

MARDI 16 SEPTEMBRE 2025

MAS, Paris 13e

10 rue des terres au curé



LA PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE POUR L'ÉTUDE DU MICRO- ENVIRONNEMENT TUMORAL

GROUPE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL



LA PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE POUR L'ÉTUDE DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

16
SEPT
2025

Coordination scientifique : Groupe de travail « Micro-environnement tumoral » du Cancéropôle IDF

9:00 Introduction de la journée
Sophie SIBERIL, co-coordinatrice du groupe MET

9:10 La protéomique pour les biologistes et médecins : techniques et méthodologies
Virginie REDEKER, U Paris Saclay, CEA

WORKSHOP PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE

Modération : Marion ESPELI, Samia MOURAH

9:40 Décryptage du mécanisme multi-cible de l'Auranofine dans une lignée cellulaire de cancer de l'ovaire par profilage métallomique
Giovanni CHIAPPETTA, ESPCI Paris - PSL

10:05 Recherche de biomarqueurs par protéomique : sommes-nous prêts ?
Chiara GUERRERA, Institut Necker

10:30 Protéomique spatiale
Rémy NICOLLE, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI)
Hélène CAZIER, Plateforme Imagerie Moléculaire, CRI

10:55 PAUSE CAFÉ

11:25 Présentations éclaircies de plateformes franciliennes
Spectrométrie de masse protéomique, Institut Curie - Florent DINGLI
Spectrométrie de masse Biologique et protéomique, ESPCI - Joëlle VINH
Proteom'IC, Institut Cochin - Emilie-Fleur GAUTIER
ProtéoSeine, Institut Jacques Monod - Guillaume CHEVREUX

TABLE RONDE

Animation : Joëlle VINH

11:45 Mise en perspective de l'apport et des limites des différentes approches
Hélène CAZIER, Rémy NICOLLE, CRI, U Paris Cité, AP-HP, Inserm, CNRS
Guillaume CHEVREUX, Institut Jacques Monod, U Paris Cité
Florent DINGLI, Institut Curie
Emilie-Fleur GAUTIER, Institut Cochin, U Paris Cité, Inserm, CNRS
Chiara GUERRERA, Institut Necker, U Paris Cité, AP-HP, Inserm, CNRS
Giovanni CHIAPPETTA, ESPCI Paris - PSL
Virginie REDEKER, U Paris Saclay, CEA, Inserm, CNRS

12:15 DÉJEUNER ET SESSION POSTER

KEYNOTE LECTURE

Modération : Chiara GUERRERA

13:45 Protéomique (et métabolomique) par spectrométrie de masse pour élucider les interactions métaboliques entre la tumeur et son microenvironnement
Angela BACHI, IFOM ETS - The AIRC Institute of Molecular Oncology

SESSION JEUNES CHERCHEURS

Modération : Armelle BLONDEL

14:45 Mirko MININI, Centre de Recherche Saint Antoine : Des nanoparticules activées par laser reprogramment le microenvironnement tumoral en améliorant le blocage de PD-1 et la réponse des cellules T dans le cholangiocarcinome

Anne CALVEZ, Centre de Recherche des Cordeliers : Le GABA intratumoral révèle une nouvelle voie de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans les tumeurs positives aux structures lymphoïdes tertiaires

Mohammed BAGHDADI, Centre de Recherche Saint-Antoine : Les cellules endothéliales et cancéreuses activées par le cancer agissent en synergie pour augmenter la génération de thrombine dans les tumeurs

Mohamed Mounib BENIMAM, Institut Pasteur : Analyse statistique des motifs spatiaux dans les images du microenvironnement tumoral

Adrien THOMAS, Institut Curie : L'intégration transcriptomique-protéomique dans la tumeur résiduelle post-chirurgicale révèle un profond remodelage du microenvironnement

Lucas BLASQUEZ, UPEC-IMRB : Rôles des métabolites dans la reprogrammation du microenvironnement tumoral

Pierre-Alexis DA COSTA, Centre de Recherche des Cordeliers : Décrypter le paysage stromal et l'organisation des structures lymphoïdes tertiaires dans le cancer du poumon non à petites cellules grâce à l'immunofluorescence multiplexe

16:30 PAUSE CAFÉ ET DÉLIBÉRATION DU JURY

16:50 Remise des prix et conclusion
Eric TARTOUR, co-coordonateur du groupe de travail



WORKSHOP : PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE

VIRGINIE REDEKER

Université Paris Saclay, CEA, CNRS, Inserm

ABSTRACTS

COMMUNICATIONS WORKSHOP

Le déchiffrement de l'hétérogénéité tumorale ainsi que des interactions complexes entre les cellules malignes et leur microenvironnement représentent un enjeu primordial pour améliorer les traitements des cancers. Créer et renforcer un réseau de chercheurs / ingénieurs franciliens développant différentes approches ou modèles via un workshop thématique a pour objectif de **partager et rendre accessibles des « savoir-faire » et des outils permettant l'étude du microenvironnement tumoral pour une utilisation nominale de modèles optimisés.**

LA PROTÉOMIQUE POUR LES BIOLOGISTES ET MÉDECINS : TECHNIQUES ET MÉTHODOLOGIES

La protéomique concerne l'étude à large échelle de l'ensemble des protéines exprimées dans un organisme, un tissu ou un fluide biologique dans un contexte biologique donné et à un moment donné. Cette discipline permet non seulement d'identifier, quantifier et caractériser les protéines, mais aussi d'étudier les interactions protéines-protéines qu'elles établissent et leurs modifications post-/co-traductionnelles, apportant ainsi de précieux renseignements pour comprendre les dérégulations moléculaires dans des conditions pathologiques. La nécessité de bien définir la question biologique avant de choisir une stratégie protéomique sera abordée. Les grandes étapes d'une stratégie protéomique seront présentées, ainsi que les principales techniques, dont les développements récents offrent des perspectives très prometteuses, tant en recherche fondamentale qu'en clinique. Parmi elles, les techniques de préparation et de traitement des échantillons à analyser occupent une place essentielle pour garantir des échantillons protéiques représentatifs et exploitables. L'analyse par spectrométrie de masse des protéines de l'échantillon sélectionné permet ensuite d'identifier, quantifier et caractériser les protéines, y compris les protéines peu abondantes présentes dans des échantillons hétérogènes disponibles en petites quantités, grâce à l'utilisation d'instruments de pointe. Les avancées technologiques en termes de sensibilité, débit, robustesse, méthodes innovantes d'acquisitions de données et d'analyse des données intégrant l'intelligence artificielle, font de la protéomique par spectrométrie de masse un outil particulièrement puissant pour analyser en profondeur les protéines d'échantillons complexes, et décrypter la composition moléculaire et l'hétérogénéité fonctionnelle de systèmes biologiques complexes tels que le microenvironnement tumoral. Les récentes évolutions dans le domaine de la protéomique, en particulier appliquées à l'étude de la cellule ou à l'analyse spatio-temporelle de tissus, offrent de nouvelles perspectives pour décoder l'hétérogénéité moléculaire au niveau tissulaire et cellulaire, et ouvrent de nouvelles pistes pour le diagnostic et les stratégies thérapeutiques.

