moins 75 ans ayant un cancer sont inclus dans des essais cliniques de phase II et III et peu de patients âgés ayant un cancer pulmonaire sont susceptibles de recevoir un traitement innovant (2). Selon les pays, le seuil de définition d'une personne âgée pour la prise en charge d'un cancer du poumon est variable, ainsi les recommandations de la société japonaise d'oncologie fixent ce seuil à une personne ayant au moins 75 ans (3). Il est admis que si le patient âgé a une bonne PS (*performance status*) et des fonctions d'organe conservées, il peut être traité en théorie de la même façon que le patient non âgé. Force est de constater que cela est rarement le cas. Dans ce contexte, le clinicien a besoin de biomarqueurs prédictives d'efficacité et/ou de toxicité plus robustes et reproductibles pour traiter plus de patients dont l'âge physiologique semble trop avancé pour leur faire bénéficier de traitements novateurs ou déjà bien établies en oncologie chez les patients plus jeunes (thérapies ciblées, immunothérapie seule ou combinée à la chimiothérapie, etc.). Compte tenu de la progression démographique conduisant rapidement à devoir prendre en charge de plus en plus de patients âgés atteints d'un cancer pulmonaire, de nombreux travaux cherchent des mécanismes mais aussi des marqueurs de sénescence qui puissent évaluer parallèlement à l'âge physiologique, l'âge biologique. En effet la réponse aux nouvelles thérapies, et en particulier aux immunothérapies, doit certainement intégrer des biomarqueurs de sénescence (ou d'immunosénescence) tissulaires et cellulaires qui, selon certains seuils, pourraient permettre ou pas d'anticiper l'efficacité et/ou la toxicité des traitements. Au sein de ces biomarqueurs, hormis ceux associés à l'immunité innée et adaptative, il faut probablement intégrer des polymorphismes génétiques et de susceptibilité individuelle à une fragilité plus marquée.

Un des challenges de la médecine moderne est donc d'intégrer des paramètres cliniques, génétiques et biologiques multiples et parfois hétérogènes afin d'évaluer de nouveaux marqueurs pronostiques et prédictifs en oncologie, et plus spécifiquement chez le patient âgé atteint d'un cancer pulmonaire. Plusieurs consortiums ou centres de recherche, comme par exemple le FHU OncoAge (www.oncoage.org) et le Centre IRCAN (www.ircan.org) à l'Université Côte d'Azur (Nice) se sont lancés pour défi d'unir des forces et des expertises d'horizons diverses afin de mieux comprendre les liens mécanistiques entre le vieillissement et le cancer, en particulier le cancer pulmonaire (4, 5). L'un des objectifs finaux est l'optimisation de la prise en charge thérapeutique et du bien-être des patients âgés atteint de ce cancer.

Références

1. Presley CJ et al. *Caring for the Older Population With Advanced Lung Cancer*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017
2. Hurria A et al. *Cancer and Aging Research Group. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations*. J Clin Oncol. 2014
3. Akamatsu H et al. *The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV*. Int J Clin Oncol. 2019
4. Hofman P et al. *The OncoAge Consortium: Linking Aging and Oncology from Bench to Bedside and Back Again*. Cancers (Basel). 2019
5. Hofman P et al. *OncoAge*. In *Encyclopedia of Gerontology and Population Aging*, Danan Gu and Matthew E. Dupre Eds; Section Oncology, Paul Hofman and Rabia Boulahassass Eds, Springer, 2020

Catherine MULLER-STAUMONT

IPBS (INSTITUT DE PHARMACOLOGIE ET DE BIOLOGIE STRUCTURALE), TOULOUSE

ROLE DE LA SÉNESCENCE DU TISSU ADIPEUX PERIPROSTATIQUE DANS L'APPARITION D'UN CANCER DE LA PROSTATE ÉVOLUTIF AU COURS DU VIEILLISSEMENT

Le cancer de la prostate (CaP) est le plus fréquent chez l'homme (1 homme sur 8), touchant principalement les individus de 65 ans et plus. Les séries autopsiques montrent que plus de 50 % des hommes présentent des lésions cancéreuses à l'âge de 70 ans. La découverte du PSA a permis de diagnostiquer ces maladies au stade curatif au risque de sur-diagnostiquer des maladies indolentes ou non évolutives. Ainsi, le concept de surveillance active a émergé ces dernières années afin d'éviter la morbi-mortalité du traitement curatif aux maladies à faible potentiel évolutif. Toutefois, les mécanismes qui vont à conduire à l'émergence des clones agressifs sont très mal compris et l'identification des marqueurs capables de prédire l'apparition d'une tumeur évolutive est certainement un des objectifs majeurs de la prise en charge de ce cancer.

Notre hypothèse est que ce changement pourrait être induit par de l'environnement de la tumeur et en particulier par le tissu adipeux périprostatique (TAPP) sous l'effet de la sénescence, variable selon les individus. Deux arguments sont en faveur de cette hypothèse. D'une part, nous avons montré que le TAPP est un acteur majeur de la progression tumorale (Laurent *et al.*, Nature Comm, 2016 ; Laurent *et al.*, Mol Cancer Res, 2019). D'autre part, des résultats récents obtenus par l'équipe de Cédric Dray/Philippe Valet soulignent dans des modèles murins (âgés de 3 à 24 mois) que le tissu adipeux (TA) est le siège d'une sénescence au cours du vieillissement (augmentation de 150 à 300 % de l'expression de p16, p19 et p53 et de la β -galactosidase dans les tissus adipeux viscéraux) y compris dans les adipocytes qui sont des cellules post-mitotiques. Ceci va entraîner des modifications des sécrétions de ce tissu qui va acquérir un profil pro-inflammatoire participant à un état dysfonctionnel. De plus, les flux métaboliques provenant de ce TA seront altérés ce qui pourrait participer à la progression tumorale. Notre consortium (cliniciens urologues et chercheurs) a constitué ces dernières années une collection de plus de 250 échantillons de PPAT (âge de 44 à 76 ans) obtenus chez des patients atteints de CaP, cette collection contenant les caractéristiques cliniques et évolutives des tumeurs. Les objectifs de notre projet de recherche sont i) de valider s'il existe ou non au cours du vieillissement une sénescence du PPAT associant des dommages à l'ADN, une compaction particulière de la chromatine, la surexpression de certaines protéines du cycle cellulaire et une activité β -galactosidase augmentée par des approches combinées d'imagerie tissulaire 3D et de qPCR ii) d'identifier par protéomique sur une série d'échantillons représentatifs (sénescence significative ou non) les protéines exprimés dans les PPATs (adipocytes matures et fraction stroma vasculaire) et sécrétées (milieu conditionné de PPATs entiers) iii) de relier l'ensemble de ces caractéristiques à l'évolution des CaP de la collection annotée (collaboration avec le service de Biostatistiques de l'IUCT) iv) valider in vitro (modèles 2D et organoïdes 3D) des cibles potentielles liées à la progression du cancer de la prostate. À terme, l'objectif de ce projet serait de proposer des biomarqueurs d'évolutivité qui pourraient être testés sur des collections cliniques annotées associées à des prélèvements sanguins et urinaires.

Elena PAILLAUD LAURENT-PUIG

IMRB (INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMEDICALE), CRETEIL

LA COHORTE ELCAPA « ELDERLY CANCER PATIENT » : IDENTIFICATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE LA TOLERANCE DES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES CHEZ LES SUJETS AGES ATTEINTS DE CANCER

Plus de 30% des cas de cancers incidents et plus de 50 % des décès surviennent chez des patients âgés. Cette population est hétérogène en termes de comorbidités associées, de dépendance physique, et d'altération des réserves fonctionnelles. Cette hétérogénéité expose à un risque de toxicité accrue des traitements. Les personnes âgées de ≥ 75 ans représentent moins de 10% des inclus dans les essais, d'où un manque crucial de connaissances « evidence-based » sur l'efficacité et la tolérance des traitements. Les deux modèles de risque de toxicité proposées (outils CARG et CRASH) sont pris en défaut (performance prédictive médiocre) (Ortland, 2020, Moth, 2019). Peu d'études recueillent précisément les toxicités (grades, temporalités, impact en termes d'arrêt). Ces éléments rendent l'évaluation clinique du risque de toxicité incertaine alors qu'il s'agit d'une question essentielle en pratique clinique. Un des enjeux est donc d'identifier de nouveaux prédicteurs de tolérance des anti-cancéreux.

La question posée : quels sont les facteurs cliniques, biologiques et d'imagerie permettant de mieux prédire la tolérance des traitements systémiques chez les personnes âgées atteintes de cancer ?

Les approches envisagées pour répondre à cette question sont les suivantes :

Axe Neuro-psychologique : caractériser les profils neuro-psychologiques clinico-biologiques des patients ayant une mauvaise tolérance du traitement. Parmi les modérateurs biologiques potentiels, les marqueurs inflammatoires pouvant témoigner de symptômes dépressifs et/ou cognitifs induits par le cancer ou ses traitements seront étudiés: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-1RA, sTNFR, sIL-6R, CRP ; ainsi que les métabolites de la voie de la kynurénine : acide quinolinique et acide kynurénique.

Axe Métabolisme et Composition corporelle : i) la sarcopénie est un facteur prédictif de toxicité de la chimiothérapie mais le manque de définition et de seuils univoque et la difficulté de sa mesure (DXA/Scanner) n'ont pas permis de l'implémenter en clinique. Nous proposons de nous appuyer sur les connaissances des maladies neuromusculaires (miRNome) afin d'identifier des biomarqueurs ; ii) la dépense énergétique varie avec l'âge. Le rôle prédictif de la Dépense Énergétique de Repos sur la toxicité au traitement chez les patients âgés (Jouinot A *et al.*) sera exploré. Une approche métabolomique basée sur la spectrométrie de masse et complémentaire aux dosages ciblés (lactate, acides aminés branchés, acylcarnitines, ...) analysera le métabolisme énergétique cellulaire. iii) Le métabolisme hépatique diminue avec l'âge. Le projet est d'identifier des marqueurs biologiques et radiologiques de lésions hépatocytaires, de fibrose hépatique et d'hypertension portale, pour prédire la tolérance au traitement.

Axe Immuno-Inflammation : les lymphocytes sénescents et les lymphocytes régulateurs (T-REG) s'accumulent avec âge. Les anti-PD-1/PD-L1 réactivant l'immunité, leur utilisation s'accompagnent d'effets indésirables auto-immuns. L'hypothèse est que la sénescence des lymphocytes (T-CD4, T-CD8 et T-REG) peut influencer l'immunotoxicité. Une caractérisation des marqueurs de sénescence T (CD27, CD28, CD45RA, CD57, sestrine, Ki67), ainsi que des récepteurs inhibiteurs (PD-1, TIM-3, LAG-3) couplés à des marqueurs de fonctionnalités sera réalisée.

Pierre SOUBEYRAN

INSTITUT BERGONIE, UNIVERSITE DE BORDEAUX, BORDEAUX

ESSAIS DE PHASES III ET COHORTES DE VRAIE VIE. À PROPOS DE LA PHASE III PREPARE ET DE LA COHORTE REALYSA.

Les approches de recherche clinique ont pour objectif de collecter et analyser des informations de vraie vie pour mieux comprendre les maladies et situations cliniques mais aussi de valider ou non différentes interventions (médicamenteuses ou non) destinées à améliorer le devenir et la qualité de vie des patients. De nombreuses méthodes sont disponibles parmi lesquelles les cohortes (telles que l'étude REALYSA) et les essais de phase III (tels que l'essai PREPARE). Ces deux approches sont particulièrement utiles pour améliorer la prise en charge des patients âgés atteints de cancer.

L'étude REALYSA (*REal world DATA in Lymphoma and Survival in Adults*) est une cohorte prospective Française en « vie réelle » de patients atteints de lymphome. L'incidence des lymphomes augmente avec l'âge et est en augmentation constante depuis le début des années 80 alors que leur taux de survie diminue avec l'âge. Pourtant, si de nombreux facteurs associés à l'augmentation de la survenue de lymphomes ont été identifiés, à ce jour, peu d'études ont identifié des facteurs associés à la réponse au traitement, à la survie ou à la qualité de vie des patients en particulier chez les patients âgés. C'est pourquoi l'étude REALYSA a été initiée en novembre 2018. Elle inclut les 7 principaux sous-types de lymphome avec pour objectif l'inclusion de 6000 patients sur une durée de 9 ans. Au 15 Juin 2020, 813 patients ont été recrutés (min : 18 – max : 98 ans) dont 385 patients âgés de 65 ans ou plus. Des questionnaires épidémiologiques en entretien sont proposés aux patients à l'inclusion ainsi que des questionnaires sur divers aspects de l'impact de maladie (qualité de vie, soutien social, professionnel...) et un suivi clinique. Des échantillons de sang sont prélevés au moment de l'inclusion et à mi-course de la première ligne de traitement. Une tumorothèque virtuelle est également constituée.

Un des premiers objectifs du clinicien face à un patient âgé est d'identifier les patients vulnérables ou fragiles. Des outils permettent maintenant de le faire tels que le G8, test largement utilisé en France et au-delà. L'étape suivante est maintenant d'évaluer si les conditions de vie des patients âgés peuvent être améliorées par l'intervention gériatrique ce qui est validé en population générale mais non pour les patients atteints de cancer. En conséquence, il apparaît nécessaire de réaliser un essai de phase III.

