

L'essentiel du symposium UCancer 2021 sur les approches multidisciplinaires de la recherche sur le cancer

Véronique Braud¹, Frédéric Cazals², Maria Duca³, Isabelle Mus-Veteau¹, Claude Pasquier⁴, Olivier Soriani⁵

¹ Université Côte d'Azur, CNRS UMR7275, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC), 660 route des Lucioles, 06560 Valbonne, France

² Inria Sophia Antopolis, 06560 Valbonne, France

³ Université Côte d'Azur, CNRS, Institut de Chimie de Nice (ICN), 28 avenue Valrose, 06100 Nice, France

⁴ Laboratoire d'Informatique, Signaux et Systèmes de Sophia Antipolis (I3S), CNRS-UMR7271 Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, France

⁵ Inserm, CNRS, iBV, Université Côte d'Azur, 28 avenue Valrose, 06100 Nice, France

Contexte thématique du symposium

Le développement du cancer est un processus complexe combinant une accumulation de mutations et des changements dynamiques. Les tumeurs contiennent généralement des populations cellulaires hétérogènes (cellules souches, progéniteurs et cellules tumorales différenciées) présentant des phénotypes fonctionnellement divergents (mitotiques ou non, migratoires ou statiques, pro-angiogéniques ou non). L'expansion tumorale repose sur des interactions dynamiques entre les cellules non tumorales et les cellules cancéreuses, ces dernières induisant des modifications de leur environnement pour favoriser leur expansion et déclenchant des changements d'états cellulaires sur les cellules non cancéreuses. Les cellules souches cancéreuses (CSC) présentent un intérêt particulier dans ce contexte. Elles forment une sous-population de cellules tumorales au potentiel d'autorenouvellement illimité, capables de donner naissance à tous les types de cellules tumorales au sein d'une tumeur et de résister à de nombreux traitements anticancéreux conventionnels qui affectent les cellules tumorales plus différenciées. Malheureusement, les mécanismes cellulaires qui sous-tendent la régulation des CSC (autorenouvellement, maintien, différenciation, interaction avec le microenvironnement tumoral) et leur résistance aux traitements sont mal compris, ce qui compromet les thérapies et perturbe le pronostic. Par conséquent, le principal défi pour identifier des traitements curatifs du cancer implique la dissection des mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent l'auto-renouvellement des CSC, leur différenciation et leur résistance aux chimiothérapies, aux thérapies ciblées et aux immunothérapies.

UCancer est un consortium interdisciplinaire centré sur la recherche sur les cellules souches cancéreuses et l'environnement tumoral, regroupant actuellement une douzaine d'équipes de recherche de Nice et Sophia Antipolis dans des domaines très variés tels que la chimie analytique et moléculaire, la biologie cellulaire, la biophysique, les mathématiques, l'électrophysiologie, l'immunologie, la bio-informatique et le « machine learning ». UCancer s'insère dans le programme structurant "Modélisation, Physique et Mathématique du vivant"

de l'IDEX d'Université Côte d'Azur UCA^{Jedi}. L'objectif principal de ce consortium était d'aborder la recherche sur le cancer et plus particulièrement sur les cellules souches cancéreuses et l'environnement tumoral par des approches multidisciplinaires. À ce jour, les thèses de 4 étudiants co-encadrés par des membres du consortium UCAnce ont été ou sont financées par UCA (2), l'Inria (1) et le programme BoostUrCAreer-CoFund de la Communauté Européenne (1). Des outils d'analyse pour modéliser des interactions moléculaires ou cellulaires impliquées dans la régulation de la croissance tumorale ont ainsi pu être développés. Le consortium UCAnce est ouvert à toute la communauté travaillant sur les cellules souches cancéreuses et l'environnement tumoral en région PACA.

Le consortium UCAnce a organisé son premier symposium à l'Inria de Sophia Antipolis les 25 et 26 octobre 2021 en présentiel et en visioconférence. Ce symposium a permis à quelques membres du consortium et notamment aux jeunes chercheurs de présenter les travaux interdisciplinaires réalisés dans le cadre de UCAnce. Plusieurs conférenciers français et étrangers de renommée internationale ont présenté leurs travaux dans six sessions interdisciplinaires. Ces présentations sont résumées ci-dessous.