WORKSHOP : PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE

GIOVANNI CHIAPPETTA

PSL - ESPCI-Paris

DÉCRYPTAGE DU MÉCANISME MULTI-CIBLE DE L'AURANOFINE DANS UNE LIGNÉE CELLULAIRE DE CANCER DE L'OVAIRE PAR PROFILAGE MÉTALLOMIQUE

Les cellules cancéreuses gèrent des niveaux basaux élevés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) en hyperactivant leurs défenses antioxydantes. Cibler ces systèmes afin de perturber l'homéostasie redox représente une stratégie thérapeutique prometteuse. L'Auranofine (AF), un médicament à base d'or actuellement réutilisé pour diverses maladies, y compris le cancer de l'ovaire, altère l'équilibre redox en inhibant la thioredoxine réductase (TrxR), en formant des adduits soufre-or et sélénium-or, et en augmentant les niveaux de ROS jusqu'à des seuils cytotoxiques. Cependant, un nombre croissant de preuves soutiennent un mécanisme d'action multi-cible pour l'AF. Dans cette étude, nous avons exploré les cibles cellulaires de l'AF à l'aide d'une approche intégrée combinant la protéomique classique, la protéomique redox et la métallomique. L'un des principaux défis était l'identification des protéines liées à l'AF, car les adduits or-thiol sont instables dans les conditions standards de digestion protéomique. Nous avons optimisé ces conditions et démontré que les peptides liés à l'or produisent un ion fragment caractéristique distinctif, ce qui améliore l'analyse LC-MS/MS et la validation des cibles. Notre protocole métallomique optimisé a permis l'identification directe des cibles de l'AF in vitro. Cependant, la détection directe dans des lignées cellulaires de cancer de l'ovaire a été entravée par de faibles concentrations intracellulaires d'or. Pour surmonter cette limitation, nous avons développé une stratégie d'enrichissement indirecte basée sur la biotinylation des thiols coordonnés à l'or, couplée à la méthode SILAC. Cette approche a amélioré la sensibilité de détection et réduit les faux positifs, permettant l'identification des cibles connues de l'AF in cellulo. Notamment, notre approche a également révélé des protéines de repliement redox du réticulum endoplasmique (RE) comme nouvelles cibles potentielles, en accord avec le stress du RE induit par l'AF observé précédemment. Dans l'ensemble, cette étude souligne les défis de la spéciation directe de l'or dans les cellules et apporte de nouvelles perspectives sur les mécanismes multi-cibles à l'origine de l'activité anticancéreuse de l'AF.

WORKSHOP : PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE

CHIARA GUERRERA

Institut Necker, U Paris Cité, AP-HP, Inserm, CNRS

RECHERCHE DE BIOMARQUEURS PAR PROTÉOMIQUE : SOMMES-NOUS PRÊTS ?

La recherche sur les biomarqueurs reste l'une des applications les plus prometteuses mais aussi les plus difficiles de la protéomique, avec des implications importantes pour la médecine personnalisée et la surveillance des maladies. Malgré l'enthousiasme initial, ce domaine a connu des revers en raison d'une combinaison de variabilité pré-analytique, de débit limité et de robustesse insuffisante des méthodes traditionnelles basées sur la spectrométrie de masse. Des leçons difficiles ont été apprises, et aujourd'hui, les progrès de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ont commencé à remédier à bon nombre de ces limites, nous amenant à ce que l'on pourrait qualifier de « fin du début » de la protéomique clinique.

Dans cette présentation, j'aborderai la découverte de biomarqueurs à l'aide des technologies protéomiques, en soulignant à la fois les défis persistants et les avancées clés qui ont permis de réels progrès. Je présenterai des études de cas issues d'analyses protéomiques réalisées sur des cohortes de biofluides et de biopsies de tissus cutanés, en mettant l'accent sur les stratégies utilisées pour réduire la variabilité et améliorer la reproductibilité. Ces exemples démontrent comment une conception minutieuse des études, des protocoles standardisés et des instruments robustes peuvent fournir des informations biologiquement et cliniquement significatives, même dans des populations de patients complexes et hétérogènes. En outre, j'illustrerai la force unique de la LC-MS/MS dans l'analyse des modifications post-traductionnelles, en mettant l'accent sur la phosphorylation. À l'aide d'échantillons provenant de patients, nous sommes désormais en mesure d'explorer les voies de signalisation spécifiques à certaines maladies et d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles avec une profondeur et une précision accrues.

Dans l'ensemble, cette présentation soulignera le potentiel croissant de la protéomique clinique dans la découverte de biomarqueurs et la médecine translationnelle. Bien que des défis subsistent, notamment en matière d'évolutivité, de validation et d'intégration dans les flux de travail cliniques, le domaine dispose désormais des outils et de l'expérience nécessaires pour les surmonter. Ces développements ouvrent la voie à des solutions de soins de santé plus efficaces et individualisées, basées sur les signatures moléculaires des cohortes de patients.



WORKSHOP : PROTÉOMIQUE À LARGE ÉCHELLE

REMY NICOLLE, HELENE CAZIER

Centre de Recherche sur l'Inflammation, U Paris Cité, AP-HP, Inserm, CNRS

PATHOLOGIE ET PROTÉOMIQUE : ANALYSE SPATIALE DES PROTÉINES DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL PAR IMAGERIE PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE

L'hétérogénéité spatiale, les interactions épithélio-stromales et l'infiltration immunitaire sont des caractéristiques clés du microenvironnement tumoral (TME), qui influencent de manière déterminante la biologie des tumeurs. Pour appréhender cette complexité, il est essentiel de recourir à des approches analytiques capables de préserver le contexte spatial tout en offrant une profondeur moléculaire suffisante. La protéomique spatiale s'est ainsi imposée comme une stratégie puissante pour étudier la distribution des protéines directement au sein des coupes tissulaires, permettant de révéler des processus biologiques localisés souvent masqués par une analyse globale.

Parmi les technologies disponibles en protéomique spatiale, l'imagerie par spectrométrie de masse (MSI) se distingue par sa capacité multiplexe et sans marquage, autorisant une cartographie moléculaire non ciblée des échantillons tissulaires. Cet exposé détaille ainsi comment la MSI peut être exploitée pour l'étude du microenvironnement tumoral. Un workflow y est détaillé, intégrant l'annotation histologique, l'acquisition MSI et l'identification protéique avec une attention particulière portée aux tissus fixés et inclus en paraffine (FFPE). Enfin, les défis méthodologiques actuels — techniques et bio-informatique avec l'interprétation des données — seront abordés. Par ailleurs, les opportunités offertes par l'intégration de la MSI avec d'autres approches spatiales omiques seront mises en lumière, afin de permettre une compréhension plus globale du microenvironnement tumoral.

KEYNOTE LECTURE

ANGELA BACHI

IFOM ETS - The AIRC Institute of Molecular Oncology, Milan

MASS SPECTROMETRY-BASED PROTEOMICS (AND METABOLOMICS) TO ELUCIDATE TUMOR- MICROENVIRONMENT METABOLIC INTERACTIONS.

Le métabolisme lipidique est souvent dérégulé dans le cancer. En effet, l'augmentation de la synthèse, du stockage et de l'absorption des lipides contribue à la prolifération, la survie, l'invasion et la métastase des cellules cancéreuses. Le remodelage du métabolisme lipidique a été associé à l'activation de voies de signalisation oncogéniques, ainsi qu'au dialogue avec le microenvironnement tumoral. Cependant, les mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses deviennent dépendantes des lipides restent encore largement inconnus.

En appliquant des approches de protéomique et de lipidomique, nous avons découvert que BACE2, une bêta-sécrétase souvent surexprimée dans les tumeurs solides³, est un modulateur du métabolisme lipidique, dont l'activité influence la croissance des cellules cancéreuses. En particulier, nous avons observé que le niveau de protéine BACE2 est corrélé à une augmentation de la biosynthèse lipidique et à l'accumulation de gouttelettes lipidiques (LDs) dans des lignées cellulaires cancéreuses, ainsi qu'à un pronostic défavorable dans le mélanome, le cancer du pancréas et le gliome.

Pour mieux comprendre cette corrélation au niveau moléculaire, nous avons utilisé des analyses de secretome et de protéome membranaire par spectrométrie de masse afin d'identifier de nouvelles cibles de BACE2 relarguées dans l'espace extracellulaire. Nous avons également appliqué des approches de N-terminomique et LiP-MS pour valider les clivages médiés par BACE2. Par ailleurs, à l'aide de techniques de lipidomique, nous avons caractérisé le remodelage du métabolisme lipidique induit par des perturbations de l'activité de BACE2.