L'étude PREPARE est une étude prospective incluant une cohorte de patients présentant un score G8 normal et un essai de phase 3 multicentrique, incluant les patients avec un score anormal, dans lequel les patients sont randomisés en deux bras : prise en charge oncologique standard (bras de référence) versus prise en charge gériatrique (bras test). Dans le bras test, les patients bénéficient de la prise en charge oncologique standard (comme dans le bras A) et d'une prise en charge gériatrique comprenant, après évaluation gériatrique initiale permettant de définir le plan d'intervention, un suivi téléphonique réalisé par une infirmière tous les mois pendant 6 mois puis à 9 et 12 mois, une évaluation gériatrique réalisée à 6 et 12 mois, et un questionnaire de qualité de vie complété tous les 3 mois pendant 1 an. L'objectif principal est de comparer pour ces deux bras la survie globale et la qualité de vie à un an. Les patients inclus doivent avoir plus de 70 ans avec un cancer avancé ou métastatique en 1ère ou 2ème ligne de traitement médical. À ce jour, 380 patients ont été randomisés dans l'essai PREPARE. Une collection d'échantillons sanguins est réalisée de façon optionnelle (étude BANCO).

Grâce à la richesse et la diversité des données collectées et des informations contenues dans ces deux études, grâce aux échantillons collectés prospectivement, PREPARE et REALYSA constituent des plateformes intégrées idéales pour des projets de recherche ambitieux sur les patients âgés.

Jean SOULIER

INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS

VIEILLISSEMENT, HEMATOPOÏÈSE CLONALE ET LEUCEMIE AIGUË

Les mécanismes responsables des perturbations fonctionnelles liées au vieillissement des cellules souches hématopoïétiques (CSH), en particulier la perte du potentiel lymphoïde, demeurent mal connus. Des études récentes suggèrent l'implication des modifications épigénétiques et de l'inflammation chronique dans le vieillissement des CSH. Nous avons notamment montré qu'une modification du compartiment hétérochromatinien liée à un défaut de méthylation de l'histone H3K9 des CSH de sujets âgés contribuait au biais myéloïde (*Djeghloul D, 2016*). Des modifications similaires sont observées dans des modèles murins d'inflammation chronique (*Freitas C et al., en préparation*).

Nous proposons de tester l'hypothèse qu'au cours du vieillissement, l'inflammation chronique combinée aux altérations épigénétiques et du potentiel de différenciation des CSH âgées constituent des facteurs prédisposant à l'apparition d'une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), ainsi qu'aux pathologies myéloïdes associées, syndromes myélodysplasiques (SMD) et leucémies aiguës (LAM). Nous caractériserons les altérations de l'épigénome responsables de la chute du potentiel lymphoïde des CSH chez (1) des sujets sains donneurs de moelle de différentes classes d'âge, (2) des patients âgés avec CHIP, SMD ou LAM secondaires et, (3) des patients atteints de maladie de Fanconi, une situation où les cellules souches vieillissent prématurément à cause d'un défaut génétique de réparation de l'ADN. Ces cohortes sont déjà constituées au sein de notre consortium avec des échantillons annotés cliniquement et moléculairement disponibles au CRB St-Louis (*Quentin 2011, Djeghloul 2016, Sébert 2019*, et données non publiées). Nous comparerons les paramètres phénotypiques, fonctionnels et épigénétiques des CSH et progéniteurs hématopoïétiques à l'aide d'approches variées *in vitro* et *in vivo* développées dans les équipes de notre consortium par rapport à l'âge, l'histoire clinique, l'existence d'un CHIP et le profil mutationnel de type *de novo* ou secondaire des SMD/LAM des sujets âgés (*Lindley RC, 2015*).

Ce projet nous permettra d'examiner la relation entre le vieillissement, le profil des mutations, les altérations épigénétiques et le potentiel de différenciation des CSH et progéniteurs afin de clarifier le rôle moteur (« *driver* ») du vieillissement dans l'hématopoïèse clonale et la progression tumorale. Ce projet devrait également amorcer l'identification de marqueurs épigénétiques prédictifs du risque de développer un SMD et une LAM secondaires chez les patients âgés atteints de cytopénie ou chez les patients Fanconi. Par la suite ces hypothèses pourront être testées dans des modèles expérimentaux de vieillissement, inflammation et prolifération clonale.

Jean-Yves THURET

I2BC (INSTITUT DE BIOLOGIE INTEGRATIVE DE LA CELLULE), GIF-SUR-YVETTE

CRIBLAGES GENETIQUES ET CHIMIQUES POUR TROUVER DE NOUVEAUX SENOLYTIQUES CONTRE LE VIEILLISSEMENT ET LE CANCER

La sénescence cellulaire est une réponse à l'expression d'oncogènes et à des stress (ex : chimiothérapies). Elle joue un rôle important dans le fonctionnement normal de l'organisme (réparation de blessures, suppression de tumeur). Les cellules sénescents ne prolifèrent plus et expriment un phénotype sécrétoire complexe. Avec l'âge, leur nombre dans l'organisme augmente. Il a été montré, par des approches sénolytiques, que leur persistance dans les tissus participe au vieillissement et à la cancérogénèse (1). Ces approches exploitent des vulnérabilités spécifiques pour éliminer les cellules sénescents sans affecter les cellules normales. Elles suivent deux axes : introduction de gènes suicides fondés sur l'expression de marqueurs de sénescence (ex : p16CDKN2A) et utilisation de médicaments (ex : ciblant des protéines anti-apoptotiques). Le catalogue de molécules utilisées pour des preuves de concept chez l'animal, faisant pour certaines l'objet d'essais cliniques chez l'homme, est restreint. L'hétérogénéité des cellules sénescents complique le développement de sénolytiques universels mais constitue aussi une opportunité de cibler spécifiquement un type de sénescence (2). Il est donc nécessaire d'identifier la plus grande diversité possible de cibles et molécules actives pour éliminer des cellules sénescents. Nous menons deux approches.

La première consiste à identifier des gènes spécifiquement essentiels pour les cellules sénescents par cribles de « fitness » utilisant des bibliothèques lentivirales, l'édition de génome par CRISPR-Cas9 et le séquençage massif (3). En caractérisant ces gènes et les voies dans lesquelles ils sont impliqués, nous identifierons des cibles. Nous établissons actuellement une preuve de concept sur une lignée modèle. La seconde consiste à directement identifier des molécules actives par criblage en mesurant leur toxicité. Ce type d'approche a déjà permis par exemple à trois équipes, dont la nôtre, d'identifier les cardioglycosides comme molécules sénolytiques. Dans les trois cas, le criblage de bibliothèques de repositionnement de molécules utilisées en médecine humaine a permis d'identifier des composés actifs (4-7). Nous poursuivons actuellement la caractérisation des mécanismes d'action des cardioglycosides, et avons mis au point un crible robotisé et miniaturisé pour tester d'autres bibliothèques, en particulier la bibliothèque nationale. Nous voulons ensuite tester ces nouvelles cibles et molécules *in vivo*. Nous disposons de lignées de souris où l'expression inductible de BRaf-V600E entraîne la formation de grains de beauté (névi) formés de mélanocytes sénescents. Nous évaluerons la capacité des nouveaux sénolytiques à éliminer les névi, puis si cette approche permet de limiter le risque d'évolution vers le mélanome (20 à 30% des mélanomes sont associés à un neveu chez l'Homme).

Les ressources nécessaires au développement de nouveaux sénolytiques comme moyen d'intervention contre le cancer dans le cadre du vieillissement sont d'une part l'accès à des bibliothèques nouvelles (achat ou collaboration), et d'autre part le développement de collaborations pour les identifier et les tester dans des contextes physiopathologiques variés

Références

1. He & Sharpless, *Cell* (2017)
2. Kirkland et al., *J. Am. Geriatr.* (2017)
3. Wang et al., *Science* (2015)
4. Guerrero et al., *Nat. Metab.* (2019)
5. Triana-Martínez et al., *Nat. Comm.* (2019)
6. Carvalho et al., *J. Cell Sci.* (2019)
7. L'Hôte et al., *En préparation* (2020)

Posters

Bérengère BEAUPLÉ¹, Giulia BINARELLI², Marie LANGE², Laure TRON²

¹CHU CAEN (CENTRE HOSPITALIER COTE DE NACRE), CAEN, ²CENTRE FRANÇOIS BACLESSE, CAEN

PROGRAMME DE RECHERCHE NORMAND SUR LA QUALITE DE VIE ET LES TROUBLES COGNITIFS EN ONCOGERIATRIE

Présenté par Mélanie DOS SANTOS

L'augmentation générale de l'espérance de vie et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des personnes âgées atteintes d'un cancer permettent aux patients de vivre de plus en plus longtemps dans de meilleures conditions. Néanmoins, les effets secondaires des traitements anti-cancéreux sont nombreux et les patients âgés sont plus à même d'être concernés par ces effets de par leur fragilité potentielle physique et psychocognitive. Ainsi, la perte d'autonomie et le retentissement sur la qualité de vie du cancer et des traitements représentent une problématique majeure en oncogériatrie. En particulier, il existe très peu d'études portant spécifiquement sur le fonctionnement cognitif des patients âgés atteints d'un cancer alors qu'ils sont plus à risque de développer des troubles cognitifs. L'objectif de notre programme de recherche est de mieux comprendre les effets des traitements contre le cancer selon différentes modalités de traitements et différentes localisations cancéreuses (e.g. chimiothérapie adjuvante du cancer du sein, nouvelles hormonothérapies dans le cancer de la prostate, chirurgie du cancer infiltrant de vessie) sur la qualité de vie et plus spécifiquement sur la cognition des patients âgés. De plus, notre programme vise à identifier les outils les plus adaptés au dépistage des troubles cognitifs en consultation d'oncogériatrie. Enfin, une fois les difficultés spécifiques à cette population identifiées, notre objectif est de proposer les pistes de prise en charge les plus adaptées à cette population (comme une stimulation cognitive, ou la pratique d'une activité physique adaptée). Plusieurs études sont incluses dans ce programme de recherche normand en oncogériatrie et qualité de vie : 1) une étude longitudinale réalisée auprès de patientes de plus de 65 ans traitées pour un cancer du sein localisé, comportant une évaluation cognitive avant et à l'issue du traitement adjuvant permettant d'évaluer l'incidence des troubles cognitifs et d'étudier les variables associées (étude Cog-Age, PHRC-K : Lange *et al.*, 2014 European Journal of Cancer, Lange *et al.*, 2016/2018 The Oncologist).

Suite à ce travail, une collaboration internationale avec une équipe de Georgetown University, USA a été initiée pour réaliser une analyse poolée de plusieurs études internationales sur le sujet. 2) une seconde étude longitudinale en cours de recrutement avec pour objectif d'évaluer l'incidence de la plainte et des troubles cognitifs de patients âgés de plus de 70 ans traités par hormonothérapies de nouvelle génération (acétate d'abiraterone ou enzalutamide) pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPCa) (étude Cog-Pro, Inca-SHS, cf. protocole Lange *et al.*, 2017 BMC Cancer).

Concernant les outils de dépistage, une étude pilote, menée dans le cadre de l'UCOG (Unité de Coordination d'OncoGériatrie) Normande, avait pour objectif de comparer deux tests de screening MMS et MoCA auprès de patients âgés candidats à un traitement oncologique et qui avaient un bilan oncogériatrique (Etude MoCA 1, Rambeau *et al.*, 2018 Journal of Geriatric Oncology).

Suite à cette étude pilote, nous avons proposé d'associer à la passation de la MoCA et du MMS, le recueil des résultats au Mini-Cog et au CODEX ainsi que la réalisation d'un bilan neuropsychologique, pour valider le meilleur test de screening cognitif auprès de cette population spécifique de patients âgés candidats à un traitement oncologique.

L'objectif est de proposer le test le plus adapté et le plus sensible pour dépister les troubles cognitifs pouvant avoir un impact en oncogériatrie (étude MoCA 2 en cours). Les perspectives de ces études consistent notamment à mettre en place, à terme, une étude interventionnelle pour la prise en charge des troubles cognitifs spécifique aux patients âgés traités pour un cancer, à l'aide d'outils modernes ludiques et informatisés de stimulation cognitive (étude pilote Cog-TabAge en cours).

De plus, en complément de la cognition, nos axes de recherche en cours de développement concernant les personnes âgées atteintes de cancer, portent sur le dépistage et la prise en charge de la fragilité psychologique (Étude THYMOG, projet THYMOG2), ainsi que, sur le plan physique, le dépistage et la prise en charge de la sarcopénie (Étude SAMPHYR-vessie, Étude APPAHOCA) et la prévention des chutes (projet). Enfin, une étude spécifique (cohorte prospective) en chirurgie a été initiée évaluant le risque opératoire (complications chirurgicales à 30 jours et/ou complications gériatriques à 6 mois) chez des patients âgés avec un cancer infiltrant de vessie en fonction du statut de sarcopénie (Étude SAMPHYR-vessie, UCOG).

David BERNARD

CRCL (CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE LYON), LYON

SENESCENCE CELLULAIRE, CANCER ET VIEILLISSEMENT

Les facteurs favorisant le vieillissement et le cancer sont le plus souvent les mêmes (tabac, alcool, obésité, radiations, mutations dans les gènes de réparation de l'ADN...) suggérant des mécanismes communs régulant à la fois le vieillissement et les pathologies dégénératives qui y sont associés, et les cancers. De plus les pathologies associées au vieillissement comme la BPCO ou la cirrhose sont respectivement des facteurs de risque pour la formation de tumeurs pulmonaires ou hépatiques montrant encore une fois les liens étroits entre vieillissement et la formation de cancers.

La sénescence cellulaire, un état caractérisé à la fois par un arrêt stable de la prolifération et par un sécrétome complexe notamment pro-inflammatoire et/ou pro-fibrotique, est induite par les facteurs favorisant à la fois le vieillissement et le cancer, et les cellules sénescents s'accumulent pendant le vieillissement ou les pathologies qui y sont associées comme la BPCO ou la cirrhose. La sénescence cellulaire peut à la fois exercer des effets bénéfiques à court terme (activité anti tumorale par exemple) mais des effets délétères à long terme (activités pro-tumorale et pro-maladies dégénératives associées au vieillissement) comme pendant le vieillissement et lors d'exposition à des stress chroniques, éventuellement pro-tumoraux. Ainsi la sénescence cellulaire pourrait être une réponse centrale participant à la régulation du vieillissement et de la formation de cancers.

