

# Identification de vulnérabilités thérapeutiques dans les écosystèmes tumoraux mammaires

Philippe Paul JUIN



**CRCI<sup>2</sup>NA**  
CANCER & IMMUNOLOGY

*en partenariat avec*

**i**  
**c**  
**o** Institut de  
Cancérologie  
de l'Ouest

unicancer PAYS DE LA LOIRE

**U** Nantes  
Université

**Inserm**

**cnrs**

**univ** université  
angers

# Oncologie de précision fonctionnelle

## Perspective

### Functional precision oncology: Testing tumors with drugs to identify vulnerabilities and novel combinations

Anthony Letai,<sup>1,2</sup> Patrick Bholia,<sup>2,3</sup> and Alana L. Welm<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02215, USA

<sup>2</sup>Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

<sup>3</sup>Brigham and Women's Hospital, Boston, MA 02115, USA

<sup>4</sup>Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT 84112, USA

\*Correspondence: [alana.welm@hci.utah.edu](mailto:alana.welm@hci.utah.edu)

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.12.004>

#### SUMMARY

Functional precision medicine is a strategy whereby live tumor cells from affected individuals are directly perturbed with drugs to provide immediately translatable, personalized information to guide therapy. The heterogeneity of human cancer has led to the realization that personalized approaches are needed to improve treatment outcomes. Precision oncology has traditionally used static features of the tumor to dictate which therapies should be used. Static features can include expression of key targets or genomic analysis of mutations to identify therapeutically targetable “drivers.” Although a surprisingly small proportion of individuals derive clinical benefit from the static approach, functional precision medicine can provide additional information regarding tumor vulnerabilities. We discuss emerging technologies for functional precision medicine as well as limitations and challenges in using these assays in the clinical trials that will be necessary to determine whether functional precision medicine can improve outcomes and eventually become a standard tool in clinical oncology.

## MODELISATION

Comment manipuler l'échantillon pour que le comportement des cellules malignes y soit pertinent de la maladie?

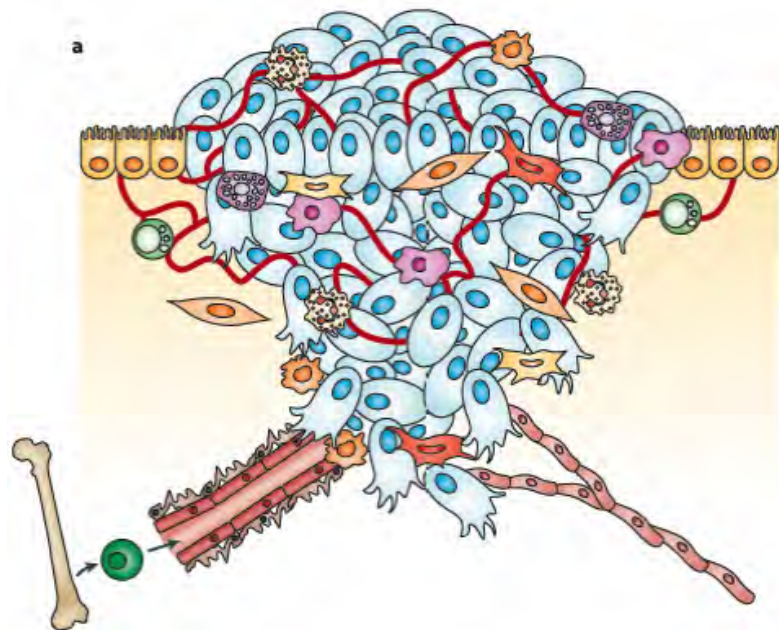
## EXPLORATION FONCTIONNELLE

Quelles réponses biologiques à quelles perturbations doivent-elles être étudiées?

