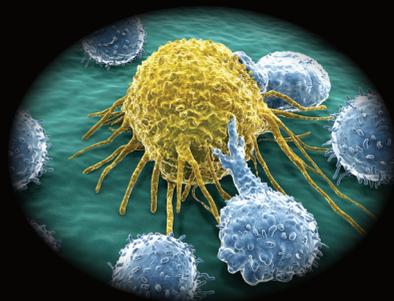


# JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'UNIVERSITÉ DE NANTES



Colloque n°4

## INFLAMMATION ET MACROPHAGES : quelle place en **CANCÉROLOGIE** et en **NEUROLOGIE** ?

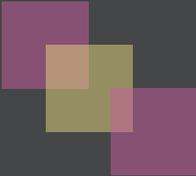


10 JUIN 2016

La Cité

Centre des congrès de

**NANTES**



## Comité scientifique

- **Nicolas Arlicot**, CHRU & Imagerie et Cerveau, UMR 930 Inserm, Tours
- **Myriam Bernaudin**, ISTCT - Imagerie et Stratégies Thérapeutiques des pathologies Cérébrales et Tumorales, UMR 6301 CNRS, Caen
- **Michel Chérel**, CRCNA - Centre de Recherche en Cancérologie Nantes - Angers, UMR 892 Inserm - 6299 CNRS, Nantes
- **Sylvain Routier**, ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique, UMR 7311 CNRS, Orléans

## Comité d'organisation

- **Marie-Hélène Gaugler**, CRCNA - Centre de Recherche en Cancérologie Nantes - Angers, UMR 892 Inserm - 6299 CNRS, Nantes
  - **Françoise Léost**, Cancéropôle Grand Ouest, Nantes
- 

## Aide logistique

- **Jessica Auffray**, Cancéropôle Grand Ouest
  - **Julie Danet**, Cancéropôle Grand Ouest
  - **Giancarlo Espejo**, CRCNA - Centre de Recherche en Cancérologie Nantes - Angers
- 
- 
- 



## Colloque n°4

### Inflammation et macrophages : quelle place en cancérologie et en neurologie ?

Ce colloque sera dédié au rôle des mécanismes inflammatoires et de la polarisation des macrophages en cancérologie et en neurologie. Les conférenciers nationaux présenteront les dernières avancées scientifiques dans ce domaine en abordant des aspects partant de la chimie jusqu'à la clinique. La table ronde devra répondre aux questions d'actualité sur l'intérêt de cibler ces processus en médecine nucléaire afin d'améliorer d'une part le pronostic et d'autre part les traitements de cancers et de maladies neurologiques.

L'enjeu scientifique de ce colloque est de faire émerger de nouvelles pistes de réflexion pour le développement non seulement du projet fédérateur dédié à l'inflammation du Labex IRON mais aussi de l'axe Vectorisation & Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest.

Ce colloque se veut résolument ouvert pour permettre les échanges entre disciplines et la construction de futurs projets collaboratifs.

Le Labex IRON (Innovative Radiopharmaceuticals in Oncology and Neurology), réseau national de recherche financé par les Investissements d'Avenir, est dédié à l'étude d'approches innovantes en médecine nucléaire d'imagerie (cancérologie, neurologie) et de thérapie des cancers.

L'axe Vectorisation & Radiothérapies du Cancéropôle Grand Ouest développe des outils innovants de ciblage tumoral.

- 8h00 - 8h30** *Accueil*
- 8h30 - 8h45** Présentation générale du colloque (comité scientifique)
- 8h45 - 9h35** **Introduction générale**  
Modérateur : Michel Chérel (CRCNA Nantes)
- 8h45 - 9h35** « Inflammation et macrophages : de la physiologie aux techniques d'imagerie *in vivo* »  
**Marlène Wiart** (CarMeN Lyon)
- 9h35 - 10h25** **Session 1** : Conception de molécules bioactives ciblant l'inflammation  
Modérateur : Michel Chérel (CRCNA Nantes)
- 9h35 - 10h25** « Conception, accès et relations structure activité de molécules innovantes ciblant l'inflammation : Etude de cas sur les cyclooxygénases de type 2 (COX-2) et sur les intégrines  $\alpha 4\beta 1$  (Very Late Antigen-4, VLA-4) »  
**Sylvain Routier** (ICOA Orléans)
- 10h25 - 10h45** *Pause-café*
- 10h45 - 12h15** **Session 2** : Des cibles pour l'inflammation : exemple de la TSPO  
Modérateur : Nicolas Arlicot (CHRU Tours)
- 10h45 - 11h30** « La TSPO dans tous ses états : preuves par la clinique en neurologie à Tours »  
**Maria-João Santiago-Ribeiro** (CHRU Tours)
- 11h30 - 12h15** « Prospectives de la TSPO en cancérologie »  
**Mario Campone** (ICO Nantes)

12h15 - 13h30 *Déjeuner*

**13h30 - 15h45 Session 3** : Plasticité des macrophages et polarisation :  
*in vivo veritas*

Modérateur : Myriam Bernaudin (ISTCT Caen)

**13h30 - 14h15 « Le Yin et le Yang des macrophages »**

**Pascale Jeannin** (CRCNA Angers)

**14h15 - 15h00 « La migration et la polarisation des macrophages est-elle dépendante du taux d'oxygénation ? »**

**Samuel Valable** (ISTCT Caen)

**15h00 - 15h45 « Polarisation des macrophages et des cellules microgliales : clé de la prise en charge thérapeutique de l'AVC ? »**