Cette approche multi-omique a permis d'identifier de nouvelles vulnérabilités métaboliques qui pourraient être ciblées dans le cadre de thérapies anticancéreuses.

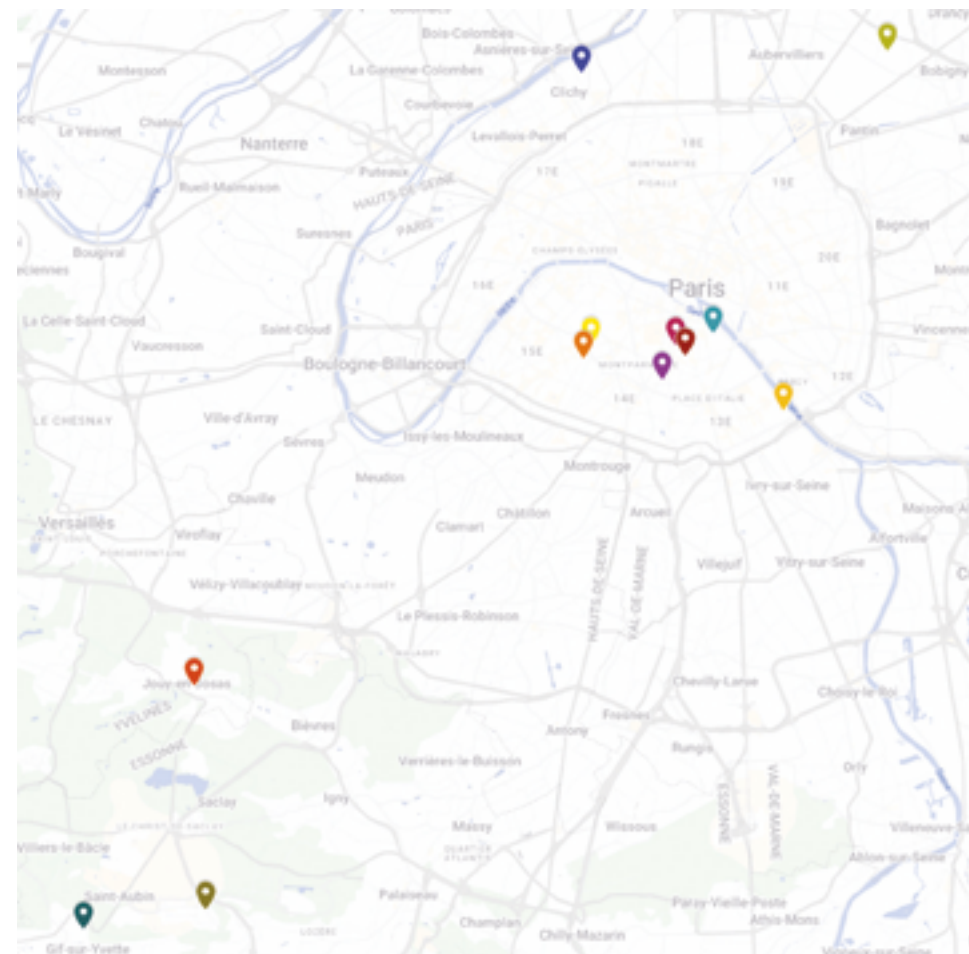
ABSTRACTS

SESSION POSTERS TECHNOLOGIES & PLATEFORMES

Lors de la pause méridienne, une session poster vous permettra d'échanger avec **plusieurs plateformes franciliennes en protéomiques** sur leurs **expertises et services pour accompagner les chercheurs dans leurs projets**.

Le développement technologique dans le domaine de la protéomique étant en constante accélération, des **industriels ont également été invités à y présenter des technologies émergentes en protéomique avec un focus sur les dernières innovations et solutions développées pour la recherche**.

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES



- Plateforme CurieCoreTech LSMP
- Plateforme MS3U @IBPS
- Plateforme PAPPISO
- Plateforme PPN - SFR Necker
- Plateforme PPUP13
- Plateforme PROTEOM'IC
- Plateforme ProteoSeine @IJM
- Plateforme Proteomic @IPSIT
- Plateforme Protéomique @UTechS MSBio
- Plateforme SiCaPS Gif
- Plateforme SMBP - Proteomics @PSL
- Plateforme iMAP



Réseau des Plateformes de Protéomique d'Île-de-France PPIF : <http://pappso.inra.fr/ppif>

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES

INSTITUT CURIE

Florent DINGLI

CURIECORETECH SPECTROMÉTRIE DE MASSE PROTÉOMIQUE (LSMP)

Créée en 2001, l'installation de protéomique par spectrométrie de masse CurieCoreTech (LSMP) de l'Institut Curie fournit des services protéomiques avancés aux équipes de recherche internes et externes. Dirigée par le Dr Damarys Loew, l'équipe pluridisciplinaire composée d'experts en spectrométrie de masse, en biologie et en bio-informatique, associe une instrumentation de pointe à une expertise scientifique approfondie afin de concevoir et de mettre en place des expériences personnalisées pour diverses questions biologiques.

Le LSMP offre aux chercheurs des services et des outils qui les aident à analyser les protéines (identification des protéines, comparaison des protéomes, analyse des modifications post-traductionnelles, identification des partenaires d'interaction de la protéine d'intérêt, etc...) par spectrométrie de masse. L'une des approches les plus prometteuses est la possibilité de combiner l'analyse qualitative et quantitative en une seule injection (pour les échantillons de recherche, cela signifie une sensibilité élevée et la quantification de toutes les protéines identifiées). L'objectif est de fournir plus rapidement des hypothèses scientifiques à nos collaborateurs, en permettant la validation fonctionnelle de nos candidats quantifiés.

Le LSMP collabore également avec l'U1331 pour développer des méthodes d'analyse de données et des solutions logicielles. L'installation conçoit des stratégies analytiques innovantes et des outils bioinformatiques, tels que la suite myProMS, afin de relever (ou de s'attaquer) aux défis technologiques émergents et d'accélérer la découverte scientifique.

Équipé de technologies de pointe, dont deux spectromètres de masse Thermo Orbitrap Astral couplés à des systèmes HPLC Vanquish neo, le LSMP offre un débit analytique important à haute résolution. En tant qu'installation de protéomique d'Île de France labellisée par l'IBISA et membre principal de Proteomics@PSL, Core for Life et des réseaux de protéomique de Paris, le LSMP garantit des flux de travail conformes aux meilleures pratiques, une assurance qualité et une intégration transparente dans les infrastructures de recherche régionales et nationales.

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES

INSTITUT COCHIN

Emilie-Fleur GAUTIER

PROTEOM'IC, PLATEFORME D'ANALYSES PROTÉOMIQUES PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE

Proteom'IC est la plateforme de spectrométrie de masse appliquée à la protéomique de l'Institut Cochin. Elle est ouverte à toutes les équipes de recherche publiques ou privées, en France comme à l'international. De par son implantation au sein d'une université à orientation santé et sa proximité avec des centres hospitaliers, la plateforme réalise des analyses au service de projets de recherche fondamentale, biomédicale ou clinique. Proteom'IC est labellisée IBISA depuis 2008 et certifiée ISO 9001 depuis 2012.

L'équipe de Proteom'IC, composée de 8 ingénieurs permanents, prend en charge l'ensemble des étapes des analyses : de l'extraction protéique à l'analyse nanoLC-MS/MS (grâce à 3 spectromètres de masse haute résolution), jusqu'aux analyses statistiques et fonctionnelles des données. La plateforme propose des prestations pour l'analyse quantitative comparative de protéomes complets, de phosphoprotéomes, d'autres modifications post-traductionnelles (sur demande), la recherche de partenaires protéiques, ou encore l'identification et la caractérisation de protéines. Nos ingénieurs travaillent sur une grande variété d'échantillons : cellules, tissus congelés, tissus FFPE, fluides biologiques, microvésicules, etc.