# Diversité cellulaire et plasticité maligne dans l'écosystème tumoral mammaire

Diverses cellules non malignes entrent dans la composition tumorale

Joyce & Pollard, Nature Rev. Cancer (2009)

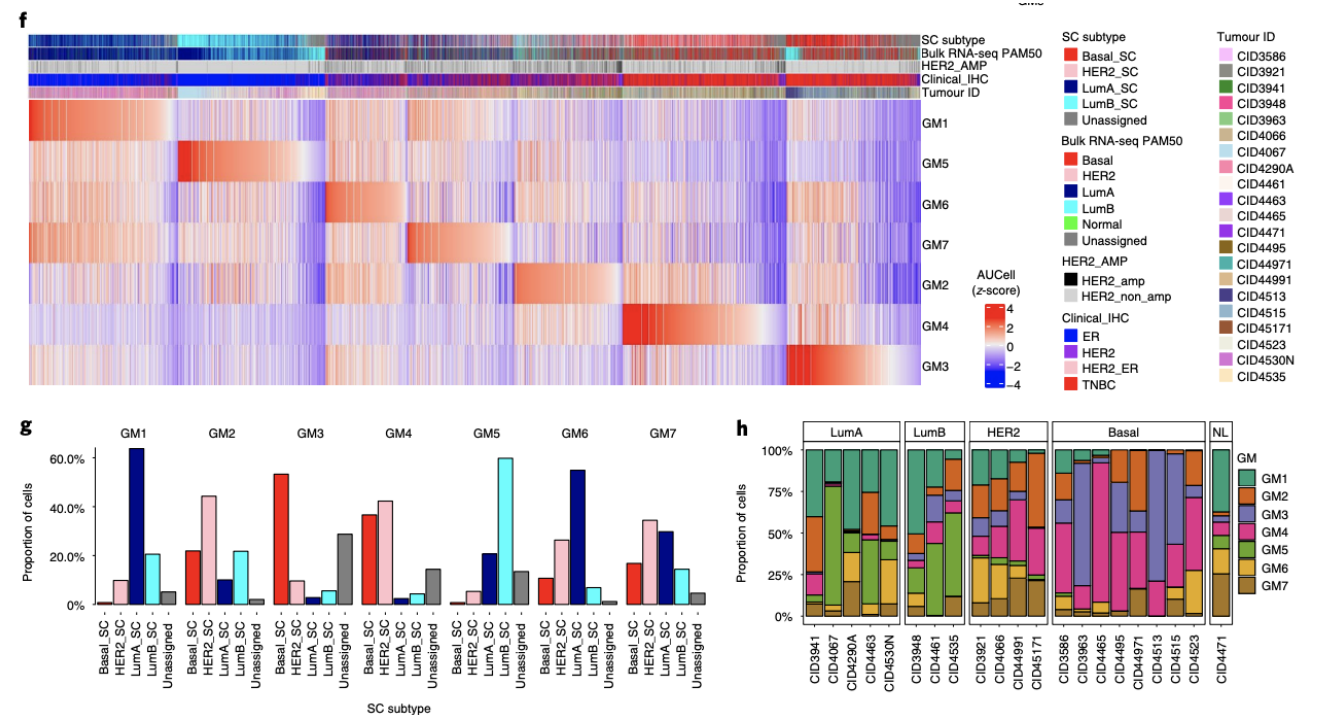


## Stroma :

- Non tumoral cells
- endothelial cells,
- immune cells,
- adipocytes,
- fibroblasts