**Olivier Wurtz** (IRIB Rouen)

15h45 - 16h00 *Pause-café*

**16h00 - 16h45 Table ronde** : Intérêt du ciblage de l'inflammation et des macrophages en Médecine Nucléaire (Conférenciers invités et comité scientifique)

17h00 *Clôture du colloque*

## Inflammation et macrophages : de la physiopathologie aux techniques d'imagerie in-vivo

Marlène Wiart, laboratoire CarMeN

INSERM U1060/Université Lyon1/INRA U 1397/INSA Lyon/  
Hospices Civils Lyon

Les macrophages sont souvent présentés comme des cellules effectrices de l'immunité innée, ayant pour rôle de phagocyter les débris cellulaires et les pathogènes. S'ils représentent effectivement des acteurs incontournables de la réponse inflammatoire, les macrophages n'en remplissent pas moins des fonctions fondamentales de maintien de l'homéostasie et de réparation tissulaire [1]. Ils peuvent aussi jouer un rôle délétère au cours de l'inflammation chronique, en favorisant une réaction de bas grade qui aggrave les maladies telles que l'obésité et l'athérosclérose [2].

Les macrophages sont des cellules plastiques qui peuvent adopter une grande variété de phénotypes en fonction de leur environnement. Comme pour les lymphocytes, l'activation macrophagique a été classifiée selon un spectre linéaire avec les macrophages M1 à un extrême (activation classique) et les macrophages M2 (activation alternative) à l'autre. Cependant, cette dichotomisation peine à rendre compte d'une réalité plus complexe, la polarisation alternative regroupant des cellules aux fonctions très diverses et parfois antinomiques [3, 4]. Par exemple, les macrophages associés aux tumeurs partagent des caractéristiques à la fois des macrophages réparateurs et des macrophages régulateurs [3], autant de cellules considérées comme étant de type M2. Enfin, la plupart des travaux sur la polarisation des macrophages a été obtenue in-vitro et la validité des résultats in-vivo n'est pas toujours clairement établie à ce jour [2].

Par ailleurs, le paradigme selon lequel les macrophages tissulaires auraient pour origine des précurseurs sanguins, les monocytes, est ébranlé par les recherches les plus récentes [5]. Selon la nouvelle vision, les macrophages tissulaires de certains organes auraient pour origine des précurseurs embryonnaires et seraient capables de maintenir leur propre population

par prolifération de cellules pleinement différenciées, plutôt que par la différenciation de monocytes infiltrants [6]. Ces différences ontogénétiques pourraient expliquer l'incroyable versatilité et hétérogénéité des différentes populations de macrophages de l'organisme [1]. Le cerveau est exemplaire de ce point de vue, avec une population microgliale en vaste majorité d'origine embryonnaire et, au niveau des barrières et des portes d'accès au cerveau (espaces périvasculaires, méninges, plexus choroïdes), des macrophages ayant pour origine des précurseurs monocytaires [1].

L'ensemble de ces découvertes récentes a suscité un engouement renouvelé pour le macrophage, trop longtemps relégué à sa caractéristique de « gros mangeur ».

Le rôle crucial des macrophages au décours de nombres de pathologies neurologiques chroniques (cancer, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer,...) comme aigües (traumatisme crânien, AVC,...) justifie le développement de nouvelles méthodes d'imagerie du macrophage à des fins de diagnostic et de thérapie, mais aussi pour mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies. Mon exposé présentera les différentes modalités d'imagerie disponibles pour imager les macrophages cérébraux in-vivo, tant au niveau clinique que pré-clinique, et la pluralité des stratégies imaginées pour le ciblage : récepteurs de surface, phagocytose, réaction enzymatique et métabolisme.

## Références

1. Brendecke SM, Prinz M: **Do not judge a cell by its cover--diversity of CNS resident, adjoining and infiltrating myeloid cells in inflammation.** *Semin Immunopathol* 2015, **37**:591-605.
2. Gautier EL, Yvan-Charvet L: **Understanding macrophage diversity at the ontogenic and transcriptomic levels.** *Immunol Rev* 2014, **262**:85-95.
3. Mosser DM, Edwards JP: **Exploring the full spectrum of macrophage activation.** *Nat Rev Immunol* 2008, **8**:958-969.
4. Martinez FO, Gordon S: **The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment.** *F1000Prime Rep* 2014, **6**:13.
5. Randolph GJ: **A macrophage revolution-and beyond.** *Immunol Rev* 2014, **262**:5-8.

6. Gentek R, Molawi K, Sieweke MH: **Tissue macrophage identity and self-renewal.** *Immunol Rev* 2014, **262**:56-73.

## NOTES

### **Conception, accès et relations structure activité de molécules innovantes ciblant l'inflammation : étude de cas sur les cyclooxygénases de type 2 (COX-2) et sur l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (Very Late Antigen-4, VLA-4)**

Sylvain Routier

Institut de Chimie Organique et Analytique, Univ Orléans, CNRS, UMR 7311, B.P. 6759, 45067 Orléans Cedex 2, France. Sylvain.routier@univ-orleans.fr

L'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) et plus précisément l'équipe Chimie hétérocyclique pour l'innovation en thérapeutique<sup>1</sup> a pour mission de concevoir des molécules innovantes permettant la mise en place de produits optimisés pour la thérapie mais aussi l'imagerie à destination humaine, animale ou cellulaire. Nos divers travaux nous ont permis d'atteindre des molécules aux structures variées, certaines ont été validées en préclinique et clinique.