Apport de la chimie à l'étude des cancers et de la thérapie anti-cancéreuse

Le congrès a débuté par une session d'interface entre la chimie et la biologie qui a permis de mettre en évidence comment des outils chimiques et moléculaires peuvent trouver une application potentielle dans la thérapie du cancer mais aussi dans une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques. La première conférence a été donnée par le Dr. **Raphael Rodriguez**, de l'Institut Curie, Paris, qui a parlé de la reprogrammation de la réactivité du fer dans le cancer. Au cours des dernières années, l'équipe menée par le Dr. Rodriguez a pu mettre en évidence le mécanisme d'action de la salinomycine, un composé capable de cibler spécifiquement la prolifération des cellules souches cancéreuses, et identifier le rôle du fer et du cuivre dans le maintien du caractère mésenchymateux de ces cellules cancéreuses. Au cours de la présentation, il a montré que la glycoprotéine transmembranaire CD44 induit l'endocytose du fer en interagissant avec les hyaluronates dans les lignées cellulaires tumorales et les cellules cancéreuses de patients. Ce mécanisme d'endocytose du fer médié par les glycanes est renforcé pendant la transition épithélio-mésenchymateuse, contrairement à la voie canonique dépendante de la transferrine. Cette transition est également caractérisée par des changements moléculaires nécessaires à la déméthylation oxydative catalysée par le fer de la marque épigénétique H3K9me2 qui régit l'expression des gènes mésenchymateux. Le récepteur CD44 est lui-même régulé par le fer nucléaire, démontrant une boucle de rétroaction positive, qui contraste avec la régulation négative du récepteur de la transferrine par l'excès de fer. Enfin, il a montré que le profil épigénétique peut être altéré en interférant avec l'homéostasie du fer. Cela révèle un mécanisme alternatif d'absorption du fer qui prévaut dans l'état mésenchymateux des cellules de mammifères et met en lumière le rôle central du fer en tant que régulateur de la plasticité épigénétique.

La session s'est poursuivie avec l'intervention du Dr. **Thierry Virolle**, de l'Institut de Biologie Valrose, Nice, qui a présenté les travaux menés sur le développement de thérapies innovantes ciblant les cellules souches cancéreuses. Les travaux du Dr. Virolle portent principalement sur l'étude et la thérapie du glioblastome, un cancer intracérébral incurable caractérisé par une

forte hétérogénéité intra-tumorale due à la présence de plusieurs sous-populations cellulaires (tumorigènes ou non, mitotiques ou non, résistantes ou non aux traitements) et présentes dans des proportions variables. Une telle hétérogénéité fonctionnelle est principalement due à la plasticité des cellules de glioblastome qui permet l'interconversion entre un phénotype de type souche et un phénotype plus différencié. Puisque les cellules de type souche sont résistantes aux traitements, le ciblage des propriétés de type souche des cellules tumorales est une voie prometteuse pour l'amélioration des thérapies anticancéreuses. L'équipe du Dr. Virolle a ainsi identifié des miRNA suppresseurs de tumeurs comme le cluster miR-302-367, caractéristiques des territoires non-mitotiques, et une cible commune de ces miRNA qui est un facteur d'épissage, important pour le maintien des cellules souches/progénitrices de glioblastome. Les résultats récents indiquent une forte contribution de ce facteur dans la régulation de la méthylation de H3K9 et H3K27, influençant ainsi la structure de la chromatine. En utilisant la bioinformatique et la modélisation mathématique, nous déterminerons les hubs de cibles régulatrices impliquées dans le maintien et l'agressivité des CSG. L'étroite collaboration avec des chimistes a permis de développer des molécules capables de promouvoir la perte irréversible des populations de CSC, par la modulation des facteurs spécifiques qu'ils ont identifiés (miRNA, facteurs de transcription, facteurs d'épissage). Les excellents résultats *in vivo* et une toxicité réduite d'une de ces molécules en font un composé très prometteur pour des futures applications thérapeutiques