Proteom'IC réalise également des analyses fonctionnelles dans le cadre de projets transcriptomiques et métabolomiques, avec la possibilité de mener des analyses intégratives.

Grâce à son expertise, Proteom'IC vous accompagne sur de nombreuses thématiques : recherche de biomarqueurs ou de cibles thérapeutiques, exploration des mécanismes moléculaires, ou encore analyse de l'impact de traitements sur les fonctions cellulaires.

Depuis 2022, Proteom'IC est également certifiée qualité NFX50-900 pour ses activités de recherche et développement technologique. Elle s'engage dans une démarche constante d'innovation afin de répondre au mieux aux besoins des équipes de recherche qui utilisent ses services.



PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES

INSTITUT JACQUES MONOD

Guillaume CHEVREUX

PLATEFORME PROTEOSEINE

ProteoSeine est la plateforme protéomique de l'Institut Jacques Monod, UMR 7592 Université Paris Cité - CNRS. Elle est située depuis début 2009 dans le bâtiment Buffon, au 15 rue Hélène Brion, 75205 Paris CEDEX 13 - France. Notre mission est de fournir à la communauté des chercheurs en biologie les compétences et les services les plus récents afin de les aider à intégrer les approches protéomiques dans leurs projets. Le centre traite une grande variété d'échantillons, notamment des lysats tissulaires et cellulaires, ainsi que des biofluides, provenant d'une grande diversité d'organismes. Les analyses les plus courantes consistent à quantifier des protéomes complexes dans différentes conditions biologiques ou à rechercher des protéines partenaires à l'aide d'expériences de pulldown. La protéomique à haut débit est réalisée sur la plateforme à l'aide de workflows de quantification standardisés, reproductibles et sans marquage. Le laboratoire met également en œuvre un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) et des suites logicielles qui sont mises à jour afin de garantir la traçabilité des données et la gestion à long terme des métadonnées. Les analyses protéomiques classiques « bottom-up » attribuent des valeurs d'abondance globales aux protéines afin de mieux comprendre les fonctions dérégulées dans des contextes pathologiques. Cependant, se concentrer uniquement sur l'abondance des protéines revient à ignorer l'important rôle biologique des modifications post-traductionnelles (PTM), qui sont de puissants régulateurs de la fonction des protéines. Cela est particulièrement vrai dans la recherche sur le cancer, où les PTM telles que l'acétylation, la méthylation ou la phosphorylation jouent un rôle clé dans pratiquement tous les processus biologiques cellulaires. C'est pourquoi l'équipe développe particulièrement son expertise dans l'analyse quantitative différentielle des PTM en mettant au point des étapes d'enrichissement en peptides modifiés ou des flux de travail dédiés à la protéomique approfondie. Enfin, l'équipe développe des méthodes de chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS) pour analyser les protéines intactes et les protéoformes. Ces méthodologies sont également utilisées pour fournir des services de caractérisation des protéines recombinantes thérapeutiques, un domaine dans lequel l'équipe possède également une solide expertise. N'hésitez pas à nous contacter par e-mail à l'adresse spectrodemasse@ijm.fr ou à visiter notre site web pour plus d'informations (<https://www.ijm.fr>).

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES

CENTRE DE RECHERCHE SUR L'INFLAMMATION

Hélène CAZIER

PLATEFORME IMAGERIE MALDI

La plateforme iMAP, dédiée à l'imagerie moléculaire, offre une expertise avancée en imagerie par spectrométrie de masse MALDI (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) appliquée aux tissus congelés ou fixés, pour l'analyse de protéines, peptides, lipides et glycannes. La plateforme dispose de l'ensemble des équipements nécessaires à la chaîne analytique complète : préparation des coupes tissulaires (cryostat, microtome), traitements adaptés des lames selon les cibles moléculaires, acquisitions par spectrométrie de masse (MALDI TOF-TOF), ainsi qu'outils de traitement statistique et bioinformatique des données.

L'objectif de la plateforme iMAP est de développer une approche innovante d'imagerie multimodale, intégrant l'imagerie par spectrométrie de masse (MSI), l'analyse histologique et l'immunohistochimie, afin de produire une cartographie moléculaire in situ la plus exhaustive possible. Dans un environnement interdisciplinaire réunissant pathologistes, chercheurs fondamentaux, cliniciens et experts en sciences des données, iMAP vise à établir des liens entre les caractéristiques moléculaires et morphologiques des tissus, en tenant compte de leur hétérogénéité. L'objectif est de concevoir des signatures tissulaires MSI, d'identifier des biomarqueurs pertinents, et de rapprocher les connaissances fondamentales des applications cliniques.

Dans cette optique, la plateforme a intégré la MSI dans plusieurs workflows : (1) Par l'utilisation de la bio-informatique, pour une analyse conjointe des données MSI, histologiques et immunohistochimiques ; (2) Par la combinaison de la MSI et de la LC-MS/MS, appliquée à des régions tumorales microdisséquées, préalablement définies à partir des cartes MSI. Grâce à des collaborations axées sur les cancers primaires du foie, ces protocoles sont majoritairement appliqués sur le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cholangiocarcinome (CCA) et le carcinome hépatocellulaire-cholangiocarcinome combiné (CHC-CCA).

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES ACADÉMIQUES FRANCILIENNES

PSL - ESPCI PARIS

Joelle VINH

PLATEFORME SMBP SPECTROMÉTRIE DE MASSE BIOLOGIQUE ET PROTÉOMIQUE

Le Laboratoire de Spectrométrie de Masse Biologique et Protéomique (SMBP) de l'ESPCI Paris - PSL est un groupe de recherche qui se focalise sur l'identification et la caractérisation des protéines, peptides et molécules apparentées. Ses travaux visent à décrypter les mécanismes biologiques fondamentaux et les pathologies humaines, tout en développant des techniques analytiques miniaturisées de pointe avec des applications dans des domaines variés allant des sciences biomédicales à l'archéologie.

Le laboratoire héberge une plateforme de protéomique et spectrométrie de masse de pointe, labellisée depuis 2001, forte de cinq spectromètres à très haute résolution, incluant les analyseurs à temps de vol (type TOF/TOF ou Astral), ou à transformée de Fourier hybrides (type Q/Orbitrap ou trappe/Q/Orbitrap), associant les cartographies en mode MALDI ou le couplage nanoLC-MS. L'équipe y développe des approches analytiques innovantes, notamment les approches de nanochromatographie, la fragmentation multimodale, pour analyser des mélanges complexes et les modifications post-traductionnelles des protéines. Cette recherche de pointe assure aux jeunes chercheurs une formation sur les technologies les plus avancées du secteur, avec une ouverture progressive vers les stratégies multiomiques et la microfluidique.

Intégré à l'ESPCI Paris et à l'Université PSL, le SMBP offre un environnement scientifique et académique d'excellence. L'encadrement par une équipe de chercheurs hautement qualifiés se traduit par de nombreuses publications dans des revues scientifiques de premier plan. Le laboratoire est également très impliqué dans la communauté scientifique, notamment à travers la Société Française de Spectrométrie de Masse (SFSM). Le SMBP propose une formation complète qui prépare les chercheurs aux réalités du métier, favorisant leur insertion professionnelle.

Notre mission est de faire progresser la connaissance du monde des protéines et de contribuer au développement de solutions pour les défis de demain.