Notre objectif principal est de décrire et de comprendre le rôle des cellules sénescents dans la survenue du cancer et du vieillissement. Pour cela nous essayons : (i) de mieux comprendre la biologie des cellules sénescents en décrivant les mécanismes la régulant dans différents contextes physiopathologiques, (ii) sur cette base d'une meilleure compréhension de la biologie nous identifierons des potentiels cibles et des molécules permettant, en régulant la sénescence, d'impacter la survenue de cancers et/ou de pathologies associées au vieillissement ; (iii) d'identifier de nouveaux outils permettant d'éliminer les cellules sénescents et d'examiner leur effets dans des modèles murins de formations de tumeurs au cours du vieillissement ou lors d'expositions chroniques accélérant le vieillissement.

Ainsi notre travail au-delà d'une meilleure compréhension de la sénescence cellulaire, devrait permettre de mieux comprendre les relations complexes entre la sénescence cellulaire, le vieillissement et la formation de cancer. Cela pourrait permettre de proposer de nouvelles stratégies aidant à prévenir la formation de cancers, en particulier dans des populations à risque.

Oliver BISCHOF

INSTITUT PASTEUR, PARIS

LA FORCE DU PROFILAGE MULTIDIMENSIONNEL : IDENTIFICATION DES TALONS D'ACHILLE DES CELLULES SÉNESCENTES PRECANCEREUSES POUR PROMOUVOIR LA SANTÉ

La sénescence cellulaire joue un rôle bénéfique lors du développement embryonnaire, de la cicatrisation des plaies et de la suppression des tumeurs. Paradoxalement, elle est également considérée comme un facteur majeur du vieillissement et des maladies liées à l'âge, et ici en particulier la tumorigenèse. À ce titre, la recherche sur les stratégies thérapeutiques exploitant le ciblage de la sénescence pour améliorer la santé a pris un énorme essor ces dernières années. Alors que certains éléments génétiques et épigénétiques cruciaux pour l'induction de la sénescence ont été identifiés, la dynamique, les mécanismes épigénétiques sous-jacents et les réseaux de régulation définissant la compétence, l'induction et la maintenance restent mal comprises, ce qui empêche une manipulation thérapeutique délibérée de ces processus dynamiques. Nous avons réalisé une étude approfondie du transcriptome à résolution temporelle (micro-puces), de l'épigénome (modification d'histone ChIPseq, ATACseq), et l'analyse du métabolome des fibroblastes primaires humains, des myoblastes et des cellules souches mésenchymateuses subissant oncogène (OIS ; RASV12, BRAF600E), réplicatif (RS ; raccourcissement des télomères), lésions de l'ADN (étoposide) et la sénescence induite par le stress oxydatif (SIPS). Nous avons conçu le premier pipeline bioinformatique autonome qui intègre des ensembles de données de transcriptome, d'épigénome et de métabolome résolus dans le temps de manière exhaustive. Nous avons montré, à l'aide de OIS et RS comme systèmes modèles de validation de principe, que l'état épigénétique des renforceurs prédétermine leur séquence activation pendant la sénescence. Nous avons démontré que la protéine activatrice 1 (AP-1) "imprime" le stimulateur de sénescence de réguler efficacement les activités de transcription pertinentes pour l'exécution du programme de sénescence en temps voulu. Nous avons également défini et validé un modèle de réseau de facteurs de transcription hiérarchique (TF) et démontré son efficacité pour la conception d'expériences de reprogrammation de la sénescence. Il est important de noter que nous avons validé que l'inhibition de la fonction AP1 atténue les effets néfastes du phénotype de sénescence dans un modèle de lymphome de souris et a démontré qu'une signature d'expression du gène AP1-sénescence peut stratifier la réponse et la résistance au traitement des lymphomes chez l'homme. En comparant différents inducteurs de sénescence, nous avons mis en évidence des différences marquées et des points communs entre l'OIS et les lymphomes. La sénescence liée aux dommages de l'ADN (c'est-à-dire RS, induite par l'étoposide et SIPS) par rapport aux trajectoires transcriptomiques, ce qui nous a permis de définir une signature transcriptomique qui peut être utilisée comme biomarqueur de sénescence pour suivre les cellules dans *in vivo*. Les efforts actuels visent à révéler les principes fondamentaux de la réglementation en utilisant nos ensembles de données sur les épigénomes. Dans l'ensemble, nos enquêtes fournissent une ressource complète pour la génération de nouvelles hypothèses concernant la réglementation de la sénescence, offrent des perspectives mécanistes et réglementaires importantes qui pourraient se traduire par l'étude d'autres cellules et fournissent de nouvelles pistes pour le diagnostic et la manipulation de l'état de sénescence dans les maladies et le cancer. Nos découvertes dans différents modèles de biologie cellulaire de la sénescence et un modèle de cancer de la sénescence peuvent être extrapolés à différents types de tumeurs et exploités en collaboration avec des experts du cancer faisant partie de cet initiative de l'ARC.

Dominique BLUTEAU, Valeria NAIM

GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF

L'ANEMIE DE FANCONI COMME MODELE GENETIQUE UNIQUE POUR COMPRENDRE LE LIEN ENTRE LE VIEILLISSEMENT ET LE CANCER

Présenté par Dominique BLUTEAU

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie génétique autosomique rare caractérisée par des malformations congénitales, une insuffisance progressive de la moelle osseuse (BMF), un dysfonctionnement endocrinien, une forte prédisposition aux cancers et d'autres caractéristiques cliniques communément associées au vieillissement normal. À ce jour, 22 gènes Fanconi ont été identifiés. Leurs produits coopèrent dans la voie biologique "FANC" dont la fonction canonique est de réguler la réparation des pontages inter brins de l'ADN. L'AF est largement considérée comme un trouble de la réparation de l'ADN. En plus de la réponse défectueuse aux lésions de l'ADN, de l'altération de la régulation épigénétique et des défauts télomériques, l'AF se caractérise également par des niveaux élevés de médiateurs inflammatoires dans la circulation. Ces altérations sont également des signes caractéristiques des troubles héréditaires du vieillissement, mais aussi du vieillissement normal.

L'objectif global de notre projet est de comprendre l'évolution des capacités d'autorenouvellement et de différenciation des cellules souches au cours du vieillissement afin de savoir si le vieillissement pourrait être lié à une diminution de la qualité des cellules souches au cours de leur division, entraînant un changement phénotypique dans les cellules nouvellement générées.

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé des modèles de souris knock-out de l'AF et de lignées cellulaires humaines qui présentent exactement le même défaut de réparation de l'ADN que celui observé chez les patients humains. Dans une approche globale utilisant l'analyse du transcriptome des cellules souches KO (LSK), nous avons démontré un enrichissement des gènes surexprimés appartenant à la voie p53, confirmant l'hypothèse d'une activation constitutive de cette voie dans les cellules d'AF. En outre, nous avons identifié plusieurs nouvelles cibles transcriptionnelles spécifiquement dérégulées dans les cellules souches de l'AF. Tous ces résultats mettent en évidence de nouveaux partenaires dans les voies altérées de l'AF et ouvrent de nouvelles perspectives sur leur rôle dans la prédisposition et la progression de la maladie.

La prochaine étape consiste à caractériser la fonction des nouveaux partenaires en modélisant leur dérégulation dans le contexte des cellules souches à l'aide de nouveaux modèles in vitro et in vivo afin de déchiffrer la réponse cellulaire et moléculaire aux dommages causés à l'ADN et de mieux comprendre : (1) les mécanismes d'induction, de tolérance et de réparation des lésions de l'ADN et leur régulation, (2) les conséquences des anomalies de la réponse aux lésions en termes de stabilité du génome et de contrôle du cycle cellulaire, (3) les mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse de l'AF, de l'aplasie à la leucémie.

Ces nouveaux modèles nous permettront non seulement de mieux comprendre l'étiologie de cette maladie dévastatrice, mais aussi d'avoir une vision plus large du processus de vieillissement et de transformation maligne dans la population générale.

Frédéric BOST

C3M (CENTRE MEDITERRANEEN DE MEDECINE MOLECULAIRE), NICE

CIBLER LE METABOLISME CELLULAIRE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

L'incidence du cancer de la prostate (CaP) augmente avec l'âge et les hommes âgés sont plus susceptibles d'avoir des cancers de haut grade, de plus, ils ont une survie globale et spécifique au cancer plus faible. Malgré les progrès récents dans la détection du CaP, il existe peu de thérapies pour les patients atteints d'une maladie localement avancée et/ou métastatique. La majorité de ces patients répondent initialement à un traitement anti-androgène. Mais, les cellules tumorales développent rapidement une résistance qui augmente l'agressivité tumorale et renforce les caractéristiques métastatiques des cellules cancéreuses. Comme aucune thérapie efficace n'est actuellement disponible pour ces tumeurs résistantes, il y a un besoin urgent de trouver de nouvelles approches thérapeutiques. Notre laboratoire se concentre sur les stratégies ciblant le métabolisme des cellules cancéreuses et plus spécifiquement les mitochondries. Nous avons montré que des médicaments ciblant le métabolisme mitochondrial tels que la metformine inhibent la croissance tumorale et la formation de métastases dans le CaP {Ben Sahra, 2010 #1533; Ben Sahra, 2008 #600; Ben Sahra, 2011 #2367; Ben-Sahra, 2013 #1521; Bost, 2016 #1513; Dirat, 2015 #1158; Loubiere, 2017 #1509}. Nous avons identifié de nouvelles fonctions biologiques pour les protéines PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) {Kaminski, 2019 #2629} et VDAC-1 (*Voltage-dependent anion channel 1*) {Brahimi-Horn, 2012 #1058; Brahimi-Horn, 2012 #1279; Brahimi-Horn, 2015 #1264}. Ces protéines régulent la biologie mitochondriale et des voies métaboliques, en relation avec l'agressivité du cancer et la résistance aux traitements.

Dans ce contexte, nos objectifs sont 1) d'identifier les voies métaboliques impliquées dans l'agressivité du cancer et la résistance aux traitements 2) de valider le rôle de ces voies métaboliques dans les cellules CaP, des modèles cellulaires 3D, des modèles animaux précliniques et des patients. Nous avons accès à plusieurs ressources biologiques : lignées de cellules de la prostate humaine (normales et cancéreuses), organoïdes prostatiques et tumoroïdes pour la culture 3D, xénogreffe sur membrane chorioallantoïde de poussin (CAM), modèles transgéniques de souris, collections de tissus de patients à différents grades. Notre projet intègre des approches biochimiques, de métabolomiques et de fluxomiques dans les cellules tumorales. L'application de ces techniques permettra la validation des réseaux métaboliques régulant la biologie du CaP et la caractérisation de nouvelles cibles thérapeutiques utiles pour le développement de nouvelles stratégies. Interférer efficacement avec le métabolisme tumoral aidera alors à lutter contre la propagation des métastases et les résistances aux traitements.

Florence CAMMAS

IRCM (INSTITUT DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE MONTPELLIER), MONTPELLIER

HP1 A LA CROISEE DU VIEILLISSEMENT ET DE LA TUMORIGENESE

La structure dynamique de la chromatine joue un rôle fondamental dans l'homéostasie des organismes via la modulation de l'expression et de la stabilité du génome. De nombreuses altérations de la chromatine, telles que des perturbations de la méthylation de l'ADN, des modifications des histones ou de son organisation tridimensionnelle sont des marques à la fois du vieillissement et de la tumorigenèse tandis que d'autres diffèrent entre ces deux processus (Su *et al.*, *Genes*, 2018, 9, 211 ; Pérez *et al.*, *Aging Cell*, 2018, 17 : e12744), d'où la question essentielle de comprendre le lien entre chromatine, vieillissement et cancer. Au laboratoire, nous nous intéressons aux protéines HP1 (Heterochromatin Protein 1). Ces protéines conservées au cours de l'évolution ont des fonctions essentielles dans tous les processus faisant intervenir la structure de la chromatine, incluant l'expression des gènes, la réplication et la réparation du génome, la ségrégation des chromosomes (Zeng *et al.*, *Epigenetics*, 2010, 5: 287). Il existe trois isoformes, HP1 α , HP1 β et HP1 γ ayant des fonctions à la fois spécifiques et redondantes (Canzio *et al.*, *Trends Cell Biol*, 2014, 24 : 377). Nous avons démontré chez la souris que l'inactivation simultanée de ces trois protéines dans les hépatocytes (HP1-TKO) conduisait au développement de Carcinome Hépatocellulaire. Les hépatocytes HP1-TKO sont caractérisés par une perturbation globale de l'hétérochromatine, un facteur majeur de déstabilisation du génome (Janssen *et al.*, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34 : 265). Nous avons également mis en évidence des altérations du transcriptome qui présentent de fortes similarités avec celles observées au cours du vieillissement du foie (White *et al.*, 2015, *BMC Genomics*, 16 : 899). Enfin, les cellules HP1-TKO présentent une résistance à la sénescence induite par l'expression d'oncogènes (Saksouk *et al.*, *Oncogene*, 2020). Les cellules sénescents sont caractérisées par un arrêt permanent du cycle mais une forte activité métabolique. Leur sécrétome complexe serait impliqué à la fois dans le vieillissement et la tumorigenèse (Wei & Ji, *J Cell Physiol*, 2018, 233 : 9121). Ainsi, nos données suggèrent que la perte des HP1 conduirait à un vieillissement prématuré des foies HP1-TKO qui favoriserait la tumorigenèse. Nous proposons donc de (i) mieux caractériser le vieillissement prématuré chez les animaux/cellules HP1-TKO, (ii) d'explorer les mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents et enfin (iii) de déterminer le lien causal, s'il existe, entre les modifications chromatiniennes, l'âge et la tumorigenèse.