Parmi les cibles biologiques d'intérêt pour lesquelles nous avons été amenés à concevoir des molécules chimiques de petite taille se trouvent des enzymes (COX, CDKs, GSK3, DYRK1A, CLK, LIMK, PI3K, mTOR, topoisomérases,...) des récepteurs (Ach, 5-HT, H4, ROR, RXR, PPAR, MTR...), des canaux ioniques (SK, M channel,...), des intégrines, des polymères (A $\beta$ , tau,  $\alpha$ -syn) ou encore des transporteurs vésiculaires (SV2, VAchT).

La force de nos équipes est clairement orientée vers l'intégration de projets translationnels impliquant diverses compétences de chimie (modélisation, chimie organique et chimie analytique) qui s'expriment autour de consortium associant les biologistes et cliniciens. Lors de cette présentation, nous avons choisi deux cas de conception de molécules interagissant avec des cibles liées à l'inflammation.

Le premier cas concerne particulièrement la mise au point de ligands sélectifs d'une enzyme, la COX-2 pour la conception d'agents TEP au 18F ciblant l'inflammation de maladies neurodégénératives ou le cancer. Ce programme, situé au cœur du labex IRON<sup>2</sup>, implique particulièrement les

équipes d'Orléans et de Tours (U930, équipe imagerie moléculaire du cerveau).<sup>3</sup>

Le second projet vise les intégrines de type VLA-4.<sup>4</sup> Ces intégrines sont impliquées dans de multiples événements inflammatoires dont dans la progression de nombreuses pathologies comme la sclérose en plaques en favorisant le passage des lymphocytes T au travers de la barrière hématoencéphalique. La conception de ces produits a généré une large bibliothèque de composés dont certains sont entrés en développement.

1. <http://www.icoa.fr/fr/routier>
2. <http://www.labex-iron.com/>
3. <http://www.u930.tours.inserm.fr/equipes/>
4. 2,6-Quinolinylnyl and anophthyl derivatives as VLA-4inhibitors WO/2003/093237; 2,6-Quinolinylnyl derivatives as potent VLA-4 antagonists. Bioorg Med Chem Lett. 2007, 17, 142-6.

## NOTES

### La TSPO dans tous ses états : preuves par la clinique en neurologie à Tours

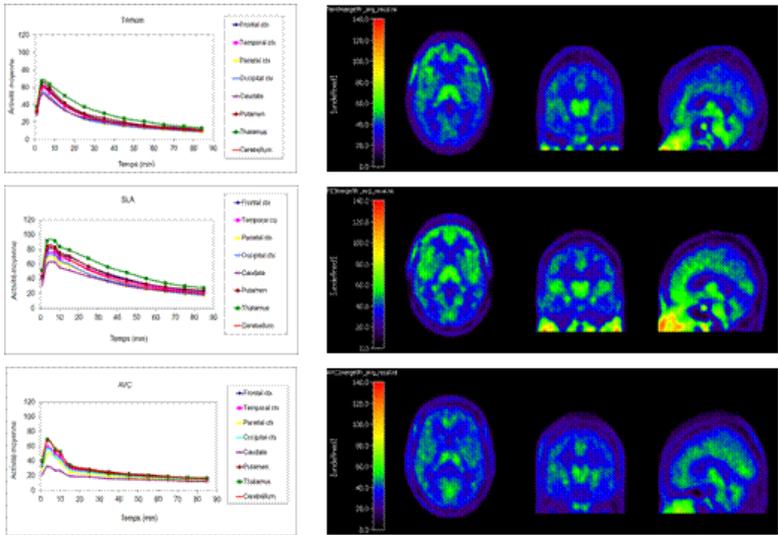
Maria-João Santiago-Ribeiro

Inserm UMR 930, Université François Rabelais, CHRU, Tours

Les processus inflammatoires sont étroitement associés à de nombreuses atteintes neurologiques à caractère aigu ou chronique. L'imagerie et la quantification de cibles moléculaires spécifiques de la neuroinflammation seraient d'un intérêt considérable pour le diagnostic et surtout la thérapeutique. L'activation microgliale s'accompagne en particulier d'une surexpression de la TSPO (protéine translocatrice avec un poids moléculaire de 18 kDa) située dans les mitochondries de ces cellules gliales. Cette TSPO étant pas ou très faiblement exprimée dans les conditions normales, est donc potentiellement un excellent biomarqueur de l'activation microgliale.

L'augmentation de la densité de la TSPO a été observée dans un grand nombre de pathologies cérébrales en association avec l'activation de la microglie. La neuroinflammation aiguë, survenue après un accident vasculaire cérébral (AVC) contribue, sans doute, au processus lésionnel par le renforcement de la perte neuronale. Dans les pathologies associées à des processus chroniques, comme la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la neuroinflammation pourra également contribuer à la progression de la perte neuronale.