TECHNOLOGIES ÉMERGENTES EN PROTÉOMIQUE

ALAMAR BIO

Amélie CASTRO

LE PROFILAGE PROTÉOMIQUE SANGUIN IDENTIFIE L'OSMR COMME UN NOUVEAU BIOMARQUEUR

F Ravandi¹, HM Kantarjian¹, PK Reville¹

¹Centre MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, Houston, Texas, États-Unis. ²Centre Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada

Contexte : La stratification des risques dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA) est essentielle pour adapter temporellement le début des traitements. L'approche de stratification des risques la plus largement utilisée est celle de l'European LeukemiaNet (ELN), qui nécessite généralement une biopsie de la moelle osseuse et des tests génomiques. L'inflammation est de plus en plus reconnue comme un facteur critique dans la LMA. De nouveaux biomarqueurs issus de tests sanguins fiables sont nécessaires pour stratifier avec précision et efficacité les risques chez les patients qui ont nouvellement reçu un diagnostic d'une LMA.

TECHNOLOGIES ÉMERGENTES EN PROTÉOMIQUE

ILLUMINA

Alessandro MARTINO, Charles ANDRE

WORKFLOW ET PERFORMANCES DU TEST ILLUMINA PROTEIN PREP 9.5K

Andrew Slatter^{2}; Mike Dorwart¹; Mike Mehan¹; Simon Freedman¹; Izabel Cavassim Alves Ines¹; Nithya Subramanian²; Dave Jones²; Yang Cao²; Carlo Randise-Hinchliff¹; Steven Norberg¹; Fiona Kaper¹.*

¹ Illumina Inc., San Diego, California, USA, ² Illumina Inc., Cambridge, Cambridgeshire, UK

À usage exclusif de la recherche. Ne pas utiliser dans le cadre de procédures diagnostiques

Contexte : Illumina Protein Prep (IPP) est une solution d'analyse protéomique à haut débit complète qui combine le séquençage de nouvelle génération d'Illumina avec la technologie SOMAmerTM de Standard BioTool. Cette approche puissante utilise des SOMAmers (Slow Off-rate Modified Aptamers) qui se lient aux protéines avec une forte affinité. Nous présentons ici une version récemment mise à jour de l'IPP avec un menu élargi de 9 464 protéines humaines uniques basé sur un panel de 11 000 SOMAmer et des performances globales améliorées.

Matériaux et méthodes : Afin de déterminer les performances globales du test, 205 échantillons de plasma et de sérum provenant de donneurs appariés ont été répartis en plusieurs réplicats sur 24 cycles automatisés et séquencés à l'aide des systèmes NovaSeqTM. Les comparaisons par protéine ont été réalisées sur 31 échantillons de plasma. Un rapport de limite de détection (LoD) (population Q25/LoD déduite) a été calculé à partir d'une population saine de 200 échantillons.

Résultats : La précision médiane totale du test a été mesurée dans des réplicats de 5 donneurs et s'est avérée être d'environ 4,4 % CV dans le sérum et d'environ 5,5 % CV dans le plasma, avec un Q90 de 7,1 % et 8,4 % respectivement. La corrélation médiane de Spearman par SOMAmer était de 0,92, 0,87 et 0,82 pour essai versus essai, NGS versus NGS et NGS versus essai respectivement. Le pourcentage de cibles protéiques supérieures à la LoD était d'environ 92 % dans le plasma et d'environ 95 % dans le sérum.

Conclusion : cette étude montre que la nouvelle version d'Illumina Protein Prep offre de bonnes performances avec une grande précision, une sensibilité analytique élevée et une concordance étroite avec les résultats des microarrays utilisés précédemment.

TECHNOLOGIES ÉMERGENTES EN PROTÉOMIQUE

STANDARD BIOTOOLS

Nicolas ORTEGA-LINARD

DÉVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN TEST SANGUIN BASÉ UNIQUEMENT SUR DES PROTÉINES POUR PRÉDIRE LE RISQUE DE CANCER DU POU MON À CINQ ANS CHEZ LES ANCIENS FUMEURS

Clare Paterson, PhD, Leigh Alexander, PhD, Rachel Ostroff, PhD, Joseph Gogain, PhD, Yolanda Hagar, PhD, Hannah Biegel, PhD, Stephen Williams, MD, PhD

Le cancer du poumon est le deuxième type de cancer le plus fréquent et la principale cause de décès par cancer dans le monde, le tabagisme et l'âge avancé étant les principaux facteurs de risque. Il a été démontré que le dépistage annuel par tomographie à faible dose réduit la mortalité par cancer du poumon. Des outils pronostiques supplémentaires, en particulier ceux qui ne tiennent pas compte des données démographiques et des antécédents médicaux immuables, peuvent être utiles pour améliorer l'observance du dépistage et surveiller l'évolution du risque au fil du temps.

À l'aide du test SomaScanTM 7K, nous avons analysé environ 5 000 protéines dans 6 085 échantillons de plasma EDTA provenant de « fumeurs actuels ou anciens » (âgés de 50 à 73 ans) sans cancer connu lors de la troisième visite de l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Au total, 348 cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués dans cet échantillon, dont 75 dans les cinq ans suivant le prélèvement sanguin de la visite 3. Le délai avant le diagnostic du cancer du poumon a été modélisé à partir des mesures protéiques à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique chez 70 % des fumeurs de l'étude ARIC lors de la visite 3. Un modèle a été sélectionné sur la base des performances obtenues dans un sous-échantillon de 15 % et validé dans les 15 % restants des échantillons de la visite 3 de l'ARIC non utilisés pour l'entraînement ou la sélection du modèle.

Un modèle Weibull à sept caractéristiques, basé uniquement sur les protéines et utilisant le temps de défaillance accéléré (AFT), a été développé avec succès pour prédire la probabilité d'un diagnostic de cancer du poumon dans les cinq ans suivant le prélèvement sanguin. Les performances du modèle dans les ensembles de données d'entraînement, de sélection et de validation étaient respectivement de 0,76, 0,72 et 0,83 pour l'AUC. Sur la base des probabilités prédites par le modèle, les individus ont été stratifiés avec un taux d'événements sur cinq ans de 0,49 % contre 2,74 % dans les catégories à faible risque et à haut risque.

Nous avons développé avec succès un modèle basé uniquement sur des protéines sanguines qui prédit le risque de développer un cancer du poumon chez les fumeurs. Notre modèle protéique surpasse les facteurs de risque traditionnels du cancer du poumon et, en l'absence de facteurs immuables, il offre la possibilité de fournir un risque en temps réel, qui peut être évalué de manière répétée au fil du temps.

TECHNOLOGIES ÉMERGENTES EN PROTÉOMIQUE

STANDARD BIOTOOLS

Matthieu CHENE

DÉTECTION DE L'ACTIVITÉ IMMUNITAIRE DANS LES TUMEURS HUMAINES À L'AIDE D'APPROCHES D'IMAGERIE À HAUT DÉBIT DE LAMES ENTIÈRES UTILISANT LA CYTOMÉTRIE DE MASSE PAR IMAGERIE

Qanber Raza, Thomas D. Pfister, Yun-Jyh Chwee, Liang Lim, David Howell, Nikesh Parsotam, David King, Christina Loh, Sebastian Hedlund | Standard BioTools Canada Inc., Markham, ON, Canada

Le décryptage de la biologie spatiale du microenvironnement immunitaire tumoral (TIME) pourrait permettre aux chercheurs cliniques et translationnels de mieux évaluer les chances de succès d'une immunothérapie. La technologie Imaging Mass Cytometry™ (IMC™) est une technique d'imagerie biologique spatiale qui permet une caractérisation approfondie du TIME tout en conservant intégralement les caractéristiques spatiales des tissus à l'aide de 41 marqueurs simultanés.