Chunlong CHEN

INSTITUT CURIE, PARIS

ROLE DU CONFLIT TRANSCRIPTION-REPLICATION PRODUISANT L'INSTABILITE DU GENOME AU DEVELOPPEMENT DU CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les femmes et les cancers exprimant le récepteur des œstrogènes (RE) représentent environ 75% des cas. Le plus souvent, le cancer du sein survient après 50 ans, avec 50% des cancers du sein diagnostiqués après 65 ans et 30% après 70 ans. Il existe donc un lien étroit entre le cancer du sein et le vieillissement. Les études récentes montrent que c'est très probablement lié à l'instabilité génomique induit par la transcription médiée par les œstrogènes (E), car une exposition plus longue aux E est corrélée positivement avec une incidence accrue de cancer du sein. Récemment, il a été suggéré que les E induisent des dommages à l'ADN via la formation d'hybrides ARN:ADN ou « R-loops », qui jouent ainsi un rôle important au cours de la cancérogenèse. Cependant, les mécanismes impliqués restent mal connus. Une hypothèse simple est que la prolifération incontrôlée due à une exposition trop élevée ou trop longue aux E provoque des conflits entre la transcription et la réplication, conduisant à la formation de R-loops et à des dommages à l'ADN. Les R-loops les plus délétères pourraient se former lors de la collision frontale entre les polymérase, qui pourrait entraîner un blocage de la réplication, un effondrement des fourches et une instabilité du génome. L'objectif du projet est de générer de nouvelles données sur la réplication dans le modèle de cellules de cancer du sein RE-positif MCF7, avec ou sans traitement par E, afin de les comparer aux données de transcription, la formation des R-loops et l'instabilité du génome afin d'étudier comment les E induisent des conflits transcription-réplication, les R-loops et l'instabilité du génome. De plus, les R-loops seront détectées à partir d'échantillons de patients et d'individus sains et de modèles de xénogreffes dérivées de patients (PDX) afin de mieux comprendre leur rôle dans le développement du cancer. La caractérisation des R-loops dans les PDX sera également évaluée comme outil thérapeutique, potentiellement prédictif de la sensibilité aux agents inhibiteurs des topoisomérases. Ce projet générera de nouvelles données critiques pour la compréhension des mécanismes de tumorigenèse dans le cancer du sein RE-positif, ce qui pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour la prise en charge de cette maladie liée au vieillissement, en ciblant les conflits transcription-réplication et/ou les étapes de formation et de dissolution des R-loops.

Maylis DAGOUASSAT

IMRB (INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMEDICALE), CRETEIL

ROLE DES FIBROBLASTES SENESCENTS ISSUS DE PATIENTS ATTEINTS DE BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE DANS LA PROLIFERATION ET LA PROGRESSION DU CANCER PULMONAIRE

Le cancer pulmonaire et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont des enjeux majeurs de santé publique, et la fumée de cigarette en est le principal facteur de risque.

La présence d'une BPCO chez un fumeur augmente le risque de développer un cancer pulmonaire, mais les mécanismes sous-jacents sont peu connus. Dans le poumon, le tissu à distance de la tumeur issue de patients atteints de BPCO modérée a un effet pro-tumoral via un sécrétome dépendant de mTOR, suggérant un rôle du microenvironnement extra-tumoral. Nos résultats préliminaires montrent que les milieux conditionnés de fibroblastes extra-tumoraux sénescents issus de patients BPCO accélèrent le processus tumoral de lignées cancéreuses. De plus, l'isolement des fibroblastes à partir de biopsies pose la question de l'homogénéité de nos cultures cellulaires. Notre hypothèse serait que les fibroblastes extra-tumoraux isolés de patients fumeurs atteints ou non de BPCO pourraient être constitués de différentes sous populations qui évolueraient différemment au cours du vieillissement et auraient un impact différent sur les cellules cancéreuses via leur sécrétome.

Pour mener ce travail, nous utiliserons des fibroblastes isolés de biopsies de patients opérés pour un cancer et prélevées à distance de la tumeur. Ces biopsies proviennent de l'Institut Mutualiste Montsouris et de l'Hôpital Ténon. Une banque de fibroblastes issue de patients avec le même âge et la même consommation tabagique a été établie. L'identification des populations de fibroblastes se fera par la méthode de *single cell RNA seq*, et une collaboration a été initiée avec le Docteur Topilko. À partir de ces données, il sera possible de déterminer si différentes populations cellulaires sont présentes au stade sénescents et non sénescents et si des marqueurs spécifiques existent permettant d'isoler ces populations. Ces marqueurs seront validés par RTQPCR et western blot. Les cellules seront isolées par cytométrie en flux, et mise en culture jusqu'au passage sénescents. Le profil sénescents sera déterminé par la somme des PDL, l'expression de la β -galactosidase, des marqueurs de sénescence par western blot et celle des médiateurs inflammatoires par luminex. Les effets des milieux conditionnés de ces cellules sur des lignées cancéreuses seront évalués. La prolifération sera étudiée par un test MTT, et l'expression du ki67. La migration et l'invasion seront analysées par des chambres de Boyden, et des tests de blessure. Les voies de signalisation activées seront recherchées par western blot. Des inhibiteurs pharmacologiques et des siRNA viendront conforter l'implication de ces protéines. Une même étude sera réalisée avec le(s) facteur(s) identifié(s) par luminex. La validation de ce travail se fera par l'évaluation de l'expression du facteur identifié dans le sérum de patients atteints ou non de BPCO et présentant un cancer et par des modèles de souris. Une telle étude n'a jusqu'alors pas été entreprise dans la BPCO. Elle permettra de déterminer le rôle de ces sous populations dans le lien entre BPCO et cancer.

Alessandro DONADA¹, Gregor GRESLEHNER², Michäel HOCHBERG³, Lucie LAPLANE⁴, Mäel LEMOINE⁵, Sarah YVONNET⁶

¹INSTITUT CURIE, PARIS, ²IMMUNOCONCEPT, BORDEAUX, ³UNIVERSITE DE MONTPELLIER, MONTPELLIER, ⁴GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF, ⁵UNIVERSITE DE BORDEAUX, BORDEAUX, ⁶SORBONNE UNIVERSITE, PARIS

VIEILLISSEMENT ET CANCERS : UNE RELATION AMBIGUË

Présenté par Sarah YVONNET

La majorité des cancers surviennent au cours du vieillissement, indice d'une relation particulière entre ces deux processus. Comprendre cette relation pourrait permettre de mieux appréhender le cancer sur les plans à la fois scientifiques et cliniques. Les progrès scientifiques récents montrent de nombreux points de similarité entre vieillissement et cancer, tels que l'accumulation de mutations, l'altération du microenvironnement, des changements métaboliques et épigénétiques, et les *hallmarks* du cancer et du vieillissement se chevauchent. Pourtant l'exploration de la littérature révèle des ambiguïtés dans la relation qu'entretiennent ces deux phénomènes. Notre objectif est d'explorer ces ambiguïtés afin de clarifier les différents types de relation possibles entre vieillissement et cancers et de spécifier les conséquences scientifiques et cliniques des différentes alternatives.

Pour cela nous proposons d'explorer trois sources d'ambiguïtés conceptuelles : (1) Quelles relations entretiennent les phénomènes relatifs au vieillissement et aux cancers ? Tantôt les cancers sont présentés comme des formes de vieillissement (inclusion), tantôt les cancers et le vieillissement sont présentés comme des ensembles de phénomènes partiellement similaires (chevauchement), tantôt encore comme les deux extrêmes d'un continuum. Cette diversité s'accompagne de relations causales de différentes natures : parfois présentés comme deux processus alternatifs (les processus physiologiques peuvent mener soit au vieillissement soit au cancer, deux routes vers deux destins bien différents), parfois comme une compétition (le vieillissement ralentit la division cellulaire, limitant le risque de cancer ou ralentissant sa croissance ; les cancers favorisent la prolifération cellulaire, la résistance à la mort cellulaire qui accompagnent le vieillissement), parfois comme une coopération (le vieillissement favorise le développement des cancers en altérant le microenvironnement et en réduisant la fitness des cellules non malignes). (2) Dans la relation entre cancers et vieillissement, à quoi fait référence la notion de vieillissement ? La notion de vieillissement est ambiguë, notamment dans sa relation au temps. S'il est maintenant acquis que le vieillissement biologique peut différer du vieillissement chronologique (dû au seul effet de l'accumulation des années), il est en pratique difficile de distinguer les deux. C'est une source de confusion dans le rapprochement entre cancers et vieillissement. Certains rapprochements sont en fait relatifs au temps qui passe (e.g. l'accumulation de mutations) alors que d'autres sont spécifiques des processus de vieillissement (e.g. l'inflammation). D'autre part, pour pouvoir transposer la recherche fondamentale aux applications cliniques, la nature des échelles de temps est centrale : le vieillissement est-il un processus linéaire, logarithmique ou en escalier ? Enfin, le vieillissement est parfois considéré comme un trait, parfois comme plusieurs. Dans le second cas, quelle est la pertinence de chaque trait pour les cancers ? (3) Quelles sont les rôles causaux et fonctionnels joués par le vieillissement dans les cancers ? Le vieillissement a-t-il un effet direct sur la transformation des cellules ou indirect via l'altération du microenvironnement ? Quelles sont les contributions causales du vieillissement aux cancers qui relèvent de causes proximales (le rôle du vieillissement dans le cancer au sein de chaque individu) versus de causes ultimes (comment l'évolution a respectivement sélectionné les phénomènes liés au vieillissement et aux cancers) ? La clarification conceptuelle de la relation entre vieillissement et cancers pourrait contribuer à répondre à des questions telles que : la vitesse et les formes de vieillissement sont-elles prédictives du risque de transformation/progression ? Les différences de rythme de vieillissement selon les tissus peuvent-elles être prédictives du risque de progression, de métastase, ou de la réponse aux traitements ? Quelles sont les propriétés actionnables ou non du vieillissement dans le contexte du cancer ?

Nicolas DULPHY

HOPITAL SAINT-LOUIS, PARIS

ETUDE DES POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES ANTI-LEUCEMIQUES DANS LES SYNDROMES MYELOYDYPASISQUES AVEC MUTATIONS TET2

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de maladies clonales hétérogènes prenant place dans la moelle osseuse (MO), survenant essentiellement chez le sujet âgé, caractérisés par des cytopénies sanguines, un excès de blastes médullaires, des anomalies cytogénétiques et / ou des mutations récurrentes. La progression du SMD vers la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) se produit dans 30% des cas.

Des mutations récurrentes dans les gènes myéloïdes, y compris la méthylcytosine dioxygénase TET2, sont également observées dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) de personnes âgées en bonne santé (Jaiswal *et al.* 2014), suggérant l'existence d'une hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé (CHIP) chez les personnes âgées. Cela peut expliquer la forte association des SMD et LAM avec l'âge. Bien que les CHIP soient associées à un risque accru de troubles hématologiques, on sait peu de choses sur son impact sur l'immunosurveillance anti-leucémique.

Les lymphocytes T et Natural Killer (NK) sont des acteurs clés dans le développement d'une réponse anti-leucémique. Des défauts phénotypiques et fonctionnels des cellules NK chez les patients atteints de LAM et de SMD ont déjà été décrits (Khaznadar *et al.*, 2014, 2015; Hejazi *et al.*, 2015). Les cellules T se sont révélées être affectées par le SMD avec une modulation des voies de contrôle immunitaire (checkpoints), y compris les voies TIM3 / Gal-9 et PD-1 / PD-L1 (Tao *et al.* 2019, Cheng *et al.* 2019). Dans ce projet, nous avons émis l'hypothèse que le SMD induit des altérations des cellules T et NK conduisant à une réduction des capacités anti-leucémiques, à la persistance du SMD et à une évolution vers la LAM. Cela peut impliquer une modulation directe ou indirecte du microenvironnement médullaire par les blastes, notamment par des interactions de cellule à cellule, la production de molécules solubles immunosuppressives et des perturbations dans le réseau de cytokines / chimiokines. Notre projet s'est concentré sur les SMD mutés TET2 car ils ont été décrits comme particulièrement sensibles aux thérapies à base d'agents hypométhylants (Itzykson *et al.*, 2011), ce qui peut impliquer des modifications micro-environnementales et immunitaires au-delà de leur action spécifique sur le clone SMD.

Le but de notre projet sera de déchiffrer comment le SMD muté TET2 pourrait altérer les populations T et NK. Une analyse des sous-populations lymphocytaires par cytométrie en flux à haut débit sur des échantillons de sang et de moelle osseuse (BM) de patients sera associée à des approches multiplex qPCR (Biomark). Les récepteurs activateurs et inhibiteurs (KIR, NKG2A), les checkpoints immunitaires (PD-1, TIM3) et les protéines fonctionnelles (perforine, cytokines) seront inclus dans cette étude. Les molécules solubles d'intérêt (IL-15, IFN γ , chimiokines) seront quantifiées dans le sang ou dans les surnageants des cellules médullaires à l'aide d'immunoessais multiplex sur billes. L'état de méthylation de l'ADN des sous-populations T et NK sera analysé à l'aide d'un séquençage RRBS. Ceci sera associé à l'exploration par NGS, dans les cellules T et NK, des mutations récurrentes dans les hémopathies myéloïdes. Des échantillons séquentiels de patients traités à l'azacitidine seront analysés pour déterminer l'impact du traitement sur le phénotype et les fonctions des cellules T et NK. Ensemble, ces données révéleront l'impact des mutations TET2 associées au SMD sur la lymphopoïèse et les fonctions anti-leucémiques lymphocytaires. Cela permettra potentiellement le développement de nouveaux biomarqueurs pour surveiller les individus CHIP et SMD avec mutations de TET2.