La dernière présentation a été donnée par le Dr. **Méliné Simsir** qui a présenté ses travaux de thèse réalisés sous la co-direction d'Isabelle Mus-Veteau (biologiste à l'IPMC à Sophia Antipolis) et de Frédéric Cazals (bioinformaticien à l'Inria à Sophia Antipolis) sur l'étude *in silico* du mécanisme de transport du récepteur membranaire Patched. Patched est le récepteur du morphogène Hedgehog et un gène cible de la voie de signalisation du même nom. Patched est surexprimé dans de nombreux cancers agressifs et métastatiques, et les travaux de l'équipe du Dr. Mus-Veteau ont récemment démontré qu'il a une activité d'efflux de médicaments qui confère aux cellules cancéreuses une résistance aux chimiothérapies. Patched est une pompe à efflux qui élimine les médicaments grâce à un gradient de protons. Dans l'étude présentée, le Dr. Simsir a d'abord utilisé les structures tridimensionnelles des pompes à efflux bactériennes de la famille des RND homologues de Patched, puis les structures récemment publiées de la protéine Patched afin d'élucider son mécanisme d'efflux. Elle a notamment étudié par dynamique moléculaire le mécanisme d'efflux du cholestérol en fonction de la protonation de certains acides aminés.

Médecine translationnelle et personnalisée

Alfonso Valencia du *Supercomputing Center* de Barcelone, Espagne, a abordé les bases moléculaires des comorbidités du cancer. Il a rappelé que certaines maladies ont tendance à survenir de manière concomitantes mais que ces co-occurrences ne sont pas totalement aléatoires ; ainsi, des patients, atteints d'une maladie donnée peuvent avoir un risque plus élevé de développer une affection secondaire spécifique. Les analyses de ces co-occurrences à partir des dossiers médicaux de patients ont permis de mettre en évidence des schémas de comorbidité avec des valeurs prédictives. L'équipe d'Alfonso Valencia a effectué une étude à grande échelle portant sur des données RNA-Seq leur permettant d'obtenir, à partir des similitudes entre les profils moléculaires des patients, un réseau d'interactions entre maladies qui récapitule de manière significative les comorbidités épidémiologiquement documentées. Cependant, les tendances générales observées n'indiquent pas nécessairement que tous les patients atteints d'une maladie présentent des risques plus élevés de développer une seconde

maladie. Pour explorer l'hypothèse de l'existence de sous-types de maladies, les chercheurs ont généré des sous-groupes de patients au sein de chaque maladie, toujours sur la base des profils d'expression différentiels. Cette stratification des patients permet d'identifier les gènes expliquant les similarités entre patients ainsi que les médicaments dont les effets sont potentiellement associés aux comorbidités observées. Ces résultats étaient solidement l'existence de mécanismes moléculaires à l'origine de bon nombre des comorbidités connues. Toutes ces informations peuvent être explorées à grande échelle et en détail sur le site <http://disease-perception.bsc.es/rgenexcom/>.

Florian Markowetz de l'Université de Cambridge, Angleterre, a traité de l'instabilité chromosomique des cancers. Il a rappelé que l'instabilité chromosomique (CIN) est l'une des premières caractéristiques moléculaires à avoir été décrite dans le cancer. Les chercheurs savent qu'elle est associée à un mauvais pronostic, aux métastases et à la résistance aux traitements mais qu'il est très difficile d'identifier des changements récurrents ou des motifs qui puissent être utilisés pour prédire quoi que ce soit pour les patients. L'équipe de Florian Markowetz a déterminé la variabilité du nombre de copies des gènes sur un grand nombre de génomes puis en a dérivé des signatures grâce à une factorisation par matrices non négatives (NMF). Elle montre que les signatures obtenues sont associées, au moment du diagnostic, à la fois la survie globale et la probabilité d'une rechute. Ces signatures fournissent également un cadre rationnel pour choisir des traitements combinés qui ciblent de multiples processus mutationnels. Une première étude, portant spécifiquement sur le cancer des ovaires, a été étendue à tous les cancers. Les chercheurs ont ainsi obtenu un recueil complet des CIN dans le cancer. Ils montrent que 80 % de toutes les tumeurs présentent une CIN détectable et fournissent un cadre permettant d'interroger et quantifier les différents types de CIN afin de faciliter une meilleure compréhension de cette caractéristique fondamentale des cancers.