Nous avons développé deux nouvelles méthodes d'imagerie de lames entières (WSI) pour la technologie IMC. Le mode Tissue Mode acquiert rapidement une image de l'ensemble du tissu qui peut être utilisée pour l'analyse quantitative de la biologie spatiale. Le mode Preview Mode échantillonne l'ensemble du tissu à un espacement prédéfini afin de capturer rapidement une image à basse résolution de tous les marqueurs exprimés, ce qui améliore l'identification éclairée des zones pour l'imagerie à haute résolution en mode Cell Mode sur la même lame. Les tissus tumoraux ont été colorés à l'aide d'un panel de 41 marqueurs composé du panel IMC Human Immuno-Oncology, conçu pour le profilage des cellules tumorales et immunitaires. L'imagerie en mode tissulaire, combinée à une analyse basée sur les pixels, a permis de quantifier les zones tissulaires contenant une abondance élevée ou faible de compartiments immunitaires myéloïdes et lymphoïdes, tumoraux et stromaux. Le mode Preview, associé à l'imagerie en mode Cell, suivi d'une analyse unicellulaire sur des régions tumorales sélectionnées, a permis d'identifier des populations cellulaires présentant différents états d'activation et profils d'expression. Dans l'ensemble, nous soulignons la puissance des plateformes IMC pour fournir des informations quantitatives sur la biologie spatiale du TIME.

TECHNOLOGIES ÉMERGENTES EN PROTÉOMIQUE

OLINK, THERMO FISHER SCIENTIFIC

Béchir BOUGHABA

LA PROTÉOMIQUE BASÉE SUR L'AFFINITÉ COMBINÉE À LA SPECTROMÉTRIE DE MASSE RÉVÈLE DES INFORMATIONS BIOLOGIQUES SUR LA SPÉCIFICITÉ TISSULAIRE DE LA MALADIE DANS 164 LIGNÉES CELLULAIRES CANCÉREUSES

*Ryan Lamers^{*1}, Klev Diamanti¹, Kirsty Wienand², Andrew Tuttle², Simone Zhang³, Francisca Vazquez² et Catarina Campbell³ ; ¹Olink Proteomics, Uppsala, Suède; ²Cancer Dependency Group, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts ; ³Cancer Data Science, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts*

La technologie Olink® associée au séquençage de nouvelle génération permet des mesures précises des protéines pour une meilleure compréhension de la biologie dans les applications cliniques. Les cellules cultivées sont d'excellents modèles biologiques pour étudier la spécificité tissulaire des maladies et fournir des informations plus précises sur les cibles médicamenteuses.

Cette étude a utilisé le portail Dependency Map (DepMap) pour réaliser le profilage protéomique basé sur l'affinité de 164 échantillons de lysats de cultures cellulaires, couvrant 45 cancers et 22 tissus distincts. Des analyses statistiques multidimensionnelles ont été utilisées pour évaluer les données protéomiques et identifier les signatures spécifiques de types de maladies et de tissus. Les données issues du profilage protéomique par spectrométrie de masse (MS) de lignées cellulaires chevauchantes ont également été superposées afin de fournir des informations sur la spécificité tissulaire des maladies et le développement de médicaments contre le cancer.

Le profilage protéomique des lysats cellulaires à l'aide d'Olink® Explore HT (> 5 400 protéines) a révélé que les profils protéiques cellulaires reflétaient la biologie spécifique des tissus et des maladies. La comparaison des données Olink avec les données transcriptomiques DepMap a révélé que la corrélation entre l'expression des protéines et celle de l'ARNm au niveau génétique était de 0,53, ce qui est supérieur aux corrélations entre l'expression de l'ARNm et les ensembles de données protéomiques MS.

La protéomique d'affinité a identifié 1 659 protéines non chevauchantes à l'aide de méthodologies basées sur la MS, principalement parmi les protéines à faible expression non détectées par la MS, et les profils protéiques ont été regroupés en fonction des types tissulaires. Par exemple, deux types de tumeurs cérébrales (le neuroblastome et le gliome) ont formé des clusters distincts l'un de l'autre et ont présenté des différences perceptibles.

L'analyse d'enrichissement des voies métaboliques a mis en évidence des schémas uniques spécifiques aux tissus. Les profils protéiques des cellules cérébrales cultivées étaient enrichis en voies métaboliques du système neuronal, tandis que les cellules cultivées représentant le tissu lymphoïde étaient enrichies en voies métaboliques du système immunitaire. Ainsi, les profils protéiques obtenus avec Olink Explore HT reflétaient avec précision la biologie sous-jacente des tissus, des maladies et des voies métaboliques.



ABSTRACTS

COMMUNICATIONS JEUNES CHERCHEURS

L'un des objectifs de cette journée est de renforcer le réseau de chercheurs franciliens travaillant sur le microenvironnement tumoral.

Pour mettre en avant le travail des jeunes chercheurs franciliens, un appel à communication a été organisé en amont de la journée. Un jury composé des membres du groupe de travail MET du Cancéropôle IDF attribuera en fin de journée deux prix aux meilleures communications orales.

DES NANOPARTICULES ACTIVÉES PAR LASER REPROGRAMMENT LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL EN AMÉLIORANT LE BLOCAGE DE PD-1 ET LA RÉPONSE DES CELLULES T DANS LE CHOLANGIOCARCINOME

Mirko MININI, Centre de recherche Saint Antoine

Communication orale

L'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer, réalisant des progrès remarquables au cours de la dernière décennie. Cependant, dans la plupart des tumeurs solides, son efficacité est souvent réduite en raison de la résistance immunitaire induite par le microenvironnement tumoral (TME). Dans les cancers fibreux, tels que le cholangiocarcinome (CCA), la matrice extracellulaire (ECM) et les fibroblastes associés au cancer (CAF) forment un stroma dense et rigide qui entrave l'infiltration des cellules immunitaires et favorise l'immunosuppression. Surmonter ces barrières physiques et biologiques est essentiel pour libérer pleinement le potentiel des approches immunothérapeutiques.

Nous avons développé une stratégie à double action combinant une thérapie photothermique (PTT) à l'aide de nanofleurs d'oxyde de fer décorées d'or (GIONFs) et un blocage du point de contrôle immunitaire PD-1. Cette approche a été évaluée dans des modèles précliniques de CCA, où des analyses protéomiques et des réseaux d'interactions protéine-protéine (PPI) ont permis d'évaluer son impact sur le remodelage de l'ECM, la modulation des CAF, l'activation immunitaire et la progression tumorale.

L'analyse protéomique a révélé que cette stratégie combinée reprogramme efficacement l'ECM et les sous-populations de CAF, réduisant la rigidité tumorale et transformant le TME d'un état immunologiquement froid à un état chaud. L'analyse STRING des réseaux PPI a identifié les principales voies moléculaires impliquées dans la présentation d'antigènes, l'activation des cellules T et le remodelage de l'ECM, mettant en lumière des cibles thérapeutiques potentielles pour amplifier la réponse immunitaire. Cette combinaison favorise l'infiltration des lymphocytes T cytotoxiques, diminue les signatures stromales immunosuppressives et améliore le contrôle tumoral.

Nos résultats soulignent le potentiel thérapeutique de la combinaison de la nanotechnologie et de l'immunothérapie pour remodeler le TME et surmonter la résistance à l'immunothérapie dans les tumeurs fibreuses comme le CCA. Le ciblage simultané de l'ECM et des points de contrôle immunitaires apparaît comme une stratégie prometteuse et polyvalente pour renforcer l'efficacité de l'immunothérapie contre les cancers desmoplastiques.



LE GABA INTRATUMORAL RÉVÈLE UNE NOUVELLE VOIE DE RÉSISTANCE AUX INHIBITEURS DE POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE DANS LES TUMEURS POSITIVES AUX STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES

Anne CALVEZ, Centre de Recherche des Cordeliers

Communication orale

Les structures lymphoïdes tertiaires (TLS), présentes dans le microenvironnement tumoral, jouent un rôle crucial dans le soutien des réponses immunitaires antitumorales locales. Leur détection dans la pratique clinique courante est très prometteuse, en raison de leur association avec une meilleure réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) et de meilleurs résultats cliniques dans divers cancers. Néanmoins, une proportion significative de patients présentant des tumeurs contenant des TLS ne répondent toujours pas aux ICI, ce qui suggère l'existence de mécanismes de résistance altérant les réponses antitumorales dans ces tumeurs. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé des jeux de données publics de scRNAseq (séquençage d'ARN à cellule unique), ainsi que des données de RNA-seq en vrac, de transcriptomique spatiale (Visium, 10X Genomics) et d'immunofluorescence multiplex (COMET, Lunaphore) sur des tumeurs positives aux TLS provenant de patients atteints de carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) métastatique traités par ICI.