Estelle DUPREZ

CRCM (CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE MARSEILLE), MARSEILLE

COMPRENDRE LE VIEILLISSEMENT DE LA CELLULE SOUCHE HEMATOPOÏËTIQUE A L'ECHELLE DE LA CELLULE UNIQUE POUR ENRAYER LE DEVELOPPEMENT LEUCEMIQUE

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont le garant du bon fonctionnement de l'hématopoïèse en raison de leur incroyable diversité de potentiel. Au cours du vieillissement, l'hétérogénéité des CSH de souris évolue, ce qui contribue à la détérioration du système immunitaire. Nous avons abordé la plasticité transcriptionnelle des CSH au cours du vieillissement à la résolution unicellulaire. Grâce à l'analyse de 15 000 transcriptomes jeunes et âgés, nous avons révélé 15 groupes de CSH dévoilant des capacités rares et spécifiques de CSH qui changent avec l'âge et qui pourraient expliquer le biais dans la différenciation des CSH âgées. En prenant en compte le pseudo temps de différenciation et en analysant les facteurs de transcription et leurs cibles, nous avons montré que les états de différenciation consécutifs des CSH sont retardés par le vieillissement. De plus, l'analyse du cycle cellulaire à l'échelle d'une seule cellule, nous a permis de mettre en évidence un déséquilibre des régulateurs du cycle cellulaire des CSH très immatures et vieillissantes qui pourrait contribuer à leur accumulation dans un état indifférencié et à leur défaut de différenciation.

Nos résultats établissent donc une carte de référence de la différenciation des CSH de souris jeunes et âgées et révèlent un mécanisme potentiel qui retarde la différenciation des CSH âgées et qui pourrait favoriser l'émergence d'hémopathies liées à l'âge.

Claire FALANDRY

HCL (CENTRE HOSPITALIER LYON-SUD HOSPICES CIVILS DE LYON), LYON

PROADAPT-FGF19 : IMPACT DU PROGRAMME PROADAPT* SUR LA VOIE FGF19 ET L'AXE INTESTIN-TISSU ADIPEUX-MUSCLE

**PROADAPT : Préhabilitation & Réhabilitation en Oncogériatrie : Adaptation au risque de Dépendance - Accompagnement Pluriprofessionnel et de Transition*

Avec l'âge, le traitement du cancer induit un risque de déconditionnement gériatrique et/ou d'organe lors de la chirurgie du fait d'une réduction des réserves fonctionnelles. PROADAPT est une intervention gériatrique multi domaine standardisée qui consiste en 1) avant chirurgie : une préhabilitation nutritionnelle, physique et éducative, une optimisation pharmaceutique; 2) en péri-opératoire : une standardisation des procédures chirurgicales et de la réhabilitation rapide; 3) après : une organisation de la transition hôpital-ville. L'essai PROADAPT-ovaire / EWOC-2 a obtenu un financement pour évaluer l'impact de PROADAPT sur les suites post-opératoires des patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer de l'ovaire après chirurgie de cytoréduction.

PROADAPT-Transbio-FGF19 vise à identifier quels sont les mécanismes de la préhabilitation en évaluant l'impact de PROADAPT sur les voies FGF19-intestin-muscle-tissu adipeux et leur corrélation avec les suites chirurgicales des patientes incluses dans PROADAPT-ovaire / EWOC-2.

Le FGF19 est en effet proposé comme un régulateur clé du vieillissement au travers de l'axe microbiote intestinal - tissu adipeux - muscle squelettique :

Les résultats attendus sont :

- Comprendre les composants moléculaires et métaboliques de PROADAPT
- Si le FGF19 est corrélé à la condition physique et à la capacité des patients à subir une intervention chirurgicale,
 - a. ce biomarqueur simple pourrait être intégré dans les décisions thérapeutiques
 - b. l'utilisation d'analogues du FGF19 pourrait être envisagée à visée thérapeutique.

Les autres biomarqueurs évalués dans ce projet (TGF β , miARN, fonctions tissulaires : muscle et tissu adipeux) pourraient être pertinents pour la stratification des patients et la personnalisation des parcours de soins.

Perspectives

Le laboratoire CarMEN a déposé un brevet intitulé « Nouvelle utilisation thérapeutique du FGF19 » (PCT / EP2016 / 064671) décrivant l'utilisation thérapeutique potentielle du FGF19 dans les troubles et maladies des muscles squelettiques, y compris la sarcopénie chez les patients âgés. Les résultats du projet pourraient contribuer à étendre et à renforcer ce brevet en incluant un impact thérapeutique potentiel du traitement FGF19 dans le programme de préhabilitation.

Le projet pourrait également fournir de nouvelles informations sur les biomarqueurs (taux de FGF19 circulant, composition du microbiote, marqueurs inflammatoires, miARN, ...) qui pourraient aider à stratifier les patients qui bénéficieront ou non de l'intervention et permettant ainsi une prise en charge personnalisée de ces patients. Ces biomarqueurs (seuls ou en combinaison) seront évalués pour un éventuel brevetage avec nos structures de valorisation.

Miguel FERREIRA

IRCAN (INSTITUT DE RECHERCHE SUR LE CANCER ET LE VIEILLISSEMENT), NICE

ROLE DES FIBROBLASTES AGES DANS L'AGRESSIVITE DU MELANOME CUTANE ET UVEAL

L'incidence du mélanome augmente avec l'âge et les patients âgés présentent un taux de mortalité à 5 ans plus élevé. En utilisant des modèles de mélanome chez le poisson-zèbre, nous observons que le mélanome peut survenir tôt, mais qu'il devient plus invasif avec l'âge, ce qui suggère qu'un microenvironnement âgé favorise la progression du mélanome (Lex *et al.*, PNAS 2020).

Dans les tissus, les cellules sécrètent des substances dans l'espace extracellulaire, créant une matrice structurelle complexe de protéines et de glucides, appelée matrice extracellulaire (MEC). Les principaux contributeurs des molécules de la MEC sont les fibroblastes. Il est intéressant de noter que la composition de la MEC change avec l'âge et que plusieurs molécules de la MEC ont été impliquées dans le comportement des cellules cancéreuses.

Nous émettons l'hypothèse qu'une MEC "vieille" est l'un des principaux facteurs d'agressivité du mélanome chez les personnes âgées et joue également un rôle dans l'initiation et le développement du mélanome.

Pour vérifier notre hypothèse, nous proposons une série d'expériences dans lesquelles nous manipulons l'âge des fibroblastes seuls ou en combinaison avec des cellules de mélanome. Pour tester la pertinence de nos résultats, nous utiliserons le poisson zèbre comme modèle de mélanome autonome ou comme hôte de xénogreffes de cancer humain. Ces expériences nous permettront d'étudier l'initiation, la prolifération et la dissémination *in vivo* du mélanome dans différents microenvironnements générés par des fibroblastes jeunes ou âgés. Nous caractériserons également la MEC produit dans ces conditions pour étudier les mécanismes moléculaires à l'origine de l'agressivité du mélanome favorisée par les fibroblastes âgés. Enfin, nous testerons plusieurs médicaments (anti-inflammatoires, sénolytiques et inhibiteurs des MMPs) afin de bloquer l'effet des fibroblastes âgés sur le mélanome.

Ce projet a le potentiel d'identifier les principaux changements dans la MEC au cours de l'âge qui favorisent l'agressivité du mélanome et de déterminer s'ils représentent des cibles pertinentes pour empêcher leurs effets.

Baptiste FOURNIER

CLB (CENTRE LEON BERARD), LYON

FAISABILITE D'UN PROGRAMME INDIVIDUALISE EN ACTIVITE PHYSIQUE CHEZ DES PATIENTS AGES DE PLUS DE 65 ANS ATTEINTS D'HEMOPATHIES MALIGNES : LE PROJET OCAP1

1. Contexte général : Plus de la moitié des hémopathies malignes surviennent après 60 ans et 84% des décès concernent des personnes de plus de 65 ans. Les personnes âgées atteintes de leucémies myéloïdes aiguës (LAM) et celles atteintes de lymphomes non hodgkinien (LNH) ont comme principal traitement la chimiothérapie, essentiellement en prise en charge hospitalière pour les LAM et en ambulatoire pour les LNH. Dans les deux cas, cela affecte négativement les capacités physiques et la qualité de vie de ces patients. L'activité physique (AP) est l'une des approches prometteuses pour améliorer leur santé durant et après les traitements.

2. La question posée : Est-il faisable pour des patients de plus de 65 ans atteints d'une LAM ou d'un LNH de prendre part à un programme d'AP durant et après leurs traitements ?

3. Approches envisagées pour y répondre : OCAP1 est une étude prospective, interventionnelle, auprès de 40 adultes de plus de 65 ans atteints de LAM ou de LNH qui participeront à un programme d'AP individualisé de 6 mois. L'objectif du programme est d'amener les patients vers une autonomie de pratique avec des séances individuelles supervisées à domicile ou en chambre stérile en fonction de leur prise en charge, puis non supervisées avec un suivi téléphonique. Les patients auront également une montre-podomètre à porter durant les 6 mois du programme. Des tests et des questionnaires sont prévus à l'inclusion, à 3, 6 et 12 mois pour évaluer la faisabilité et explorer les effets du programme sur des critères cliniques, fonctionnels et psychologiques. Le recrutement a débuté en novembre 2019.

4. Ressources nécessaires : L'équipe possède l'ensemble des ressources en termes de personnels de recherche (ARC), de médecins (hématologue, gériatre) et d'enseignants en activité physique adaptée et en termes d'équipement (espace de 300 m² avec plateau de cardio/musculation, salle de cours de groupe et bureaux de consultation) pour pouvoir effectuer l'étude OCAP1 au sein du Centre Léon Bérard.

5. Perspectives : Cette étude permettra de démontrer que l'AP peut être mise en place dans le parcours de soins des personnes âgées atteintes de LAM et de LNH et de générer des résultats préliminaires sur les bénéfices attendus sur la santé de ces populations. Les résultats de cette recherche pilote monocentrique permettront ensuite de tester l'efficacité d'une telle intervention par une étude contrôlée randomisée au niveau national et, à plus long terme, de mettre en place un vaste programme de recherche dédié à l'activité physique adaptée à l'oncogériatrie.

Références

Alibhai et al. (2015). Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *Journal of Geriatric Oncology*, 6(4), 262-271.

Kent et al. (2015). Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers : Data from the SEER-MHOS linkage: HRQOL in Older Adult Cancer Survivors. *Cancer*, 121(5), 758-765.

Vincent GELI

CRCM (CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE MARSEILLE), MARSEILLE

LA SOURIS P21-MTERT : UN MODELE *IN VIVO* DE CONTOURNEMENT DE LA SENESCENCE PAR L'EXPRESSION CONDITIONNELLE DE LA TELOMERASE : LIENS AVEC L'OBESITE ET LE CANCER

Nous avons généré un modèle de souris Knock-in qui permet l'expression conditionnelle de la sous-unité catalytique de la télomérase (TERT) sous le contrôle du promoteur p21Cdkn1a (souris p21-mTert). Ce modèle de souris p21-Tert exprime la télomérase en réponse aux dysfonctionnements des télomères qui sont signalés par la voie ATM-p53-p21. Notre objectif est de créer une boucle de régulation unique permettant l'expression de la télomérase dans les cellules pré-sénescences afin de prévenir leur entrée en sénescence. Comme paradigme de ce modèle de suppression de la sénescence, nous avons étudié la sénescence cellulaire dans le poumon en fonction du vieillissement. Nous avons notamment démontré que l'expression de la télomérase sous le contrôle du promoteur p21 dans un petit sous-ensemble de cellules pulmonaires de souris âgées prévient l'accumulation de cellules pulmonaires sénescences et le développement de l'emphysème.

Au cours de ces études, nous avons fait la découverte frappante que ce système conditionnel d'expression de la télomérase conduisait à un certain nombre de phénotypes inattendus tels que l'obésité, la stéatose hépatique, la génération d'hépatocarcinomes, et la neurogénèse adulte dans différentes régions du cerveau. J'aborderai les liens entre l'expression ectopique de la télomérase et l'apparition de l'obésité et le développement de cancers. Ces recherches sont effectuées par un consortium d'équipes.

Amandine GOUVERNEUR

BORDEAUX POPULATION HEALTH, BORDEAUX

IMPACT DES COMORBIDITES CARDIOVASCULAIRES SUR L'EFFECTIVITE DU BEVACIZUMAB CHEZ LES SUJETS AGES ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

Le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent, avec un âge médian au diagnostic de 73 ans ; 20 % des patients ont des métastases au diagnostic et 40 % ont, à terme, un cancer colorectal métastatique (CCRm). L'introduction des thérapies dites "ciblées" en 2005 a contribué à améliorer la survie globale (SG) des patients ayant un CCRm. Cependant, les essais cliniques (EC) évaluant ces médicaments dans le CCRm souffrent d'une sous-représentation des patients âgés ou fragiles, alors qu'ils représentent la majorité des patients atteints (1). Malgré ces limites, les EC sont utilisés pour élaborer les recommandations de traitement et il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la population âgée tenant compte des comorbidités fréquentes dans cette population. Parmi ces médicaments "ciblés", le bévacizumab est l'un des plus utilisés. En raison de son mécanisme d'action, inhibition de l'angiogenèse, les effets indésirables cardiovasculaires comme l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, l'infarctus du myocarde et les événements thromboemboliques sont fréquents ; pourtant il n'est pas formellement contre-indiqué en cas de comorbidités cardiovasculaires.

En pratique clinique se pose alors la question de l'impact de ces comorbidités cardiovasculaires sur la balance bénéfice-risque du bévacizumab chez les patients âgés traités pour un CCRm. Les objectifs du projet IRAZU (financement PHRC K 2018) sont d'évaluer, chez des sujets âgés d'au moins 65 ans, l'impact des comorbidités cardiovasculaires présentes à l'initiation du bévacizumab en 1ère ligne de traitement d'un CCRm sur la SG à 36 mois et sur la sécurité cardiovasculaire. Une évaluation secondaire de l'impact de l'âge (<75 vs ≥75 ans) est indispensable.