Modélisation mathématique de la croissance tumorale

Les trois interventions de cette session ont traité de l'utilisation des mathématiques pour mieux comprendre les mécanismes régissant la croissance des cellules tumorales en intégrant leur interaction avec le milieu environnant.

Dirk Drasdo, de l'Inria de Paris, a expliqué comment la modélisation quantitative à l'échelle d'une seule cellule pouvait révéler une réponse prévisible de sphéroïdes tumoraux en croissance à une contrainte mécanique externe. La mécanotransduction est le mécanisme par lequel les cellules convertissent un stimulus mécanique externe en signaux internes. Afin de déchiffrer et quantifier certains mécanismes de croissance de cellules tumorales en sphéroïdes qui sont altérés par les contraintes mécaniques, l'équipe a développé des modèles mathématiques permettant de prédire la courbe de croissance dans différentes conditions. La simulation suggère une réponse de croissance générique quantitativement identique des populations cellulaires soumises à un stress mécanique appliqué de l'extérieur, car elle peut être prédite quantitativement en utilisant la même fonction de progression de croissance.

Kevin Atsou actuellement post-doctorant à l'Inria Sophia Antipolis Méditerranée à Marseille, a présenté ses travaux de thèse réalisés sous la co-direction de Thierry Goudon (mathématicien au LJAD et à l'Inria de Nice) et de Véronique Braud (immunologiste à l'IPMC de Sophia Antipolis), qui lui ont permis d'établir des modèles structurés par la taille et l'espace des interactions entre les tumeurs et les cellules immunitaires. Les récents succès de l'immunothérapie pour le traitement des cancers ont mis en évidence l'importance des

interactions entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires. Cependant, ces interactions reposent sur des mécanismes extrêmement complexes, ce qui rend difficile la conception de traitements efficaces visant à renforcer la réponse immunitaire. Par conséquent, les modèles mathématiques décrivant la croissance tumorale sont nécessaires pour reproduire et prédire fidèlement la dynamique spatio-temporelle de ces interactions. Kevin Atsou nous a présenté un premier modèle mathématique structuré dans l'espace et destiné à décrire au moyen d'un système d'équations aux dérivées partielles, les premières étapes des interactions entre les cellules immunitaires effectrices et les cellules tumorales. Par la suite, il a décrit des méthodes numériques pour prédire les paramètres des états d'équilibre et enfin a présenté un deuxième modèle destiné à décrire la double nature de la réponse immunitaire, avec l'activation de mécanismes à la fois anti-tumoraux et pro-tumoraux. La compétition entre ces effets antagonistes conduit soit à des phases d'équilibre, soit à des phases d'échappement. Ce modèle peut être utilisé pour étudier l'efficacité des stratégies d'immunothérapie.

Pour clore cette session et la première journée du symposium, **Sébastien Benzekry**, de l'Inria Sophia Antipolis Méditerranée à Marseille, nous a présenté ses travaux réalisés en collaboration avec le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) sur la modélisation quantitative des métastases à l'échelle de l'organisme. Il a décrit un modèle mécanistique de métastase reposant sur deux processus, la croissance et la dissémination. Ce modèle, calibré à l'aide de valeurs au diagnostic de la taille de la tumeur, de la concentration sanguine de marqueurs biologiques et du score obtenu par imagerie nucléaire, a été utile pour prédire la survie globale des patients.

Réseaux et systèmes biologiques du cancer

Les deux exposés de cette session ont porté sur l'intégration de données pour une meilleure compréhension des groupes de gènes impliqués dans les cancers.