Le  $^{18}\text{F}$ -DPA-714 est un dérivé du N,N-diéthyl-2[2-(4-méthoxyphényl)-5'-7'-diméthyl-pyrazolol[1,5- $\alpha$ pyrimidin-3- $l$ ]acétamide ou DPA-713 marqué au carbone-11 présentant d'excellentes propriétés d'affinité et de spécificité pour la TSPO. Cependant, marqué au carbone-11, ce traceur a une utilisation limitée, d'où l'intérêt de développer un traceur fluoré comme le  $^{18}\text{F}$ -DPA-714.



L'unité U930 a donc pu montrer que le  $^{18}\text{F}$ -DPA-714 était un ligand de haute affinité pour la TSPO exprimée lors de l'activation microgliale et que son utilisation pourrait contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie de plusieurs atteintes cérébrales, dont l'AVC ou la SLA.

## NOTES

### Prospectives de la TSPO en cancérologie

Mario Campone

ICO Institut de Cancérologie de l'Ouest, CRCNA UMR 892 Inserm - 6299  
CNRS, Nantes

Le cancer du sein est une maladie hétérogène regroupant plusieurs entités caractérisées par des données morphologiques, moléculaires et fonctionnelles.

Perou et Soirlié ont établi en 2000 une classification moléculaire qui définit 6 sous classes moléculaires (luminal A, luminal B, claudin-low, basal like, normal like, HER2) n'ayant pas de lien simple ou univoque avec les éléments de la classification « phénotypique » : récepteur positifs (RH), HER2 positif et triple négatif (TN). Les cancers triples négatifs (TN) se caractérisent par une absence d'expression des RH et de HER2 et sont souvent du type moléculaire « basal like » (BL). Cependant cette correspondance n'est pas parfaite, toutes les tumeurs BL n'étant pas TN et toutes les tumeurs TN n'étant pas BL. Il existe donc au sein du sous-type TN une importante hétérogénéité.

A partir d'une étude transcriptomique portant sur 107 patientes non métastatiques, nous avons identifié (Jezequel *et al.*, 2015) trois sous-types ou cluster (C) de cancers du sein TN: le C1 dit luminal androgénique (22%), le C2 basal-like avec une faible réponse immunitaire et une prédominance de macrophages M2 (45%), enfin le C3 riche en cellules mésenchymateuses avec importante réponse immunitaire qui possède une faible expression en macrophages M2 (33%).

Ce travail renforce nos résultats antérieurs qui ont démontré en protéomique que l'expression de la chaîne légère de la ferritine (FLT), impliquée dans le métabolisme du fer et stockée au sein des macrophages M2, est un facteur de mauvais pronostic chez les patientes présentant un cancer du sein non métastatique et sans envahissement ganglionnaire (Ricolleau *et al.*, 2006; Descote *et al.*, 2012).

Nos travaux témoignent ainsi de l'importance de l'exploration des cellules de l'environnement péri-tumoral, en particulier des macrophages.

Dans le cancer du sein, les cellules inflammatoires, principalement les macrophages, peuvent constituer jusqu'à la moitié de la masse totale de la tumeur. Les macrophages sont connus pour modifier leur phénotype en fonction de signaux de l'environnement. Selon leur phénotype, ils peuvent être distingués en macrophages M1 et M2. Les macrophages M1 sont pro-inflammatoires et ont une action anti-tumorale, alors que les macrophages M2 libèrent des molécules anti-inflammatoires, régulent le remodelage tissulaire, et favorisent au sein de la tumeur la croissance tumorale, l'angiogenèse, l'immunosuppression, et l'invasion. Dans le cancer du sein, les M2 sont donc de mauvais pronostic. En immunohistochimie les M2 sont marqués de manière spécifique par le CD163, alors que CD68, marqueur pan-macrophages, colore aussi bien les macrophages M1 que les M2. Des thérapeutiques pouvant cibler ces M2 sont actuellement développées bien qu'il n'existe pas de test compagnon fiable.

## **NOTES**

### Le Yin et le Yang des macrophages

Pascale Jeannin

CRCNA (UMR Inserm 892 - CNRS 6299 - Université d'Angers) Equipe  
Immunité innée et Immunothérapie; CHU Angers, Laboratoire  
d'Immunologie et Allergologie

Classiquement associés à leur rôle de sentinelles contre les microbes, les macrophages (M $\phi$ ) sont également impliqués dans de nombreux autres processus physiologiques comme la régulation du métabolisme et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Les M $\phi$  sont des cellules plastiques, c'est-à-dire qu'elles peuvent acquérir des propriétés différentes en fonction du tissu dans lequel elles sont localisées et des signaux qu'elles reçoivent de leur environnement. Ainsi, il existe de multiples phénotypes/fonctions des M $\phi$  dont les profils M1 (immunostimulateurs) et M2 (immunorégulateurs) sont considérés comme les extrêmes. Il est également acquis que ces polarisations fonctionnelles ne sont pas figées et que les M $\phi$  peuvent acquérir un profil M1 ou M2 en fonction de signaux reçus.

Toute situation pathologique est associée à une altération fonctionnelle des M $\phi$ . Du fait de leurs rôles dans de nombreux processus physiologiques, ces cellules émergent actuellement comme de nouvelles cibles pour restaurer une fonction physiologique. Cet intérêt est renforcé par le fait qu'elles sont plastiques, propriété qui permet d'envisager d'agir pour restaurer des fonctions normales.