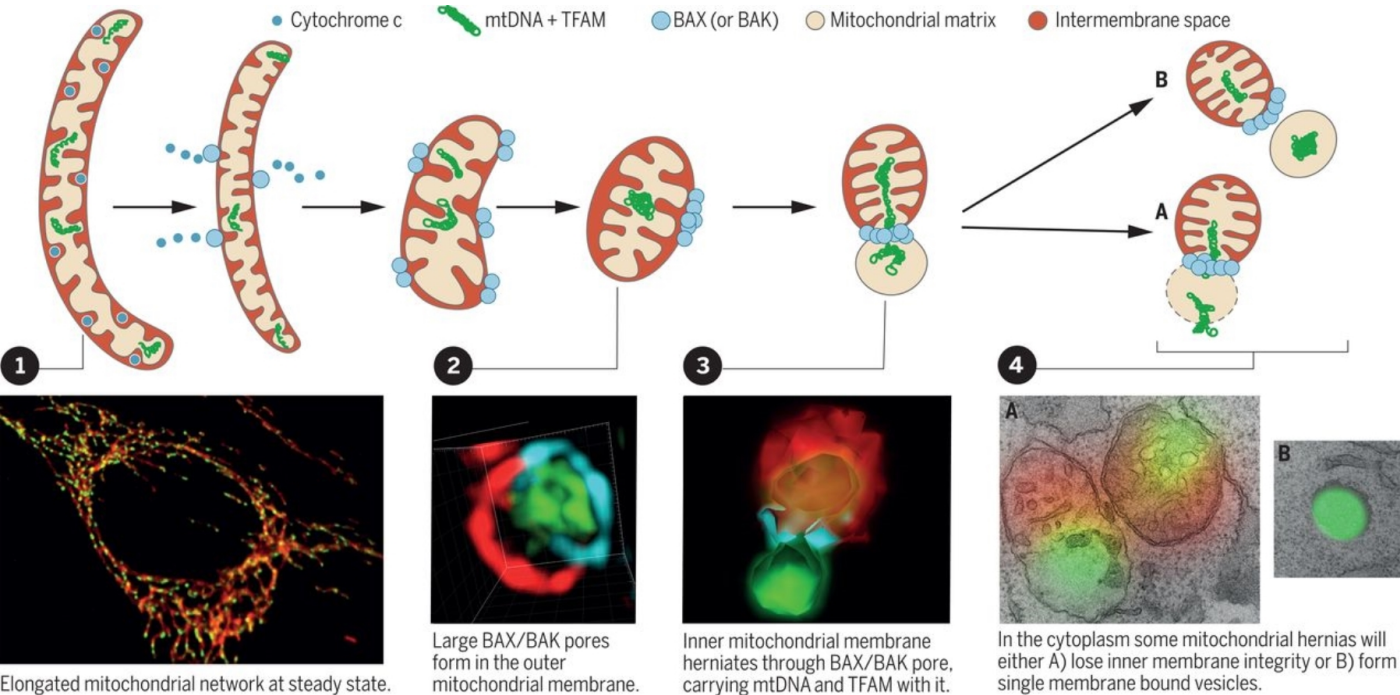
Les cellules épithéliales malignes présentent des états individuels de profils transcriptomiques distincts (plasticité phénotypique)

Wu et al. Nature Genet. (2021)

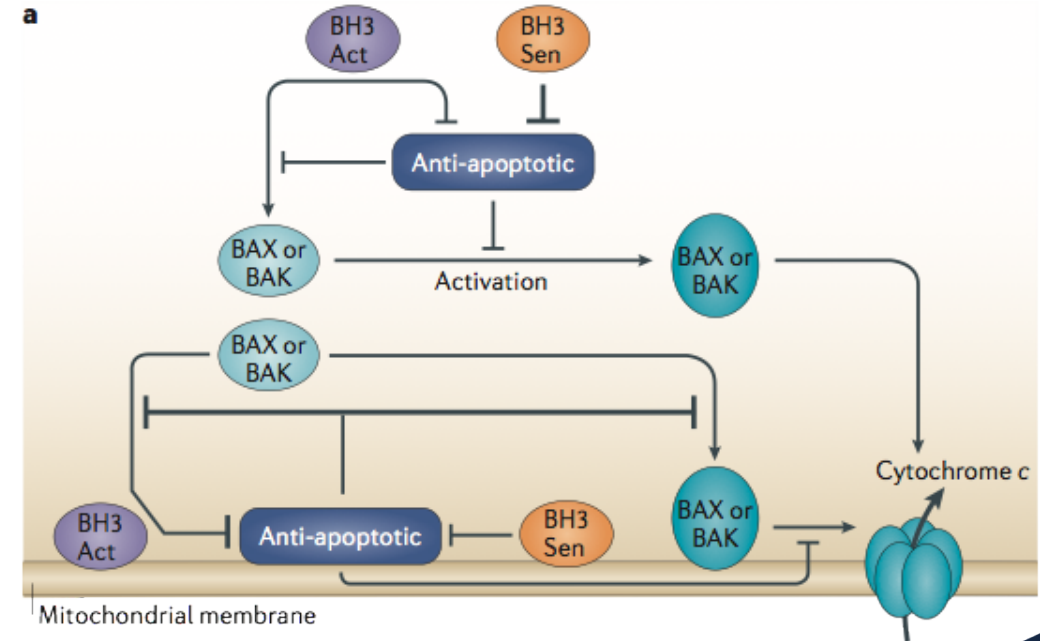


# La régulation de la perméabilité mitochondriale par le réseau des protéines BCL-2 est clé pour la décision mort/survie des cellules malignes (progression tumorale, chimiothérapie, immunothérapie...)