Noël Malod-Dognin du *Supercomputing Center* de Barcelone, Espagne, a abordé l'intégration des données à l'échelle de la cellule. Il a présenté le modèle numérique iCell, qui vise à effectuer un classement des gènes en groupes ou clusters homogènes, cohérents avec certaines voies de signalisation impliquées dans les cancers. Idéalement, de tels clusters permettent dans un second temps d'identifier certains gènes spécifiques. Les données intégrées sont de trois types, à savoir (i) réseau d'interaction protéine - protéine, (ii) réseau de co-expression génique, et (iii) réseau de régulation d'expression. Quatre types de cancers ont été étudiés (sein, prostate, poumon, colorectal), ce qui a conduit à la construction de 8 modèles iCell (4 cancers x (tissu sein, tissu malade)). D'un point de vue méthodologique, le regroupement des gènes basé sur l'intégration des trois types de données mentionnés ci-dessus est réalisé avec l'algorithme NMTF (Non-negative Matrix Tri Factorization), qui dans l'esprit permet de faire un clustering de type k-means multi-critères. Un résultat significatif réside dans le fait que 47% des gènes identifiés sont connus pour être reliés aux cancers. Nombres d'autres gènes font l'objet de validations expérimentales.

Anaïs Baudot, de Marseille Medical Genetics, a traité de la modélisation des réseaux pour l'étude des maladies. Elle a présenté une autre classe de méthodes d'intégration de données exploitant également plusieurs types de réseaux, qui sont cette fois combinés pour former un méta-réseau dit réseau multiplex. L'idée de base pour trouver des proximités en nœuds du réseau représentant des gènes est le fameux « google page rank », qui utilise une marche

aléatoire sur le graphe multiplex. La proximité entre deux nœuds étant donnée par le poids des chemins (révélé par la marche aléatoire) conduisant de l'un à l'autre, ces distances permettent de former des clusters. Une extension des réseaux multiplex nommée réseau multicouche a aussi été introduite. Des résultats ont été présentés pour les cancers mais aussi pour l'étude de maladies génétiques.

Réponse au traitement du cancer

Jean Clairambault, de l'Inria Paris, nous a présenté sa vision modélisée de la résistance aux médicaments dans le cancer, qui peut permettre de trouver des solutions pour la contourner. La résistance aux médicaments peut être due à des mécanismes biologiques de différentes natures, régulation locale, modifications épigénétiques (réversibles) ou mutations génétiques (irréversibles), selon le degré d'atteinte du génome des cellules de la population cellulaire. Le cadre de modélisation de la dynamique adaptative présenté par Jean Clairambault correspond biologiquement aux modifications épigénétiques. Celui-ci a abordé le problème de contrôle optimal dans le contexte de deux populations, l'une saine et l'autre cancéreuse, toutes deux dotées de phénotypes évoluant avec la pression médicamenteuse, et en compétition pour l'espace et les nutriments d'une manière non locale de type Lotka-Volterra, en tenant compte de la double contrainte de limiter les effets indésirables et d'éviter l'émergence de la résistance aux médicaments. Jean Clairambault a conclu en proposant une liste de questions ouvertes aux modélisateurs et aux mathématiciens sur l'émergence et l'évolution du cancer lui-même.