Ces propriétés de plasticité fonctionnelle seront illustrés par les travaux de l'équipe sur la biologie des M $\phi$  associés aux tumeurs (tumor-associated M $\phi$  ou TAM) avec pour modèle d'étude le cancer de l'ovaire. Ces travaux ont permis de montrer que les ligands de CD115, IL-34 et M-CSF, induisent la génération de TAM. Jouant sur la plasticité des M $\phi$ , nous avons identifié les interférons comme des molécules capables de convertir des M $\phi$  immunosuppresseurs en M $\phi$  immunostimulant. Nous montrerons également que ces M $\phi$  présentent également des propriétés

profibrosantes. Finalement, sera abordée la capacité de ces M $\phi$  de type M2 à moduler la polarisation fonctionnelle des lymphocytes T.

## **NOTES**

### La migration et la polarisation des macrophages est-elle dépendante du taux d'oxygénation ?

Leblond M Marine<sup>1,2,3,4</sup>, Bernaudin Myriam<sup>1,2,3,4</sup> et Valable Samuel<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>CNRS, UMR 6301-ISTCT, Equipe CERVOxy. GIP CYCERON, Bd Henri Becquerel, BP5229, 14074 CAEN cedex, France. <sup>2</sup>Université de Caen Basse-Normandie, UMR 6301-ISTCT, Equipe CERVOxy. <sup>3</sup>CEA, DSV/I2BM, UMR 6301-ISTCT, Equipe CERVOxy. <sup>4</sup> Normandie Univ, France

L'hypoxie, caractéristique majeure des glioblastomes (GB), est un facteur de mauvais pronostic pour ces tumeurs. Au cours de la croissance des GB, une activation de la réponse inflammatoire est également observée avec notamment une accumulation de macrophages (MΦ) au niveau tumoral, polarisés en un phénotype M1 (anti-tumoral) ou M2 (pro-tumoral). Actuellement, il semble que les MΦ, retrouvés chez les patients porteurs de GB, soient préférentiellement de phénotype M2 et soient liés à un mauvais pronostic. Cependant, l'origine de la polarisation M2 dans les GB n'est pas encore identifiée. L'hypoxie étant associée à une agressivité tumorale, nous nous sommes interrogés si elle pourrait intervenir dans la polarisation des MΦ vers un phénotype M2. Nos objectifs ont donc été d'une part, d'évaluer le tropisme des macrophages vers la tumeur en relation avec le degré d'oxygénation sur deux modèles de GB présentant des niveaux d'hypoxie distincts, et d'autre part, d'évaluer les effets de l'hypoxie sur le phénotype des MΦ *in vitro* et *in vivo*.

Dans les deux modèles de GB, et ce d'une manière attendue, les MΦ sont trouvés au niveau tumoral, avec une migration préférentielle vers le modèle U251 qui est le modèle le plus hypoxique. Cependant pour ce modèle, une régionalisation du phénotype des macrophages est retrouvée. En effet, les MΦ s'accumulent préférentiellement dans les régions hypoxiques et présentent les caractéristiques des MΦ M2. A contrario, les MΦ retrouvés en bordure de la tumeur, région vascularisée expriment les marqueurs des MΦ M0 et M1.

Ces premières observations nous ont permis de proposer une relation spatiale entre le degré d'oxygénation et le phénotype macrophagique *in vivo*.

Afin de confirmer que l'hypoxie pourrait directement influencer le phénotype macrophagique, des cultures primaires de MΦ (non polarisés ou polarisés en M1 et M2) ont été maintenues, *in vitro*, à différents niveaux d'oxygène et l'expression des marqueurs phénotypiques a été évaluée.

Nous avons observé que les MΦ M0 cultivés en hypoxie acquièrent les caractéristiques des MΦ M2 et ce d'une manière dépendante du degré d'hypoxie. Nous avons également observé que les MΦ M1 perdent ce phénotype M1 au profit d'un phénotype M2 en hypoxie. En parallèle, l'expression des marqueurs M2 est renforcée dans les MΦ M2 cultivés en hypoxie.

En conclusion, après avoir montré une relation entre l'hypoxie et la présence et le phénotype des MΦ retrouvés sur le site tumoral ; nous avons montré que l'hypoxie influence directement l'acquisition d'un phénotype M2 sur des MΦ non polarisés. De plus, nous montrons également que l'hypoxie est capable de subvertir les MΦ M1 anti-tumoraux vers un phénotype M2 pro-tumoral. Ces résultats renforcent les données en faveur d'un effet délétère de l'hypoxie sur le développement tumoral par le biais de l'inflammation.

**Remerciements :** Conseil Régional de Basse-Normandie, Université de Caen Normandie, Archade, CNRS, le Fond Européen de Développement Régional de Basse-Normandie (FEDER), "l'Europe s'engage en Basse Normandie", la Fédération de la Recherche sur le Cerveau (FRC) et le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR).