L'analyse transcriptomique comparative entre les tumeurs ccRCC TLS-positives de patients répondeurs et non-répondeurs a révélé que le transport de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ($p = 0,00034$) constituait la signature la plus fortement régulée à la hausse dans les tumeurs des patients non-répondeurs (selon les critères RECIST v 1.1). L'analyse différentielle de l'expression génique a permis de définir des signatures du GABA significativement associées à l'absence de réponse aux ICI et à une survie plus faible chez les patients atteints de ccRCC.

La transcriptomique spatiale et la protéomique ont montré que le GABA était principalement produit par une sous-population de cellules tumorales ccRCC, particulièrement localisée à proximité des TLS chez les patients non-répondeurs ($p = 0,014$). Ces TLS présentaient une expression réduite des gènes impliqués dans la présentation d'antigènes, une expression élevée des gènes de l'IgA et une diminution de l'expression des gènes de l'IgG, suggérant une activation immunitaire dysfonctionnelle. Ce résultat est corroboré par la diminution de l'infiltration et de l'activation immunitaires observée dans les tumeurs à forte expression de GABA, à la fois par transcriptomique globale et immunofluorescence multiplex. Notre étude identifie le GABA comme un modulateur clé de la résistance aux ICI dans les tumeurs positives aux TLS, révélant ainsi de nouvelles stratégies potentielles de stratification des patients et de développement thérapeutique pour sensibiliser les tumeurs et améliorer l'efficacité de l'immunothérapie. Ce travail est en cours d'évaluation.

LES CELLULES ENDOTHÉLIALES ET CANCÉREUSES ACTIVÉES PAR LE CANCER AGISSENT EN SYNERGIE POUR AUGMENTER LA GÉNÉRATION DE THROMBINE DANS LES TUMEURS

Mohammed BAGHDADI, Centre de Recherche Saint-Antoine

Communication orale

Contexte : le type histologique, l'agressivité, le stade et l'expression du facteur tissulaire (TF) des cellules cancéreuses sont les principaux déterminants de leur « empreinte » procoagulante et de puissants prédicteurs du risque de thrombose associée au cancer. Les cellules cancéreuses contribuent à l'hypercoagulabilité sanguine en activant les cellules endothéliales dans le microenvironnement tumoral. Le facteur tissulaire (TF), exprimé directement par les cellules cancéreuses ou véhiculé par les vésicules extracellulaires dérivées de cellules cancéreuses (CaCe-dEVs), constitue le principal déclencheur de la génération de thrombine et joue un rôle crucial dans la prolifération et la migration des cellules cancéreuses.

Objectif : Évaluer l'impact de la coexistence des cellules cancéreuses avec les cellules endothéliales sur la génération de thrombine.

Matériels et méthodes : Des cellules cancéreuses du sein (MCF7), des cellules cancéreuses pancréatiques (BXP3) et des cellules endothéliales humaines (HUVEC) ont été co-cultivées et exposées à du plasma pauvre en plaquettes (PPP) normal, dilué à 10 % dans un milieu conditionné de type RPMI. La viabilité et la prolifération cellulaire ont été évaluées à l'aide du test AlamarBlue®. La génération de thrombine a été mesurée à l'aide du thrombogramme automatisé calibré (CAT). Trois rapports cellules cancéreuses / cellules endothéliales ont été testés : 2:1, 1:1 et 1:2.

Résultats : (1) Les cellules cultivées dans le milieu RPMI supplémenté avec 10 % de PPP normal n'ont montré aucun impact significatif sur la survie cellulaire dans les trois lignées étudiées. (2) L'exposition des HUVEC aux CaCe-dEVs a induit un profil procoagulant, avec expression de TF par les HUVEC et augmentation de la génération de thrombine. (3) Les vésicules dérivées de BXP3 ont induit une réponse procoagulante significativement plus forte chez les HUVEC que celles dérivées de MCF7. (4) La co-culture des HUVEC avec BXP3 ou MCF7 a encore augmenté la génération de thrombine par rapport aux cellules cancéreuses seules.

Conclusion : La coexistence des cellules cancéreuses avec les cellules endothéliales amplifie la génération de thrombine, suggérant une interaction synergique qui renforce l'état procoagulant. Cela souligne l'importance du microenvironnement tumoral dans l'hypercoagulabilité associée au cancer.



ANALYSE STATISTIQUE DES MOTIFS SPATIAUX DANS LES IMAGES DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

Mohamed Mounib BENIMAM, Institut Pasteur

Communication orale

Les avancées dans le marquage des tissus, l'imagerie et l'identification cellulaire automatisée permettent désormais de visualiser les types de cellules immunitaires dans les tumeurs humaines. Toutefois, il manque encore un cadre analytique pour étudier les motifs spatiaux au sein du microenvironnement tumoral (TME). Pour répondre à ce besoin, nous avons développé Spatiopath, un cadre fondé sur l'hypothèse nulle, permettant de distinguer les associations cellulaires immunitaires statistiquement significatives de celles qui sont aléatoires.

En utilisant des fonctions d'intégration pour cartographier les contours cellulaires et les régions tumorales, Spatiopath étend la fonction K de Ripley afin d'analyser à la fois les interactions cellule-cellule et cellule-tumeur. Nous avons validé cette méthode par des simulations synthétiques, puis l'avons appliquée à des images multicolores de coupes tumorales pulmonaires. L'analyse a révélé des motifs spatiaux significatifs, tels qu'une accumulation de mastocytes à proximité des lymphocytes T et de l'épithélium tumoral. Ces observations mettent en évidence des différences d'organisation spatiale, avec des mastocytes groupés près de l'épithélium et des cellules T localisées plus à distance.

Spatiopath permet une meilleure compréhension des réponses immunitaires et pourrait contribuer à l'identification de biomarqueurs prédictifs des résultats cliniques chez les patients.

L'INTÉGRATION TRANSCRIPTOMIQUE-PROTÉOMIQUE DANS LA TUMEUR RÉSIDUELLE POST-CHIRURGICALE RÉVÈLE UN PROFOND REMODELAGE DU MICROENVIRONNEMENT

Adrien THOMAS, Institut Curie

Communication orale

Le glioblastome (GB), tumeur cérébrale primitive la plus agressive et létale, reste un défi majeur, avec une survie médiane d'environ 8 mois malgré les traitements standards actuels, qui consistent généralement en une résection chirurgicale suivie d'une radiochimiothérapie concomitante. Si les effets des thérapies adjuvantes sur la progression du GB ont été largement étudiés, l'impact direct de la chirurgie sur le microenvironnement tumoral reste, quant à lui, mal compris. Cette étude vise à élucider le rôle de la résection chirurgicale dans le remodelage du microenvironnement et son influence sur la réponse ultérieure des cellules résiduelles de GB aux traitements, à travers une approche multiomique.

Nous avons développé un modèle murin syngénique pour étudier spécifiquement ces effets. Des lignées cellulaires de GB ont été implantées, suivies de résections chirurgicales calibrées en taille pour mimer celles réalisées chez l'humain. Les tumeurs résiduelles ont été prélevées un jour après la chirurgie afin de capturer les effets précoces des lésions chirurgicales sur l'écosystème tumoral. La robustesse de ce modèle a permis la génération d'un ensemble de données multiomiques complet, décrivant les altérations moléculaires post-chirurgicales, tant au sein des cellules tumorales que du microenvironnement. Ce jeu de données inclut des analyses protéomiques, phosphoprotéomiques et de transcriptomique unicellulaire (single-cell RNA-seq).