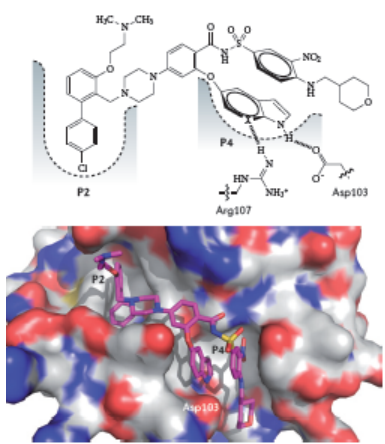
Mc Arthur et al. Science 2018



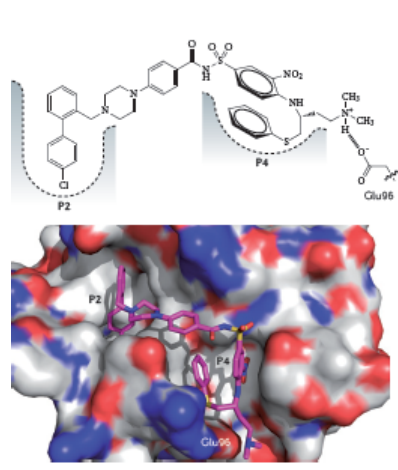
Juin et al., Nature Reviews Cancer, 2013



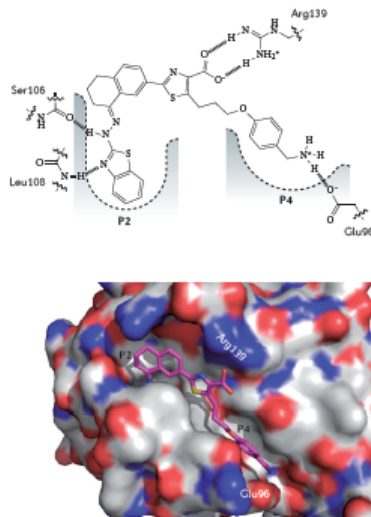
# Des antagonistes pharmacologiques des protéines de survie BCL-2 sont disponibles