Pour cela, nous allons conduire une étude de cohorte observationnelle à partir du Système National des Données de Santé (SNDS). Tous les patients avec un diagnostic incident de CCRm et recevant un premier traitement par bévacizumab entre 2009 et 2015 seront inclus et suivis pendant 3 ans. L'analyse des critères de survie et de sécurité sera réalisée en fonction de l'existence ou non de comorbidités cardiovasculaires à l'initiation. D'après une étude de faisabilité menée dans un échantillon du SNDS, nous espérons inclure 16 000 patients (2).

Actuellement, le manque de données sur l'efficacité et la sécurité d'un traitement par bévacizumab conduit à un sous ou sur-traitement des patients âgés atteints de CCRm. En fournissant des données comparatives d'efficacité et de sécurité chez les patients âgés atteints de CCRm avec et sans comorbidité cardiovasculaire sur des critères d'évaluation solides, cette étude pourra être utilisée pour l'établissement de recommandations en oncologie gériatrique. Elle permettra de mettre en évidence les situations où le risque en termes de sécurité cardiovasculaire dépasse le bénéfice observé pour le CCRm. La communication des résultats de ce projet soulignera l'intérêt du SNDS pour évaluer la prise en charge du cancer en pratique clinique dans la population française, notamment en lien avec les priorités et les objectifs du Plan Cancer.

Gouverneur, P. Noize

Références

1. Gouverneur A, et al., Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2018;9:15-23
2. Gouverneur A, et al., Treatment Modalities and Survival in Older Adults with Metastatic Colorectal Cancer in Real Life. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:913-9

Thomas GRELLETY

INSTITUT BERGONIE, BORDEAUX

ATTENTES ET PRIORITES DES PATIENTS AGES ATTEINTS DE CANCER POUR UN PREMIER TRAITEMENT MEDICAL. ETUDE PRIORITY

L'étude observationnelle multicentrique PRIORITY propose d'identifier et d'évaluer les changements dans les attentes et les priorités des patients âgés confrontés à un traitement médical cancérologique de première ligne. L'objectif est de repositionner les patients âgés au centre de leurs évaluations pour permettre de comprendre plus précisément les bénéfices et les conséquences réelles de la prise en charge médicale. Basée sur une approche de type "Patient Reported Outcomes", l'étude recueille également des données objectives d'évaluation gériatrique, de qualité de vie ainsi que des données de perception de maladie. Une étude optionnelle cherche à établir un lien entre fragilité gériatrique et anomalie biologique surprise de sang.

Florent GUERVILLE

CHU DE BORDEAUX - UNIVERSITE DE BORDEAUX, BORDEAUX

AGE EPIGENETIQUE ET ACTIVATION SYSTEMIQUE DES INFLAMMASOMES : BIOMARQUEURS PRONOSTIQUES DE FRAGILITE EN ONCOGERIATRIE ?

1. Contexte général : Des outils identifiant la fragilité ont prouvé leur valeur pronostique chez les patients âgés avec cancer (Soubeyran J. Clin Oncol 2012, PLOSone 2014, Chakiba J. Clin Oncol 2015). Toutefois les déterminants biologiques de la fragilité sont mal connus, malgré des efforts importants pour identifier des marqueurs d'âge biologique en population générale (Ferrucci Aging Cell 2019). Les modifications épigénétiques et l'inflammation chronique de bas grade (inflammaging) sont des piliers de la biologie du vieillissement, sources de biomarqueurs potentiels (Lopez-Otin Cell 2013, Kennedy Cell 2014). Ils n'ont pas encore été évalués chez les patients âgés avec cancer.

2. Hypothèse : Des biomarqueurs épigénétiques et d'inflammaging peuvent prédire l'évolution de la maladie chez des patients âgés avec cancer : perte d'indépendance, de qualité de vie, mortalité.

Approche : Les biomarqueurs épigénétiques basés sur la méthylation de l'ADN sont considérés comme des outils puissants de mesure de l'âge biologique. L'accélération de l'âge épigénétique est associée à la mortalité et à la fragilité (Horvath Nat Rev Genet 2018). Nous mesurerons l'âge épigénétique des patients débutant un traitement pour cancer, à partir du sang total. L'activation des inflammasomes (complexes intra-celulaires conduisant à la production de cytokines inflammatoires : interleukine (IL)-1b, IL-18) est une voie d'inflammaging : elle est impliquée dans le déclin fonctionnel lié à l'âge chez la souris (Youm Cell 2012) et associée aux comorbidités et à la mortalité chez les personnes âgées (Furman Nat Med 2017). Un traitement par anti-IL1b diminue l'incidence des cancers pulmonaires et la mortalité liée (canakinumab, essai randomisé, Ridker Lancet 2017).

Les études PREPARE et PRIORITY mesurent, chez les patients >70 ans atteints de cancer et débutant un traitement (J0), la fragilité (score G8), l'indépendance fonctionnelle (ADL, IADL), la qualité de vie (QLQ-ELD14) et explorent le phénotype des lymphocytes T. La qualité de vie et l'indépendance fonctionnelle sont évalués jusqu'à M12 (PRIORITY) et M18 (bras intervention de PREPARE). La biothèque de sérum, PBMC, sang total est constituée à J0 et disponible pour répondre à nos objectifs. 90 patients inclus dans ces 2 cohortes (30 Priority, 30 Prepare G8<14, 30 Prepare G8>14), seront explorés pour ces biomarqueurs : âge épigénétique, expression et activation des protéines des inflammasomes (NLRP3, NLRP4, NLRP5, AIM2, casp-1), signature transcriptomique des monocytes, biomarqueurs sériques d'inflammaging.

3. Ressources

Laboratoire Immunoconcept, CNRS Bordeaux:

F. Guerville, Gériatre, Doctorant (Guerville Oncoimmunology 2015)

N. Gensous, Post-Doctorante (Gensous Geroscience 2020)

J. Déchanet-Merville (DR, CNRS, cheffe d'équipe)

CHU Bordeaux - Groupe Recherche en Biologie-Pathologie, CRB Bordeaux Biothèque Santé : gestion de la collection biologique de PREPARE et PRIORITY.

I. Pellegrin (MD, PhD, Immunologie)

SIRIC BRIO

4. Perspectives : Identifier des marqueurs d'âge biologique ayant une valeur pronostique chez les patients âgés avec cancer. Les valider sur des cohortes à large échelle.

Comprendre le rôle de nouvelles voies moléculaires dans la fragilité associée au cancer : études mécanistiques, in vitro et/ou dans des modèles murins (par ex. déficients en gènes des inflammasomes)

Développement de biomarqueurs d'aide à la décision thérapeutique individualisée.

Joël GUIGAY

CENTRE ANTOINE LACASSAGNE, NICE

ELAN-IMMUNE : EVALUATION DU BENEFICE D'UNE IMMUNOTHERAPIE SEULE OU COMBINEE AVEC RADIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS AGES DE 70 ANS ET PLUS, ATTEINTS D'UN CANCER EPIDERMOÏDE DE LA TETE ET DU COU INOPERABLE ET CLASSES FRAGILES PS<2

1. Contexte général : La prise en charge des patients (pts) âgés de 70 ans et plus atteints de cancers épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) nécessite une évaluation de la fragilité adaptée à ce type de cancer et l'établissement de standards thérapeutiques. Dans le cadre du programme ELAN, l'étude de soins courants ELAN-ONCOVAL a inclus 637 pts et a permis de valider le test EGE (Elan Geriatric Evaluation) utilisable en routine par les oncologues et plus adapté que le G8 dans cette population (C Mertens *et al.*, ASCO 2019). Trois essais thérapeutiques ont été conduits chez 369 pts. La phase III ELAN-RT comparant 2 modalités de radiothérapie (RT) est en cours d'analyse. Les essais ELAN-FIT et UNFIT ont permis de définir une sous-population de pts classés EGE fragiles et PS 0-1 (J Guigay *et al.*, ESMO 2019). De nouveaux traitements systémiques plus efficaces et mieux tolérés que la mono-chimiothérapie, notamment l'immunothérapie (IO) anti PD-(L)1, pourraient être bénéfiques pour ces pts. Cependant des hyperprogressions de CETEC sous IO ont été décrites. De plus, le vieillissement induit des changements dans la nature et les fonctions du système immunitaire (immunosénescence) et des altérations de la matrice extracellulaire susceptibles de réguler la réponse à l'IO.

2. Questions posées : Le consortium propose :

- d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'IO seule ou associée à la RT chez les pts âgés atteints de CETEC
- d'étudier les marqueurs cliniques, radiologiques (sarcopénie) et biologiques associés (signature immunologique et matricielle, polymorphismes génétiques) afin d'identifier des marqueurs prédictifs de réponse.

3. Approches envisagées pour y répondre : Le recrutement des pts se fera par la poursuite des inclusions par les centres de l'intergroupe ORL dans l'étude ELAN ONCOVAL puis inclusion des pts classés fragiles et inopérables dans une nouvelle étude thérapeutique prospective ELAN-IMMUNE.

Deux cohortes de pts seront évaluées : ceux au stade localement avancé (traités par IO et la RT du meilleur bras de l'essai ELAN-RT) et ceux en rechute et/ou métastatique (traités par IO +/- carboplatine selon le CPS et l'évolutivité). Un contrôle de qualité de la RT sera effectué par le GORTEC.

Le critère de jugement principal sera composite, associant efficacité et tolérance (perte d'autonomie) avec évaluation de la qualité de vie en critère secondaire.

L'analyse des données cliniques, radiologiques (sarcopénie) et biologiques (sang et tumeur à l'inclusion et si possible à la progression) cherchera à identifier des marqueurs prédictifs d'efficacité et tolérance.

4. Ressources nécessaires : L'ELAN team actuelle sera renforcée de l'équipe promotionnelle (Unicancer-GORTEC) pour la coordination de l'étude et les analyses statistiques réalisées à Gustave Roussy.

Le bio-banking sera centralisé (sang et tumeur) et les analyses biologiques et immunologiques seront menées par des unités de recherche participant aux études ancillaires de TOPNIVO du groupe UCHN, et ayant validé les techniques de marquages multiparamétriques in situ et en flux pour l'ORL.

L'évaluation de la sarcopénie sera faite au CLCC de Rouen.

5. Perspectives : Dans la continuité du programme ELAN, l'essai ELAN-IMMUNE permettra d'évaluer le bénéfice apporté par une IO chez les pts âgés classés fragiles, d'identifier des facteurs pronostiques et d'améliorer notre connaissance des mécanismes d'action/résistance à l'IO dans cette population. Elle permettra de sélectionner et stratifier les pts pour les études à suivre.

Olivier HERAULT

UNIVERSITE DE TOURS, TOURS

CARACTERISTIQUES DU MICROENVIRONNEMENT MEDULLAIRE EN LIEN AVEC L'HEMATOPOÏÈSE CLONALE AU COURS DU VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'HOMME

L'hématopoïèse clonale (HC) de signification indéterminé est définie comme la présence d'un clone de plus de 2% de fréquence allélique dans le sang périphérique, sans signe de maladie hématologique (Calvillo-Arguelles O 2019; Shlush LI 2018). En 2014, trois études ont identifié une hématopoïèse clonale en analysant des échantillons de patients sans antécédents de maladie hématologique. Cependant, ces patients souffraient de cancers solides, de diabète, de maladies cardiovasculaires ou maladies psychiatriques (Jaiswal S 2014; Xie M 2014; Genovese G 2014).

Très récemment, nos deux équipes ont collaboré pour étudier la fréquence de l'HC dans 82 paires de moelles osseuses et d'échantillons de sang provenant de volontaires adultes sains soigneusement sélectionnés (protocole HEALTHOX, Pr O Herault). Quarante et un gènes connus pour être mutés dans les tumeurs malignes myéloïdes ont été séquencés avec un seuil de détection de 1%. Dans les échantillons BM, des clones ont été trouvés chez près de 40% des volontaires sains de plus de 50 ans. Les mutations les plus fréquentes ont été trouvées dans DNMT3A et TET2. Les paramètres sanguins et les frottis BM étaient normaux, à l'exception de deux individus présentant une macrocytose légère ou une thrombocytose. Les cas de CH différaient des autres par l'âge (62,8 contre 38,6 ans, $P < .0001$) et le nombre de plaquettes (294 contre 241 G / L, $P < .0208$). Ces résultats confirment que l'HC est une affection très courante chez les adultes en bonne santé de plus de 50 ans (article soumis).

L'HC est associée à une augmentation du risque d'évolution vers une leucémie aiguë et notre objectif est de déterminer les caractéristiques du microenvironnement médullaire qui pourraient être en lien avec cette évolution. Dans le cadre du protocole HEALTHOX, nous avons collecté les plasmas de sang et de moelle ainsi que les cellules stromales mésenchymateuses médullaires (CSM) de 102 volontaires sains âgés de 18 à 85 ans, pour lesquels nous avons déjà caractérisé la présence ou non d'une hématopoïèse clonale (cf. supra). Nous allons quantifier dans les plasmas collectés l'expression des 48 cytokines impliquées dans l'hématopoïèse (48-plex human cytokine panel assay, Bio-Rad). De plus, nous allons analyser les CSM : différenciation (adipo, chondro, osteo), soutien de l'hématopoïèse (CAFC), métabolisme oxydatif et énergétique (Seahorse, Omnilog, antioxydogrammes) et RNAseq. Les résultats obtenus sur les moelles saines (avec ou sans HC) seront comparés à ceux obtenus sur les moelles leucémiques (protocole MIF-AML, Pr. F Delhommeau), afin de déterminer un profil microenvironnemental à risque d'évolution leucémique en cas d'HC.