L'intégration de ces données, via des approches guidées par les données et par les connaissances biologiques préexistantes, a mis en évidence un profond remodelage des réseaux de communication cellule-cellule après la chirurgie, impliquant à la fois les cellules tumorales et celles du microenvironnement. En combinant la résolution unicellulaire de la transcriptomique avec la robustesse des données protéomiques et phosphoprotéomiques, nous avons pu relier une part significative des perturbations cellulaires observées (GRN) à des altérations des interactions ligand-récepteur. Cette approche nous a permis d'identifier les macrophages hypoxiques comme un nœud central de communication, jouant un rôle clé dans le remodelage du microenvironnement tumoral et dans la plasticité de la tumeur résiduelle après la chirurgie.

En conclusion, cette étude multiomique des effets post-chirurgicaux sur les cellules résiduelles de GB et leur microenvironnement a permis de révéler de nouvelles vulnérabilités potentielles, propres à une phase de progression tumorale encore peu explorée. Ces résultats pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à réduire l'agressivité du GBM après la chirurgie et à le rendre plus sensible aux traitements ultérieurs.



RÔLES DES MÉTABOLITES DANS LA REPROGRAMMATION DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

Lucas BLASQUEZ, UPEC-IMRB

Communication orale

Les métastases sont la cause principale de décès chez les patients atteints de cancer, malheureusement très peu d'option thérapeutiques sont disponible pour les cibler. Il est désormais évident que des processus indépendants des cellules sont impliqués dans le soutien de la dissémination tumorale. Les métabolites outre leur rôle de carburant énergétique pour les cellules tumorales ont été identifiés en tant que molécules de signalisation promotrices de la mobilité des cellules tumorales de façon indépendante de leur rôle sur la prolifération et la survie cellulaire.

L'analyse des métabolites circulants chez des souris porteuses de tumeurs mammaires a révélé que la concentration sanguine de glutamate ou d'aspartate est corrélée respectivement avec la quantité de tumeur primaire ou de métastases. Nous avons montré que ces métabolites augmentent le potentiel invasif des cellules tumorales, enclenchent les premières étapes de la tumorigénèse dans les cellules mammaires saines et reprogramment les fibroblastes pour la production d'un microenvironnement plus pro-invasif. Le glutamate et l'aspartate présentent donc un rôle central lors du développement tumoral en ciblant l'ensemble des cellules du microenvironnement. Enfin, les récepteurs de ces métabolites sont associés à un moins bon pronostic chez les patientes atteintes de cancers du sein triple négatif, et pourrait donc représenter de nouvelles cibles thérapeutiques pour limiter la progression et la dissémination métastatique.

Au travers d'une approche multi-omique intégrant des données de transcriptomique et métabolomique sur les cellules tumorales et fibroblastes ainsi qu'une analyse protéomique des matrices extracellulaires pro-invasives produites après stimulation glutamate ou aspartate, nous élucidons leur implication dans la formation d'un microenvironnement, cellulaire ou matriciel, pro-invasif et la formation des métastases.

DÉCRYPTER LE PAYSAGE STROMAL ET L'ORGANISATION DES STRUCTURES LYMPHOÏDES TERTIAIRES DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES GRÂCE À L'IMMUNOFLOUORESCENCE MULTIPLEXE

Pierre-Alexis DA COSTA, Centre de Recherche des Cordeliers

Communication orale

Introduction : Le microenvironnement tumoral (TME) du cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) est un écosystème complexe et hétérogène, composé de cellules tumorales, de cellules immunitaires, de fibroblastes associés au cancer (CAF) et de cellules endothéliales. Chez de nombreux patients, les lymphocytes B et T s'organisent en structures lymphoïdes tertiaires (TLS), associées à un bon pronostic. Cependant, les mécanismes régissant l'infiltration des cellules immunitaires et la formation des TLS restent mal compris. Nous émettons l'hypothèse que le phénotype des cellules tumorales, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les sous-types de CAF, ainsi que la composition de la matrice extracellulaire influencent collectivement l'infiltration immunitaire et l'organisation des TLS. Cette étude vise donc à caractériser le paysage stromal et immunitaire du TME, à l'aide d'une approche d'immunofluorescence multiplexe.

Matériels et méthodes : Nous analysons actuellement une cohorte rétrospective de 211 patients atteints de NSCLC. Grâce à l'immunofluorescence multiplexe, nous quantifions les densités de cellules B et T, la présence et les stades de maturation des TLS, les veinules endothéliales spécialisées, les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les CAF et les cellules tumorales. Les colorations sont analysées à l'aide du logiciel HALO, puis des analyses bioinformatiques permettent de classifier la cohorte en fonction des densités de cellules immunitaires et stromales, ainsi que des caractéristiques des TLS.

Résultats : Nous avons détecté au moins une TLS mature chez 204 des 211 patients, avec une médiane de 15 TLS par tumeur (6 structures de type follicule secondaire – SFL-TLS et 8 de type follicule primaire – PFL-TLS). Notamment, 81 % des patients présentaient des TLS matures de type follicule secondaire (SFL-TLS), représentant le stade de maturation le plus avancé. Comme attendu, une forte densité de SFL-TLS était corrélée à une meilleure survie globale. Les analyses en cours visent à associer la présence et le statut de maturation des TLS à des profils spécifiques de CAF et de vascularisation.

Discussion : Cette étude apportera des connaissances précieuses sur les relations entre les différentes composantes stromales, l'infiltration immunitaire et la formation des TLS. Notre classification immunitaire sera utilisée pour sélectionner deux groupes de patients pour une analyse de transcriptomique spatiale : l'un présentant une faible densité de TLS et l'autre une densité élevée (9 patients dans chaque groupe), dans le but d'identifier les déterminants moléculaires de la formation des TLS et de l'infiltration immunitaire.

CANCEROPÔLE ÎLE-DE-FRANCE
FÉDÉRER LA RECHERCHE FRANCILIENNE
EN CANCÉROLOGIE

Les huit institutions membres :

Assistance Publique Hôpitaux de Paris
CEPH - Fondation Jean Dausset
Gustave Roussy
Institut Curie
Institut Pasteur
Sorbonne Université
Université Paris Cité
Université PSL



Créé en 2004, le Cancéropôle Île-de-France compte 8 institutions membres et rassemble plus largement l'ensemble des forces de recherche franciliennes en cancérologie. Financé par l'INCa, il a pour mission :

- la structuration de la recherche francilienne dans le domaine du cancer via les actions de groupes de travail thématiques,
- l'animation du réseau de la recherche en cancérologie en Île-de-France,
- le financement de programmes de recherche structurants et émergents,
- l'accompagnement des chercheurs via des formations et la création d'outils pratiques.



LE GROUPE DE TRAVAIL MET

Le déchiffrement de l'hétérogénéité tumorale ainsi que les interactions complexes entre les cellules malignes et leur microenvironnement représente un enjeu primordial pour améliorer les traitements des cancers. L'objectif de ce groupe de travail est de créer un réseau de chercheurs, ingénieurs franciliens développant différentes approches ou modèles *in vivo*, *ex vivo*/*in vitro* et *in silico* pour l'étude du microenvironnement tumoral (MET) et permettre le partage de bonnes pratiques sur des technologies et modèles émergents.



Le Cancéropôle Île-de-France propose toute l'année des séminaires scientifiques, appels à projets et formations. Ces actions s'adressent à l'ensemble des cliniciens et chercheurs franciliens travaillant dans le domaine du cancer, ainsi que les patients et représentants de patients, ou les représentants institutionnels.



 www.canceropole-idf.fr