## NOTES

## NOTES

### Polarisation des macrophages et des cellules microgliales: clé de la prise en charge thérapeutique de l'AVC ?

Coralie Brifault, David Vaudry et **Olivier Wurtz**

Inserm U982 - IRIB, Differentiation and Neuronal and Neuroendocrine Communication Lab (DC2N), Team Neurotrophic factors and neuronal differentiation, Normandie University, University of Rouen, France

Les accidents vasculaires cérébraux représentent la troisième cause de mortalité et la première cause de handicap non traumatique acquis chez l'adulte. La rupture brutale du débit sanguin cérébral et donc la réduction de l'apport en O<sub>2</sub> et en glucose dans un territoire cérébral déterminé initie une cascade d'évènements physiopathologiques complexes évoluant dans le temps et l'espace. Cette cascade ischémique conduit à une mort neuronale massive responsable de déficits fonctionnels sévères. Parmi ces processus, l'inflammation locale joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'ischémie cérébrale. Initiée suite à l'activation des cellules microgliales résidentes puis exacerbée consécutivement au recrutement de différentes vagues de cellules immunocompétentes d'origine périphérique, et plus particulièrement de différentes sous-populations de monocytes, la réponse inflammatoire apparaît contribuer à l'extension des lésions et est ainsi perçue comme délétère pour le maintien de l'intégrité tissulaire. Néanmoins des études récentes démontrent également l'importance de ces cellules dans la résolution de l'inflammation et les mécanismes de réparation tissulaire, conférant à la réponse inflammatoire des propriétés neuroprotectrices. Cette évidente dualité des conséquences de l'activation d'une réponse neuro-inflammatoire est intimement liée à l'hétérogénéité et à la plasticité des réponses microgliales et macrophagiques elles-mêmes influencées par l'évolution de leur environnement tissulaire immédiat. Ainsi l'amélioration de la restauration fonctionnelle observable suite à la réorientation de la réponse microgliale post-ischémique vers son phénotype neuroprotecteur Mi2, et cela même dans une fenêtre thérapeutique retardée, suggère que la modulation de la réponse inflammatoire post-ischémique, et non son inhibition, pourrait

permettre le développement de nouveaux traitements dans des fenêtres thérapeutiques non encore exploitées actuellement. L'ensemble de ces travaux identifie donc les cellules microgliales et les monocytes comme les cellules clés de la restauration fonctionnelle post-ischémique et donc comme de potentielles cibles thérapeutiques.

## **NOTES**



[www.labex-iron.com](http://www.labex-iron.com)

Dans le cadre de la 2<sup>ème</sup> vague de l'appel à projets Laboratoires d'excellence du programme « Investissements d'avenir » lancé par l'état doté d'une enveloppe d'un milliard d'euros, le projet **IRON « Innovative Radiopharmaceuticals in Oncology and Neurology »** a été retenu parmi les 71 lauréats et a été labellisé laboratoire d'excellence «Labex» en février 2012.

Fondé sur un partenariat entre l'Université de Nantes, et le GIP Arronax, l'Ecole des Mines de Nantes, le CNRS, l'Inserm, l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, et les Universités d'Angers, Orléans, et François Rabelais (Tours), le Labex IRON est financé pour 8 ans (2012 - 2019) à hauteur de 4,5 M€.

Le Labex IRON est un réseau national réparti sur **huit villes**: Angers, Caen, Nantes, Orléans, Rennes, Strasbourg, Toulouse, et Tours. Il fédère plus de **160 chercheurs** regroupés dans **12 équipes de recherche** impliqués dans une large communauté scientifique pluridisciplinaire: chimie, radiochimie, formulation, biologie, médecine nucléaire, physique médicale, sciences humaines et sociales.

L'objectif scientifique du projet pluridisciplinaire IRON est le **développement de radiopharmaceutiques innovants** et leur transfert en clinique pour le **diagnostic par imagerie moléculaire (TEP: tomographie par émission de positons) en neurologie et en oncologie**, et pour la **thérapie du cancer par radiothérapie moléculaire**.

Ces radiopharmaceutiques participeront au développement de **médecine personnalisée**, permettant d'orienter les patients vers des thérapies ciblées adaptées ou de traiter une maladie tumorale réfractaire aux traitements classiques.

Pour réaliser cet objectif, le Labex IRON s'appuie sur :

- Un programme scientifique ambitieux construit autour de 3 **Work Packages** incluant 9 projets et de 5 **Task Forces** mutualisant les compétences complémentaires des différents partenaires.

Task Force 1 <i>Ferid Haddad</i> Nantes	Task Force 2 <i>Cécile Perrio</i> Caen	Task Force 3 <i>Michel Chérel</i> Nantes	Task Force 4 <i>Pierre Payoux</i> Toulouse	Task Force 5 <i>Bénédicte Geffroy</i> Nantes
Work Package 1: Imagerie fonctionnelle des maladies neurodégénératives • Project 1: Dépôt de protéines anormales • Project 2: Système cholinergique • Project 3: Neuro-inflammation			<i>Denis Guilloteau</i> Tours	
Work Package 2: Imagerie fonctionnelle et phénotypique en neurologie et en oncologie • Project 4: Hypoxie • Project 5: Imagerie tumorale			<i>Myriam Bernaudin</i> Caen	
Work Package 3: Nanomédecine et radiothérapie moléculaire • Project 6: Glioblastome • Project 7: Tumeurs hépatiques • Project 8: Tumeurs ACE' • Project 9: Alpha-immunothérapie			<i>Michel Chérel</i> Nantes	
Radionucléides innovants	De la chimie au médicament	Etudes précliniques	Transfert clinique	Sciences humaines et sociales

Des **Projets Fédérateurs** (glioblastome, inflammation, perception de l'innovation et du risque) viennent renforcer la synergie et la structuration entre les partenaires. Des **Projets Fondamentaux** (Nouveaux traceurs fluorés des maladies neurodégénératives, chimie innovante de marquage à l'astate-211 et au fluor-18) consolident la recherche fondamentale.