Références

- Calvillo-Argüelles O, Jaiswal S, Shlush LI, et al., *JAMA Cardiol* 2019;4:380-387.
Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE, et al., *N Engl J Med* 2014;371:2477-2487
Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al., *N Engl J Med*. 2014;371:2488-2498
Shlush LI. *Blood*. 2018;131:496-504.
Xie M, Lu C, Wang J, et al., *Nat Med*. 2014;20:1472-1478.

Bernard LOPEZ

INSTITUT COCHIN, PARIS

ANALYSE *IN VIVO* DE L'IMPACT DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE SUR LA STABILITE DU GENOME, L'INFLAMMATION, LE VIEILLISSEMENT ACCELERE ET L'ONCOGENESE, DANS DES MODELES MURINS

L'instabilité génétique est une caractéristique des cellules cancéreuses (1), et des syndromes affectant la réponse aux dommages à l'ADN (*DNA damage response* DDR) sont fréquemment associés à de l'instabilité génétique, la prédisposition au cancer et au vieillissement prématuré (2). On peut souligner que la DDR est activée à des étapes précoces de la sénescence et de la tumorigenèse (1,3).

Le Recombinaison Homologue (RH) est un processus conservé évolutivement, qui joue un rôle cardinal dans la maintenance de la stabilité du génome. En particulier, les gènes codant pour des acteurs de la RH fréquemment mutés dans les cancers familiaux du sein et de l'ovaire. RAD51 joue un rôle pivot dans la RH en promouvant l'étape centrale de la RH : la recherche d'homologies de séquence et l'échange de brin avec un ADN partenaire homologue. Cependant, RAD51 est un gène essentiel chez les mammifères et son invalidation conduit à une létalité embryonnaire précoce, ce qui empêche l'étude des fonctions de Rad51 *in vivo*.

Pour contourner ce problème nous avons développé 2 modèles murins dans lesquels nous pouvons induire l'expression de : soit une forme dominante négative de RAD51 (SMRAD51) qui empoisonne la RH, soit un α -RAD51 de souris sauvage exogène (exMmRAD51), sous le contrôle de la doxycycline (DOX). Jusqu'à présent, dans toutes les expériences décrites ci-dessous, l'expression de exMmRAD51 n'a eu aucun effet, constituant ainsi un modèle « control » pour l'analyse spécifique de l'impact de l'altération des fonctions de RAD51 *in vivo*. L'expression de SMRAD51 dans les souris en croissance (12 jours après la naissance) conduit à un arrêt de la croissance, à la perte du gras et des poils, à une inflammation systémique et à la mort des animaux en 1 à 3 semaines. Chez les adultes (3 mois après la naissance), les phénotypes apparaissent plus tardivement, après 2 mois d'exposition à la DOX, correspondant à des phénotypes de vieillissement accéléré (activité réduite, cyphose, perte des poils, priapisme et longévité réduite). Il faut noter que bien que l'altération de la RH engendre de l'instabilité génétique et de l'inflammation (qui sont tous deux des facteurs de développement tumoral), pas de développement tumoral n'est enregistré, suggérant que les animaux meurent (de vieillissement) avant d'avoir développé des tumeurs éventuelles.

Les interrelations entre la RH (qui devient une cible thérapeutique anti-cancéreuse), le stress répliatif le vieillissement prématuré et l'initiation/développement tumoral seront analysés en croisant nos modèles murins avec d'autres modèles de prédisposition au cancer (PyMT, p53-/-). Plus généralement, en nous permettant d'induire facilement le vieillissement (DOX dans la nourriture) en quelques semaines, nos modèles murins constituent un outil très commode pour des études générales sur le vieillissement.

Références

1. Negrini, S., Gorgoulis, V. G. & Halazonetis, T. D. Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11, 220–228 (2010).
2. Hoeijmakers, J. H. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 361, 1475–1485 (2009).
3. Gorgoulis, V. G. & Halazonetis, T. D. Oncogene-induced senescence: the bright and dark side of the response. *Curr Opin Cell Biol* 22, 816–827 (2010).

Thierry MAGNALDO

UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS, NICE

MODELES D'ETUDE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES CHEZ L'HOMME DANS LE MODELE GENETIQUE *XERODERMA PIGMENTOSUM*

1. Introduction

Nous cherchons à décrypter les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le développement des Cancers Epidermoïdes Cutanés (CEC) chez l'homme. Dans la population générale le nombre de ces cancers augmente considérablement avec l'âge (57 ans). Afin de mieux identifier et comprendre le rôle des acteurs du développement des CEC chez l'homme nous avons développé des modèles d'étude basés sur la pathologie génétique, autosomique et récessive, *Xeroderma pigmentosum* (XP). Chez les patients XP, les CEC en grand nombre apparaissent dès l'âge de 8 ans en moyenne, essentiellement dans les zones somatiques exposées au soleil.

2. Acquis expérimentaux

Nos travaux montrent que les fibroblastes primaires isolés à partir de peau non-photo exposée et, apparemment saine, ressemblent fortement et spontanément aux fibroblastes associés au cancer (CAF). Le profilage moléculaire de ces fibroblastes primaires XP-C cultivés en « équivalents de derme » montrent :

i-) un déficit d'expression chez les fibroblastes XP-C de l'activateur CLEC2A des cellules de l'immunité innée « Natural Killers » (NK) (Goncalves et *al.*, JID 2020). En effet, de nouveaux modèles de culture de peau organotypique ont montré que les fibroblastes primaires isolés chez les individus issus de la population générale (WT), et qui expriment CLEC2A, activent les cellules NK et l'inhibition de l'invasion des cellules cancéreuses (par « killing »). Chez les fibroblastes primaires XP-C, le déficit d'expression de CLEC2A compromet l'activation des cellules NK humaines, ce qui participe à la promotion de l'invasion tumorale. Les études de vieillissement par propagation sériée des fibroblastes WT ont montré une diminution significative de l'expression de CLEC2A, ce qui est compatible avec la baisse d'activité NK avec l'âge et, de fait, l'augmentation des CEC chez les personnes âgées ainsi que chez les enfants XP.

ii-) Les fibroblastes primaires XP-C sur-expriment spontanément (sans exposition aux UV) le facteur de croissance et de dissémination « Hepatocyte growth factor/scatter factor » (HGF/SF) qui promeut la croissance de divers cancers dont le CEC et le mélanome. En culture organotypique, l'inhibition du récepteur de l'HGF, cMET normalise l'effet pro invasif des fibroblastes XP-C sur les cellules de CEC.

3. Objectifs

Tester *ex vivo* (cultures de peau organotypiques) et *in vivo* (xénogreffes chez la souris immunodéprimée)

i-) les facteurs capables de stimuler l'activation de CLEC2A, i.e. stimuler le rôle « tueur » des cellules NK.

ii-) l'inhibition de l'activation du récepteur de HGF/SF, c-MET, et les effets de la surexpression de HGF/SF par les fibroblastes XP-C primaires et les CAF sporadiques ou XP-C en présence : de kératinocytes contrôles, de cellules de CEC sporadiques, de cellules de CEC isolées chez les patients XP (XP-C), soit de kératinocytes XP-C invasifs obtenus après irradiation chroniques à faibles doses d'UVB (100 Jm²/semaine). L'absence ou la présence des molécules actuellement en phase d'essais cliniques Tivantinib (ARQ 197), Crizotinib (PF-02341066), Cabozantinib (XL184, BMS-907351) permettront d'analyser les éventuels effets bénéfiques de ces molécules.

4. Résultats attendus

i-) une meilleure compréhension du rôle des fibroblastes XP-C et de CEC sporadiques dans le développement des CEC ; une prise en charge améliorée à l'aide des activateurs (CLE2A) et des inhibiteurs (HGF-cMET) déjà disponibles ou dans la prise en charge des CEC XP-C et sporadiques sur la base du modèle XP-C développé depuis de nombreuses années au laboratoire.

Sylvain MANFREDI

CHU Dijon, Dijon

JUSQU'À QUEL ÂGE PROPOSER LE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE D'UN SAIGNEMENT OCCULTE DANS LES SELLES ?

Contexte général de l'étude : en 2020 les individus de plus de 75 ans représentent 10% de la population. Près de 50% des cancers colorectaux (CCR) surviennent après 75 ans.

La question posée : Considérant le vieillissement de la population, l'allongement de l'espérance de vie des plus âgés, la prise en charge sous optimale du CCR dans cette population, on peut légitimement se poser la question de la poursuite du dépistage de masse au-delà de 75 ans et d'en préciser l'impact en termes de santé publique (mortalité et incidence du cancer colorectal, coût-efficacité du programme de dépistage). Les seules études disponibles sont 2 études de modélisation reposant sur des hypothèses fixées par les auteurs. La 1ère (1) conclue à une absence de bénéfice du dépistage pour les individus dont l'espérance de vie est inférieure à 5 ans, et fournit des tableaux d'efficacité du dépistage combinant le risque de CCR et l'espérance de vie en fonction de l'âge. La seconde (2) conclue à une diminution de l'efficacité du dépistage par coloscopie plus on avance en âge avec en parallèle une augmentation forte du coût d'un tel programme. Une étude cas-témoin de dépistage par coloscopie (3) et une revue de la littérature de 2011 (4) concluent que bien que la prévalence des néoplasies coliques (adénomes avancés + CCR) augmente avec l'âge, le bénéfice d'un dépistage par coloscopie diminue avec l'âge, même après ajustement sur l'espérance de vie. Deux facteurs clés impactent donc l'intérêt du dépistage chez les sujets âgés : le niveau de risque de cancer colorectal et l'espérance de vie directement en relation avec l'âge et les comorbidités (5). L'impact en termes de santé publique du dépistage de la population âgée n'est pas connu.

Nous avons mené une étude prospective spécifique de suivi d'une population de 4800 personnes âgée de 70-74 ans invitée au dépistage par Hemocult® tous les 2 ans pendant 14 ans et suivie au total 21 ans : cette étude montrait une réduction modeste de la mortalité par CCR de 10%, non significative par manque de puissance. Dans cette étude réalisée avec un test fécal de 1ère génération les comorbidités et l'espérance de vie n'étaient pas pris en compte (6).

Les approches envisagées pour répondre à la question : expérimentation en population générale de la poursuite du dépistage organisé après 74 ans, prenant en compte les comorbidités, l'espérance de vie et l'historique de dépistage de l'individu.

Les ressources nécessaires : la situation particulière de la Bourgogne, dont 2 départements sont couverts par un registre des cancers digestifs, fournissant des données d'incidence et de mortalité du CCR, permet d'envisager cette expérimentation à l'échelle d'une population bien définie. La collaboration avec le centre régional de dépistage nous permet de déployer une telle étude, sous réserve d'un financement ad hoc.

Les perspectives : cette étude permettra de définir l'âge limite de dépistage de masse du CCR et d'en préciser les conséquences en termes de mortalité, d'incidence et de coût-efficacité.

Références

1. Ko CW, et al., *Gastroenterology* 2005; 129: 1163-1170.
2. van Hees F, et al., *Gastroenterology* 2015; 149: 1425-37.
3. Lin OS, et al., *JAMA* 2006; 295: 2357-65.
4. Day LW, et al., *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1197-206.
5. Aparicio T, et al., *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1112-8.
6. Manfredi JFHOD 2019 meeting abst CO-79, ESGE 2019 meeting abst.

Jean-René MARTIN

NEURO-PSI (INSTITUT DES NEUROSCIENCES PARIS-SACLAY), GIF-SUR-YVETTE

SNORNA-JOUVENCE : NOUVELLE CIBLE ET NOUVELLE APPROCHE THERAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS

Ces dernières années, nous avons identifié chez la Drosophile un nouveau snoRNA (jouvence), de type H/ACA. Sa mutation réduit la durée de vie. Sa surexpression l'augmente et protège contre les lésions neurodégénératives, le stress oxydatif, et les effets délétères dus au vieillissement. Les mutants présentent une hypertrophie du corps gras (foie et tissu adipeux chez les mammifères) et une diminution du cholestérol indiquant une perturbation du métabolisme des lipides. jouvence est requis dans l'épithélium de l'intestin suggérant un axe intestin-cerveau. Les snoRNAs de type H/ACA sont impliqués dans la pseudouridylation des ARNs ribosomiaux, ainsi que dans l'épissage alternatif (spliceosome). Les snoRNAs étant conservés au cours de l'évolution, nous avons identifié l'homologue de jouvence chez l'homme (il n'était pas annoté dans le génome) (1). Chez l'humain, certains snoRNAs ont déjà été impliqués dans des cancers (2). Ainsi, s'il possède un rôle similaire chez l'humain, jouvence pourrait représenter une nouvelle cible et/ou outil pour le développement de nouvelles thérapies contre les effets délétères dues au vieillissement, les lésions neurodégénératives et certains cancers. Dans ce contexte, ces deux dernières années, nous avons étudié le rôle de jouvence humain sur des cultures cellulaires humaines. La surexpression de jouvence engendre une augmentation importante de la prolifération cellulaire. Un RNA-Seq a révélé une dérégulation de plusieurs gènes, suggérant une dé-différentiation des cellules. Inversement, la diminution (knock-down) de jouvence via des siRNA engendre le phénotype inverse, une diminution importante de la prolifération cellulaire (effectuée sur des lignées de cellules cancéreuses). Un RNA-Seq a montré que cet effet est dû à un effondrement (ARNm) de la majorité des gènes impliqués dans la biogenèse des ribosomes, ainsi que du spliceosome. Il a déjà été montré que la diminution de la biogenèse des ribosomes réprime la croissance de certains cancers (3). Ainsi, nous faisons l'hypothèse que cette nouvelle propriété/fonction biologique de jouvence pourrait potentiellement être utilisée comme cible et/ou outil thérapeutique afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Nous proposons donc une nouvelle approche thérapeutique innovante basée sur le knock-down (et/ou knock-out) de jouvence ciblé spécifiquement dans des cellules cancéreuses afin d'éliminer ces cellules (RNA-Thérapie).