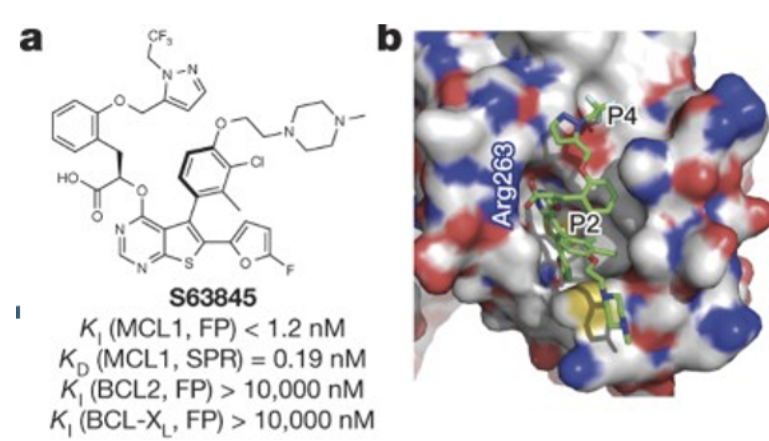
ABT-199 / BCL-2



ABT-737 / BCL-xL  
ABT-737 / BCL-2

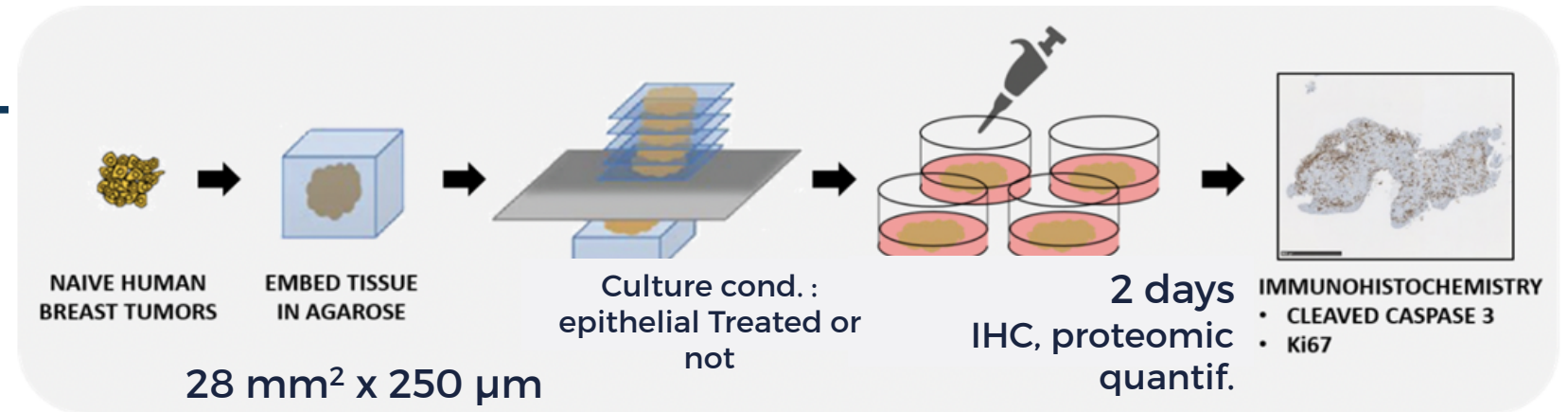


WEHI-539 / BCL-xL



S63845 / MCL-1

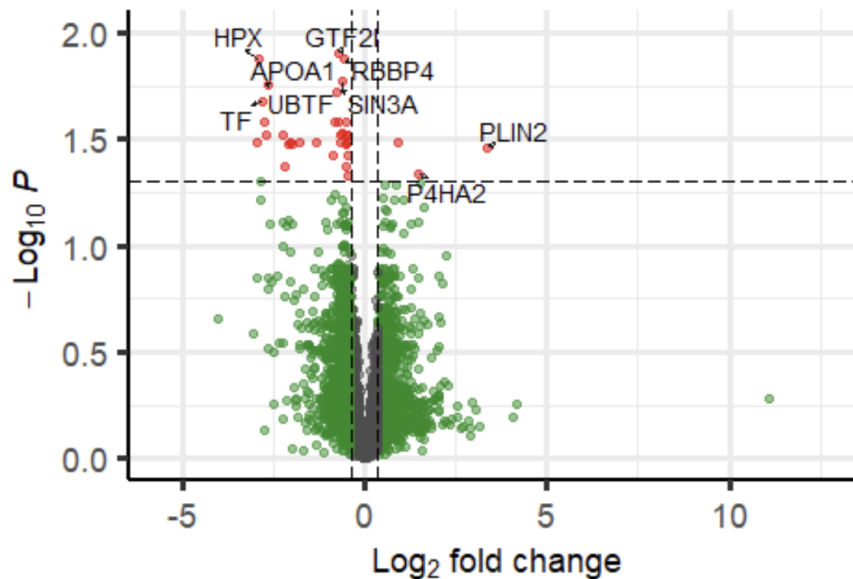
# Le modèle, extemporané, des cultures organotypiques