- Un réseau national de **cyclotrons** capables de produire du fluor-18 (Caen, Tours, Toulouse), mais aussi des radionucléides innovants pour des applications diagnostiques (cuivre-64, scandium-44/44m, gallium-68, zirconium-89) et thérapeutiques (cuivre-67, scandium-47, astate-211) grâce aux cyclotrons Arronax (Nantes) et Cycrcé (Strasbourg).



- Un réseau d'**équipes cliniques** développant de larges essais cliniques multicentriques et des études « first-in-human ».
- L'intégration de volets **pédagogique** et de **valorisation** ambitieux et innovants.

# LE CANCÉROPÔLE GRAND OUEST

Les cancéropôles ont pour objectif de générer des pôles de recherche visibles à l'échelon de l'Europe, capables de faire émerger des programmes en cancérologie originaux et spécifiques de leur territoire interrégional.

Le Cancéropôle Grand Ouest cherche à mettre en complémentarité des équipes appartenant aux grands organismes de recherche publics (Inserm, CNRS, Ifremer, Inra, CEA...), les universités et les services hospitaliers tournés vers l'innovation.

A travers ses actions d'animation et de coordination, l'équipe du CGO incite à l'interdisciplinarité, la mutualisation des compétences, la fédération et la structuration en réseau des équipes, le partage des plates-formes technologiques, la coopération entre recherches fondamentale et académique.



Le Cancéropôle Grand Ouest a pour missions de :

- **mieux structurer la recherche sur le cancer** en renforçant les liens entre les chercheurs et les médecins,
- favoriser la transformation des connaissances acquises par la recherche en **innovations**,
- **favoriser la recherche** dite « **de transfert** », c'est-à-dire le passage de la recherche fondamentale à la recherche clinique, et
- permettre ainsi aux patients de **bénéficier plus rapidement des moyens thérapeutiques les plus innovants** et les plus adaptés pour le traitement des cancers.

Chaque année, le Cancéropôle Grand Ouest et les Régions Bretagne, Centre, Pays de la Loire et Poitou-Charentes s'associent pour lancer un **appel à projets structurant** visant à financer des programmes ambitieux et originaux dans le champ du cancer. Cet outil stimule les collaborations scientifiques interrégionales et contribue ainsi à structurer une image spécifique de la recherche en cancérologie dans le Grand Ouest.

## Evènement

Le Cancéropôle Grand Ouest organise les **16 et 17 juin 2016**, ses **10èmes Journées scientifiques** au centre des congrès « Les Atlantes » **aux Sables-d'Olonne**, l'occasion de présenter les résultats des projets menés dans le Grand Ouest, les projets nouvellement lancés et de discuter de la position du Cancéropôle Grand Ouest au sein du processus de valorisation de la recherche.

# LES THÉMATIQUES DE RECHERCHE

En fonction des spécificités des travaux menés dans le Grand Ouest, le CGO a défini onze axes et réseaux de recherche qu'il coordonne et soutient.



## Vectorisation & Radiothérapies

Cibler la tumeur pour développer des traitements innovants en radiothérapies interne et externe, biothérapie et chimiothérapie.



## Valorisation des produits de la mer

Identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques issues de l'exploration du monde marin



## Canaux Ioniques

Comprendre le rôle des canaux ioniques dans le développement des tumeurs et mettre au point des « modulateurs » chimiques spécifiques de ces canaux - [www.ic-cgo.fr](http://www.ic-cgo.fr)



## Epigénétique - REpiCGO

Développer de nouvelles drogues ou stratégies thérapeutiques ciblant les acteurs moléculaires responsables de signatures épigénétiques dites « de mauvais pronostic » chez des patients atteints de cancer



## Gliome

Un réseau interrégional de cliniciens, de neuropathologistes, de neuroradiologues et de chercheurs s'intéressant aux tumeurs cérébrales



## Immunothérapies

Stimuler le système immunitaire pour renforcer les défenses du malade contre les cellules cancéreuses



## Sciences humaines et sociales

Inégalités : Prévention - dépistage place de l'Homme dans le soin



## Niches tumorales

Caractériser les cellules souches cancéreuses (CSC) et leur microenvironnement et mettre au point des traitements ciblés afin de réduire les risques de récidence



## Prostate - ReSCaP

Mise en place d'une base de données multicentrique sur le cancer de la prostate avec une collection biologique associée



## Biologie intégrée des cancers

Identifier le profil biologique des patients et de leurs tumeurs et adapter les traitements



## Sein

Identifier de nouvelles vulnérabilités dans les cancers du sein de mauvais pronostic classés « Luminal B » ou « Triple-négatif ».



### GIP Cancéropôle Grand Ouest

Maison de la Recherche en Santé - 63, quai Magellan - 44000 Nantes  
Tél. 02 53 48 28 71 - Fax 02 53 48 28 70 - [canceropole.go@inserm.fr](mailto:canceropole.go@inserm.fr)

[www.canceropole-grandouest.com](http://www.canceropole-grandouest.com)

# ZOOM SUR L'AXE VECTORISATION & RADIOTHÉRAPIES

L'Axe "Vectorisation & Radiothérapies" est structuré autour :

- d'un coordinateur (Dimitris Visvikis, LaTIM, Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale, UMR INSERM 1101, UBO, Brest. Visvikis.Dimitris@univ-brest.fr),
- d'un suppléant (Michel Chérel, CRCNA, UMR INSERM 892 CNRS 6299, Equipe Recherche en Oncologie Nucléaire, Nantes. michel.cherel@univ-nantes.fr) et
- d'un chef de projet translationnel (Françoise Léost, Cancéropôle Grand Ouest, Nantes. Francoise.leost@univ-nantes.fr) dont les missions sont de promouvoir les projets de recherche, de diffuser l'information sur les recherches en cours, d'organiser la mise en réseau et la synergie entre les équipes et de faciliter l'initiation et le développement de nouveaux projets.