Françoise PORTEU

GUSTAVE ROUSSY, VILLEJUIF

ROLE DU VIEILLISSEMENT DE LA LIGNEE MYELOMONOCYTAIRE DANS LES HEMOPATHIES MYELOÏDES

L'âge induit le déclin fonctionnel des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il accroît la production de cellules myéloïdes et diminue la réponse immune adaptative. Une sélection clonale s'opère, les cellules les plus résistantes aux agressions sont sélectionnées ce qui favorise l'émergence d'hémopathies myéloïdes. Nous travaillons à partir de modèles murins, dans lesquels les effets du vieillissement sont mimés par l'irradiation ou l'inflammation chronique, et d'échantillons de moelle ou de sang, issus de sujets sains, jeunes ou âgés, et de patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), une hémopathie myéloïde caractéristique du vieillissement.

Nous étudions

1. Le vieillissement de la CSH : notre hypothèse est que la désorganisation de la chromatine joue un rôle dans ce vieillissement. Nous avons détecté l'expression anormale de rétro-éléments (RE) contribuant à l'instabilité génomique des CSH au cours des stress. Leur mobilisation massive, par exemple sous l'action d'un agent déméthylant, mime un état antiviral qui participe à la réponse immune et protège de l'évolution tumorale. Nous analysons les changements chromatiniens à l'origine de l'expression des RE dans les CSH (CHIP-seq, ATAC-seq); leur impact sur l'expression génique, les changements fonctionnels des CSH, et la réponse immune. Ces mécanismes sont déchiffrés chez la souris puis dans les cellules humaines de sujets sains jeunes et âgés et de patients LMMC.

2. L'impact du vieillissement sur la différenciation myéloïde : Nous faisons l'hypothèse que l'évolution quantitative de l'hématopoïèse s'accompagne d'une évolution qualitative, modifiant la nature des cellules matures générées, ce que nous étudions par une combinaison d'approches de cytométrie (CyTOF), génétique (scRNAseq) et épigénétique (scATACseq) à l'échelle unicellulaire. Nous étudierons les mécanismes moléculaires gouvernant l'hétérogénéité et la versatilité des populations myéloïdes.

3. Le vieillissement de l'environnement de la CSH. Cet environnement, proche ou distant, participe à la pression de sélection qui s'exerce sur les CSH et favorise l'émergence de clones compétitifs. Dans la LMMC, cet environnement intègre des cellules matures du clone leucémique et des altérations primitives et secondaires des cellules de la niche que nous explorons avant de chercher à comprendre leur rôle dans l'installation ou la progression de la maladie.

Les perspectives de ce travail sont d'identifier des stratégies de réjuvenation de la CSH et de sa niche afin de prévenir l'émergence ou de ralentir la progression des hémopathies myéloïdes.

Sandrine SARRAZIN

CIML (CENTRE D'IMMUNOLOGIE DE MARSEILLE-LUMINY), MARSEILLE

IMPACT DU VIEILLISSEMENT SUR LA FONCTION IMMUNITAIRE ET LA CAPACITE DE REGENERATION DES MACROPHAGES TISSULAIRES ET DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

Le vieillissement affecte tous les systèmes organiques, y compris le système immunitaire, et est associé à une perte progressive de fonction. Dans le système immunitaire, le déclin fonctionnel avec l'âge entraîne une sensibilité accrue aux infections et des réactions inflammatoires déséquilibrées. Dans les deux cas, les macrophages sont impliqués.

Les macrophages sont des composants cellulaires clés du système immunitaire inné et sont présents dans pratiquement tous les tissus de tous les vertébrés, y compris l'homme. Ils remplissent d'importantes fonctions immunitaires en luttant directement contre les agents pathogènes et en régulant les réactions inflammatoires. De plus, les macrophages ont également des rôles plus larges dans l'homéostasie tissulaire, le métabolisme et la régénération des tissus. Ils peuvent ainsi être considéré comme des gardiens systémiques des tissus.

Les macrophages sont également connus aujourd'hui pour leur durée de vie longue et leur capacité à se maintenir à long terme dans le tissu de résidence par prolifération locale. Ils sont donc soumis au vieillissement, comme les cellules souches spécifiques des tissus. De manière intéressante, nous avons récemment observé que la capacité d'autorenouvellement des macrophages diminue avec l'âge (Molawi *et al.*, J Exp Med, 2014). L'ensemble de ces données récentes font donc des modifications des macrophages tissulaires liées à l'âge un sujet d'étude très pertinent et pour le moment inexploré.

Les macrophages proviennent soit d'un précurseur embryonnaire, soit de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La littérature récente montre clairement que, grâce à des récepteurs spécifiques pour les PAMPs ou les cytokines, les CSH elles-mêmes sont capables de répondre à des stimuli inflammatoires et infectieux. Très récemment, nous avons démontré qu'une "mémoire immunitaire" efficace peut être inscrite dans les CSH (de Laval *et al.*, Cell Stem Cell, sous presse). Nous avons montré qu'un stimulus infectieux transitoire peut non seulement induire une réponse aiguë dans la CSH, mais aussi établir des modifications épigénétiques cryptiques et persistantes dans des gènes du lignage myéloïde et de l'immunité innée, ce qui permet une réponse fonctionnelle améliorée suite à une deuxième infection. Ces modifications épigénétiques peuvent potentiellement être transmises aux cellules filles, y compris au macrophages matures dérivés des CSH. La façon dont les CSH vieillissantes se différencient en macrophages et la façon dont la "mémoire" des stimulations précédentes, que la cellule est capable de transmettre aux macrophages nouvellement produits, est d'un intérêt certain à la fois pour les questions fondamentales et pour des applications thérapeutiques.

En utilisant des modèles animaux pertinents et des analyses transcriptomiques et épigénétiques au niveau du génome entier, et éventuellement au niveau de la cellule unique, nous aimerions étudier les mécanismes moléculaires qui contrôlent le déclin fonctionnel des CSH et des macrophages au cours du vieillissement. Nous proposons de nous concentrer en particulier sur le maintien de l'intégrité du génome ainsi que des capacités d'autorenouvellement et de régénération des CSH et des macrophages. Dans une perspective à long terme, une meilleure compréhension du vieillissement du système immunitaire, que nous pourrions éventuellement ralentir de manière pharmacologique, pourrait améliorer le traitement de nombreuses maladies liées à l'âge, y compris le cancer.

Jean-Emmanuel SARRY

CRCT - UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE (CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE TOULOUSE), TOULOUSE

STROMAGINGAML – INFLUENCE DE L'AGE BIOLOGIQUE SUR LE DIALOGUE METABOLIQUE ENTRE LES BLASTES LEUCEMIQUES ET LE STROMA : CONSEQUENCES SUR LA RESISTANCE THERAPEUTIQUE DES LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES (LAM)

Le nombre de personnes âgées augmente dans le monde entier, à des niveaux sans précédent. L'âge est l'un des plus importants facteurs de risque des maladies chroniques, des cancers et du déclin fonctionnel et l'incidence de ces maladies augmente de manière exponentielle avec l'âge. Il est donc primordial de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant ces maladies afin de les traiter ou, encore mieux, de les prévenir. Le vieillissement est un processus universel de changements physiologiques et moléculaires et la compréhension des interactions entre le vieillissement et la biologie des maladies chez les personnes âgées est une étape cruciale vers l'élaboration de stratégies préventives contre l'apparition et la gravité des maladies lourdes au cours du vieillissement. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont un groupe d'hémopathies malignes agressives qui touchent principalement les personnes âgées. L'apparition des LAM est due à la contribution du vieillissement cellulaire, à la leucémogénèse et aux options de traitement actuelles chez les patients âgés. L'incidence des LAM augmente de façon exponentielle avec l'âge. Avec les chimiothérapies conventionnelles, de nombreux patients âgés ont un taux de survie global très faible. Ceci est en contraste fort avec l'augmentation d'efficacité des thérapies chez les patients jeunes. En outre, l'hématopoïèse clonale (CH) désigne une expansion des cellules du sang ou de la moelle résultant de mutations somatiques dans les gènes associés à la leucémie détectées chez des individus sans cytopénie ou hémopathie maligne de manière dépendante du vieillissement. Enfin, les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques résident dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Ce compartiment, appelé stroma, est composé de multiples types cellulaires, dont les cellules stromales mésenchymateuses (CSMs) qui permettent l'homéostasie des organes et favorisent la mise en place d'une niche qui permet la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. Au cours du vieillissement, les fonctions des CSMs changent, connaissent une sénescence répllicative, ce qui favoriserait l'inflammation et la progression du cancer. Il est désormais évident que les altérations de cellules stromales spécifiques qui composent le microenvironnement de la moelle osseuse (MO) peuvent contribuer aux hémopathies malignes. Tout ceci indique que le vieillissement du métabolisme systémique, du microenvironnement de la MO, des CSMs et de l'interaction hôte-tumeur pourrait être un facteur clé du développement des LAM, de leur résistance aux médicaments et des rechutes chez ces patients. Cependant, les interconnexions entre le vieillissement, le métabolisme de l'hôte, le stroma et les LAM ne sont pas étudiées. Par conséquent, notre objectif est d'analyser et de comprendre la biologie du vieillissement dans le système hématopoïétique, les changements associés au vieillissement et à la sénescence des CSMs. Notre focus portera sur l'étude du dialogue métabolique bidirectionnel entre le microenvironnement et les blastes de LAM au cours du vieillissement. Notre consortium STROMAGINGAML propose de démontrer que les CSMs jeunes et âgées créent des niches métaboliques différentes responsables de la chimiorésistance des cellules LAM. Nous utiliserons diverses approches *in vitro* et *in vivo*, y compris des modèles PDX traités par des thérapies conventionnelles et ciblées.

Par ailleurs, notre projet s'intègre dans trois projets structurants:

- Le programme Toulousain INSPIRE de recherche en GéroSciences sur le vieillissement en bonne santé qui est une plateforme innovante regroupant des données biologiques, cliniques, digitales et d'imagerie issues de cohortes humaines et animales.
- L'axe de recherche en Biologie des Systèmes Métaboliques Humains transdisciplinaire et structurant de Toulouse qui a pour but de mieux comprendre le métabolisme à l'échelle des systèmes et dans sa complexité ainsi que ses changements dans les pathologies humaines ;
- Et deux biobanques HIMIP et PDXAML qui stockent et caractérisent des échantillons primaires (cellules, ADN, ARN) de patients et de leurs xénogreffes dans nos modèles murins, respectivement.

François VALLETTE

CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE ET IMMUNOLOGIE NANTES - ANGERS, NANTES

SENESCENCE INDUITE DANS LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES PAR UN EXPOSOME PESTICIDE

Présenté par Christophe OLIVIER

Les cellules souches adultes mésenchymateuses (CSM) isolées de la moelle osseuse ont une large distribution tissulaire, et peuvent se maintenir dans un état de dormance, les rendant plus résistantes aux agressions. Elles peuvent se différencier en, adipocytes, chondrocytes, ostéocytes, leur rôle endogène est le maintien des niches de cellules souches (dont hématopoïétique), participant à l'homéostasie des organes.

Leur rôle dans le cancer peut être indirect; via l'effet sur la tumeur, et directe par transformation maligne. Les chimiokines sécrétées peuvent favoriser l'émergence de métastases. Elles contribuent à la transformation maligne via la modulation du métabolisme mitochondrial, des protéines de réparation de l'ADN et des régulateurs du cycle cellulaire.

Les glioblastomes (GBM), tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'adulte, de pronostic sombre, ont une grande résistance aux traitements due à une extrême plasticité, liée à la présence de cellules souches cancéreuses. Les CSM présentes dans leur microenvironnement, avec un dialogue bidirectionnel avec les cellules tumorales, semblent avoir un grand impact sur la croissance tumorale, la résistance aux traitements, et constitueraient alors une cible thérapeutique dans les gliomes.

Alors que la population générale est chroniquement exposée à de multiples contaminants environnementaux tels que les pesticides à basse dose, on sait que des produits chimiques ayant un mode d'action similaire, peuvent produire des effets combinés à des doses bien inférieures dose sans effet nocif observé. Nous avons montré que des CSM exposées chroniquement in vitro à des doses dont les plus faibles sont de l'ordre de grandeur des valeurs d'exposition alimentaire, d'un mélange de sept pesticides courants présentaient, une modification permanente du phénotype, de la différenciation vers l'adipogénèse, avec entre autre, une induction spécifique sur ce tissu, d'une sénescence liée au stress oxydatif.

Nous avons donc émis l'hypothèse que ce type d'exposition des populations, pourrait induire un vieillissement cellulaire prématuré de ce tissu souche.

Les CSM exposées au mélange, celles gardées en culture prolongée ou obtenues à partir de donneur âgés ont été comparées par analyse RNAseq.

L'expression protéique des marqueurs métaboliques associés au vieillissement cellulaire, la sénescence et les fonctions immunomodulatrices des CSM ont été analysés.

Nos résultats montrent des caractéristiques communes d'un tissu âgé induit par l'exposition au mélange de pesticides, à une culture prolongée de MSC et, dans une certaine mesure, aux MSC provenant d'un donneur âgé, ce qui suggère que le vieillissement cellulaire accéléré peut être induit par des doses non cytotoxiques de pesticides combinés qui nous environnent. Nos résultats suggèrent que, par leur effet de vieillissement prématuré, les MSC pourraient participer à l'accélération de pathologies telles que l'obésité, les maladies dégénératives et les cancers.

Les perspectives : évaluer l'impact du microenvironnement modifié par les pesticides (+/- d'autres polluants) sur l'agressivité, l'invasion et la réponse aux traitements. Ceci, afin de faire le lien entre exposition et évolution tumorale et déterminer des mécanismes à cibler dans les MSC pouvant prévenir l'évolution de la maladie et améliorer la réponse thérapeutique.