## Volcano plot

EnhancedVolcano

● NS ● Log<sub>2</sub> FC ● p-value and log<sub>2</sub> FC



## Etude protéomique comparative des effets de 2 jours en culture:

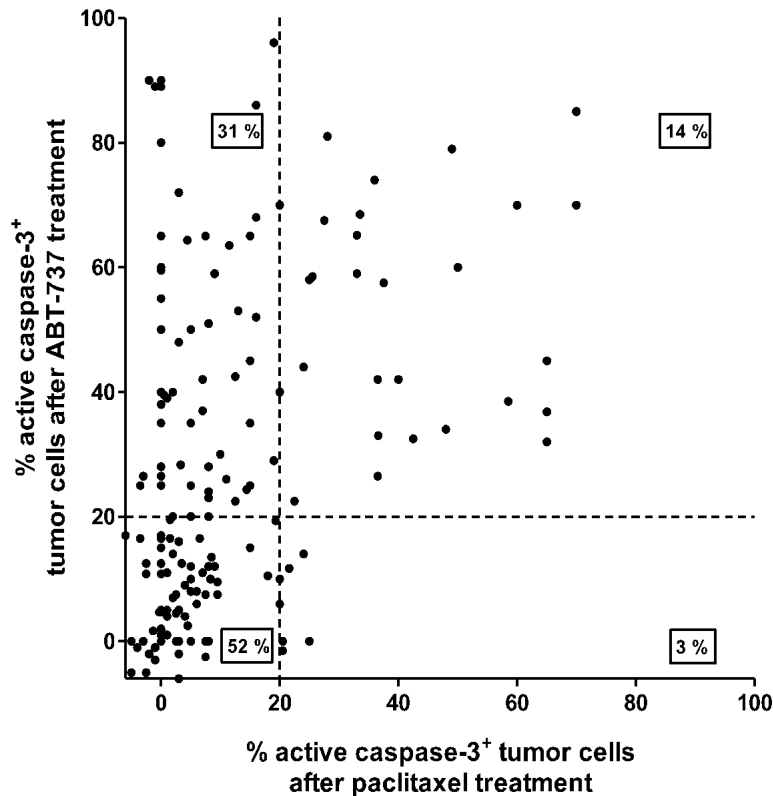
Conditions relativement conservatrices mais diminution de protéines du complément, de marqueurs B et de protéines impliquées dans le processing ARN

A Patsouris, C Guette, F Guilloneau, F Gautier

# Utilisation des cultures organotypiques pour identifier des mécanismes déterminant la réponse à la chimiothérapie

## Etude comparative des effets de différents traitements met en évidence:

- que les échantillons résistants à l'inhibition de BCL-2/BCL-xL résistent aux anti-mitotiques
- qu'une sensibilité aux anti-mitotiques requièrent sensibilité à cette inhibition et au moins un critère supplémentaire