Le coordinateur, le suppléant et le chef de projet translationnel, avec deux référents pour chaque sous-thématique de recherche forment le comité de pilotage qui prend les décisions concernant les activités et les orientations du réseau. Une lettre d'information mensuelle informe les équipes des développements du réseau et des appels à projets susceptibles de les intéresser.

Le coordinateur, le suppléant et le chef de projet translationnel, avec deux référents pour chaque sous-thématique de recherche forment le comité de pilotage qui prend les décisions concernant les activités et les orientations du réseau. Une lettre d'information mensuelle informe les équipes des développements du réseau et des appels à projets susceptibles de les intéresser.

## Les thématiques de recherche

### Conception d'agents innovants et nanomédecines pour l'imagerie et la thérapie

- Innovations : vectorisation d'agents pharmacologiques innovants, chélateurs du fer, oligonucléotides interférents, émetteurs alpha, radionucléides émetteurs de positons, théranostiques

### Thérapies vectorisées et radiothérapies des cancers : de l'expérimentation animale aux essais cliniques

- Innovations : ciblage de l'environnement tumoral, modes d'administration et barrières biologiques, tumeurs animales spontanées, alpha-radiothérapie vectorisée, modulation des doses, irradiateur IGRT pour les petits animaux, radiothérapie hypofractionnée, hadronthérapie

### Imagerie multimodale quantitative et radiothérapies

- Innovations : imagerie multimodalité IRM/SPECT, IRM/TEP, ultrasons, tracking cellulaire, imagerie multi-paramétrique, modèles pronostiques, IGRT, dosimétrie Monte-Carlo

### Réponse biologique et thérapies vectorisées

- Innovations : radiobiologie, traitements combinés, synergies, mécanismes de résistance aux radiothérapies (pO<sub>2</sub>, hypoxie), -omique (lipidome, protéome, transcriptome, matrixome, miRNome...), développement de modèles mathématiques prédictifs

## Un axe de recherche multidisciplinaire

### Recherche préclinique

Chimie organique    Radiochimie    Biologie  
Encapsulation    Chimie analytique  
Imagerie    Physique nucléaire    Dosimétrie

### Recherche clinique

Médecine    Radiopharmacie  
nucléaire    Curiethérapie  
Radiothérapie    Dosimétrie

# New **chemical** and **biological** tools for targeting in cancer imaging and therapy



Workshop - September 21<sup>st</sup> - 24<sup>th</sup>, 2016



The «**Tumor targeting & radiotherapies network**» of the **Cancéropôle Grand-Ouest** organizes its **tenth international workshop** dedicated to young researchers (PhD Students and Post-Docs).

This workshop will be focused on “**New chemical and biological tools for targeting in cancer imaging and therapy**” from the 21<sup>st</sup> to 24<sup>th</sup> of September 2016 in Le Bono, West of France.

**30 travel grant awards are available for young researchers**

Deadline for abstract submission & registration: **June 15th, 2016.**

For all information: <http://www.cgo-workshop-vecto.fr/>

The main objective of this international workshop is to **present how chemistry and biology can be associated in order to contribute to innovative approaches in imaging and therapy of cancer**, in the context of **targeted medicine**. Each session will include **presentations of both chemists and biologists** that will cover recent advances in this field.

Sept. 21<sup>st</sup>

**Plenary conference: Tony Lahoutte**, In vivo Cellular and Molecular Imaging Laboratory (ICMI), University of Brussels, **Belgium**.  
«**Molecular targeting using camelid single domain antibody fragments**»

Sept. 22<sup>nd</sup>

Session 1: **Bimodalities for diagnostic imaging**  
**Steve Archibald**, Department of Chemistry and positron Emission Tomography Research Centre, University of Hull, **UK**.

Session2: **Bimodalities for theranostics**  
**Igor Chourpa**, «Nanodrugs and nanoprobes» team, Faculty of Pharmacy, Tours, **France**.

Sept. 23<sup>rd</sup>

Session 3: **Biorthogonal chemistry for the biologists**  
**Raphaël Rodriguez**, Institute Curie research Center, Paris, **France**

Sept. 24<sup>th</sup>

Session 4: Enzymes for targeted medicine  
**François Romagné**, MImAbs, Marseille, **France**.  
**Sébastien Papot**, «Programmed Molecular Systems» team, Institute of Chemistry of Poitiers: Materials and NaturalResources, Poitiers, **France**.

Avec le soutien de :



UNIVERSITÉ DE NANTES

## CONTACT

**Marie-Hélène Gaugler**

CRCNA - Centre de Recherche en Cancérologie  
Nantes - Angers, UMR 892 Inserm - 6299 CNRS,  
Nantes

[marie-helene.gaugler@univ-nantes.fr](mailto:marie-helene.gaugler@univ-nantes.fr)