Jérémy Roux, de l'IRCAN à Nice, et **Madalena Chaves**, de l'Inria de Sophia Antipolis, nous ont ensuite présenté les résultats de leur collaboration sur la modélisation de l'hétérogénéité de la réponse cellulaire au traitement du cancer. Pour obtenir une vue globale du rôle des protéines impliquées dans la dynamique de la réponse cellulaire aux anticancéreux, Jérémy Roux et Madalena Chaves ont développé une nouvelle description détaillée de la voie extrinsèque de l'apoptose en un système d'équations différentielles ordinaires. Le modèle a été calibré sur des données expérimentales sur cellule unique de populations de cellules HeLa présentant une réponse hautement hétérogène au ligand pro-apoptotique TRAIL. Les sensibilités des réactions apoptotiques dans le modèle proposé ont été évaluées en utilisant la diversité des comportements expérimentaux observés in vitro. Une série de tests et d'analyses informatiques ont été effectués avec ce nouveau modèle pour identifier les origines de l'hétérogénéité de la réponse cellulaire, faisant émerger de nouvelles caractéristiques de la voie apoptotique. Ces analyses apportent de nouvelles connaissances biologiques et soulignent l'importance de la régulation du complexe des récepteurs de la mort, éventuellement par la Caspase-10, comme le suggèrent de nouvelles découvertes expérimentales. Cette présentation a fait état d'une nouvelle approche pour découvrir des informations biologiques importantes en utilisant des données sur cellule unique de voies de signalisation à dynamiques hétérogènes.

Gilles Bernot et **Jean-Paul Comet**, de l'13S à Sophia Antipolis, ont clos la session par la présentation de leur analyse qualitative du métabolisme du cancer. L'adaptation du métabolisme est une réponse de nombreuses cellules eucaryotes à l'hétérogénéité des nutriments dans le microenvironnement cellulaire. L'une de ces adaptations importantes pour les cellules cancéreuses est le passage du métabolisme respiratoire au métabolisme fermentatif, à savoir l'effet Warburg. Il s'agit principalement d'une réponse à une très forte augmentation des nutriments dans le microenvironnement cellulaire, même en présence d'oxygène. Gilles Bernot et Jean Paul Comet ont présenté leur travail basé sur une extension

du cadre de modélisation de René Thomas pour représenter les régulations entre les principales voies cataboliques et anaboliques des cellules eucaryotes, et des méthodes formelles pour confronter des modèles aux propriétés biologiques connues dans différents microenvironnements. Ce modèle formel de la régulation du métabolisme cellulaire révèle les conditions dans lesquelles ce changement de phénotype métabolique se produit. Il prouve clairement que les signaux régulateurs actuellement connus au sein des principaux composants du métabolisme central du carbone sont suffisants pour faire apparaître l'effet Warburg. De plus, ce modèle offre un outil précieux pour effectuer un criblage *in silico* des perturbations du métabolisme central du carbone afin d'inventorier des traitements anticancéreux innovants potentiels.

Le symposium s'est achevé par une session sur le transfert industriel de la recherche académique avec **Frédéric Dayan** qui nous a présenté la start-up *ExactCure* qu'il a créé à Nice dans le domaine de la Santé digitale. Cette start-up propose une solution de santé personnalisée pour un bon usage du médicament. Celle-ci se base sur la modélisation d'un « jumeau numérique » qui simule l'efficacité et les interactions des médicaments dans l'organisme du patient en fonction de ses caractéristiques personnelles telles que l'âge et le sexe, son état hépatique et son génotype, s'il est fumeur ou non ou tout autre paramètre individuel ayant une influence avérée sur un médicament spécifique. En se basant sur la pharmacocinétique des populations et en agrégeant la littérature scientifique avec des techniques de méta-analyse, *ExactCure* vise à donner accès à une médication personnalisée pour tous. Le retour d'expérience de chaque patient permettra de recalibrer les simulations du patient pour obtenir une paramétrisation unique et pertinente par modèle.

Conclusion

Les conférences, d'un très haut niveau scientifique, étaient suffisamment didactiques pour que les participants de disciplines différentes (biologistes, chimistes, physiciens, bioinformaticiens et mathématiciens) puissent les apprécier. Ces présentations ont suscité de nombreuses questions et discussions, et ont mis en évidence l'importance des approches multidisciplinaires pour la recherche sur le cancer.

Le lien suivant (<https://project.inria.fr/ucancer2020/program/>) donne accès à la totalité du programme et contient les liens vers la page web de chaque orateur.

Remerciements

Nous remercions Université Côte d'Azur, Inria, la Société Française du Cancer, le Canceropôle PACA et la Fondation ARC pour leur soutien à l'organisation de ce symposium.