<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13689-y>

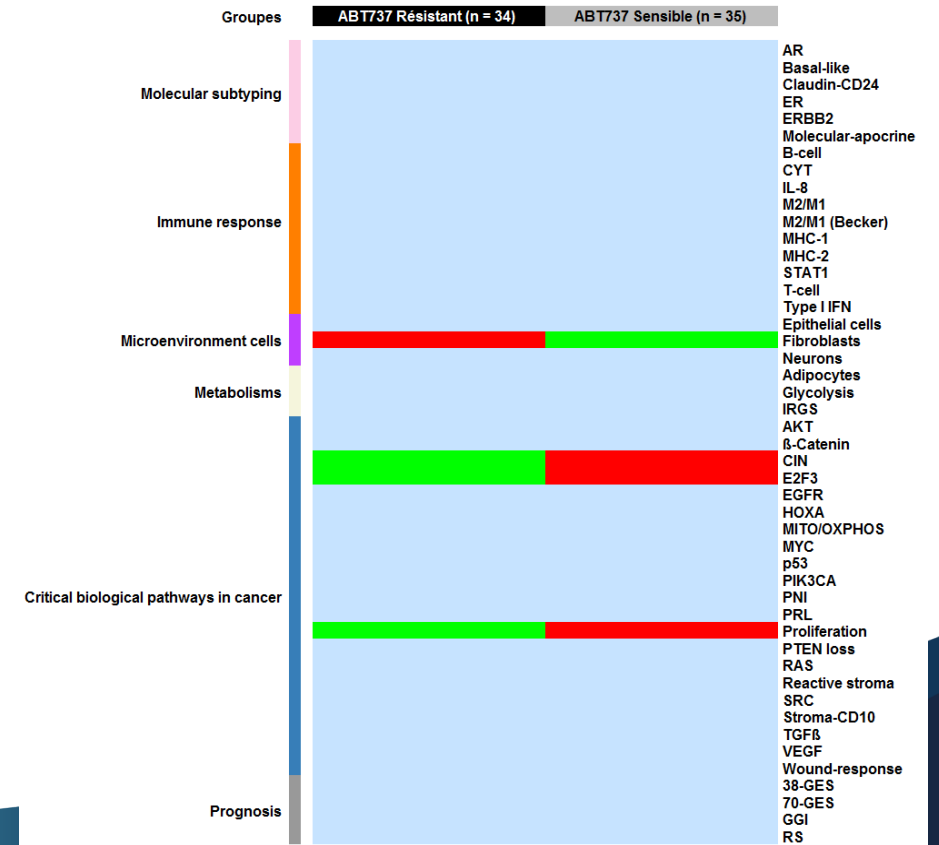
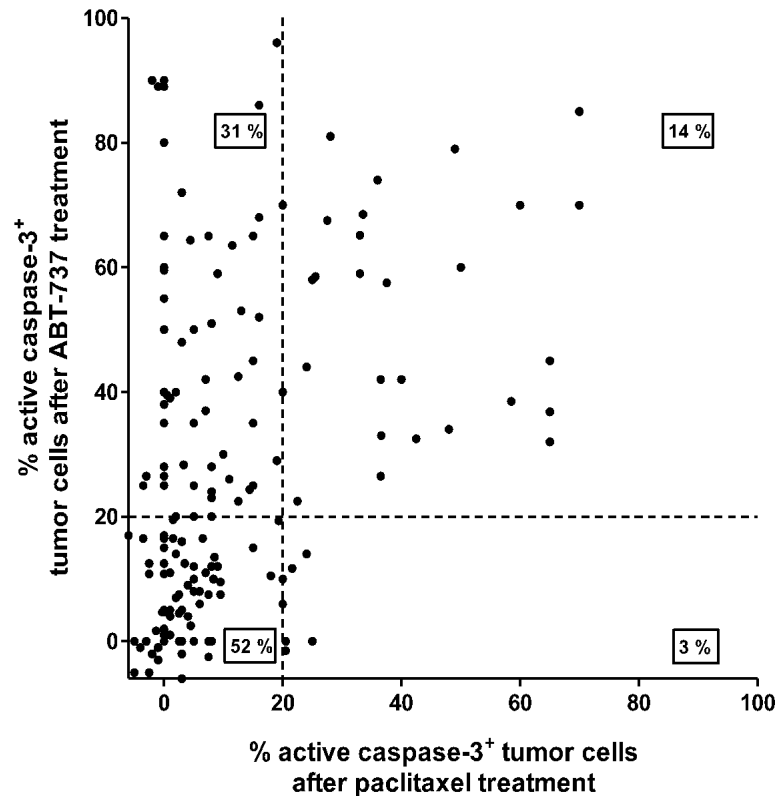


## STING-dependent paracrine shapes apoptotic priming of breast tumors in response to anti-mitotic treatment

Steven Lohard<sup>1,2</sup>, Nathalie Bourgeois<sup>1,2,3</sup>, Laurent Mailet<sup>1,2</sup>, Fabien Gautier<sup>1,2,3</sup>, Aurélie Fétiveau<sup>1,2</sup>, Hamza Lasla<sup>2,3</sup>, Frédérique Nguyen<sup>1,4</sup>, Céline Vuillier<sup>1,2</sup>, Alison Dumont<sup>1,2</sup>, Agnès Moreau-Aubry<sup>1</sup>, Morgane Frapin<sup>5</sup>, Laurent David<sup>6,7</sup>, Delphine Loussouarn<sup>8</sup>, Olivier Kerdraon<sup>2,3</sup>, Mario Campone<sup>1,2,3</sup>, Pascal Jézéquel<sup>1,2,3</sup>, Philippe P. Juin<sup>1,2,3\*</sup> & Sophie Barillé-Nion<sup>1,2\*</sup>

# Utilisation des cultures organotypiques pour identifier des mécanismes déterminant la réponse à la chimiothérapie

## Analyse transcriptomique supervisée met en évidence une signature « Fibroblastes » élevée dans les échantillons résistants

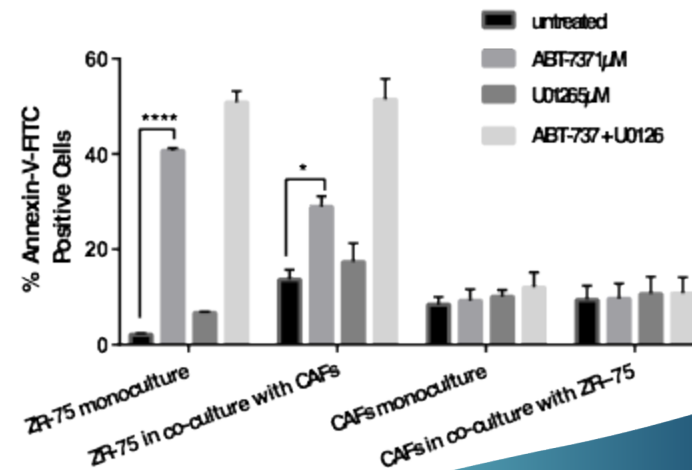
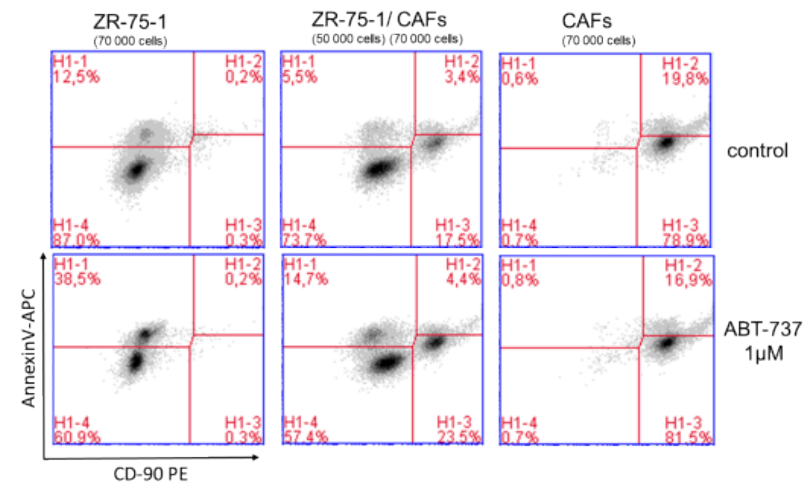
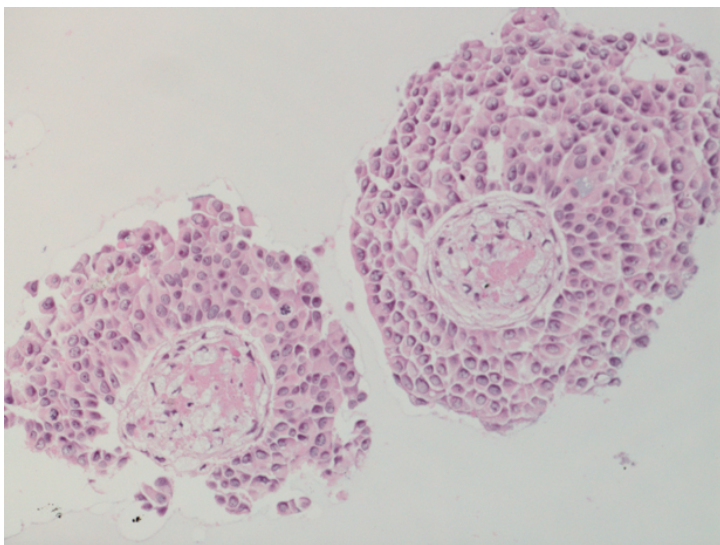






## Interactions between cancer-associated fibroblasts and tumor cells promote MCL-1 dependency in estrogen receptor-positive breast cancers

K. Louault<sup>1,2</sup> · T. L. Bonneaud<sup>1,2</sup> · C. Séveno<sup>1,2</sup> · P. Gomez-Bougie<sup>2,3</sup> · F. Nguyen<sup>1,4</sup> · F. Gautier<sup>1,2,5</sup> · N. Bourgeois<sup>1,2</sup> · D. Loussouarn<sup>6</sup> · O. Kerdraon<sup>2,5</sup> · S. Barillé-Nion<sup>1,2</sup> · P. Jézéquel<sup>1,2,5</sup> · M. Campone<sup>1,2,5</sup> · M. Amiot<sup>2,3</sup> · P. P. Juin<sup>1,2,5,7</sup> · F. Souazé<sup>1,2,7</sup>

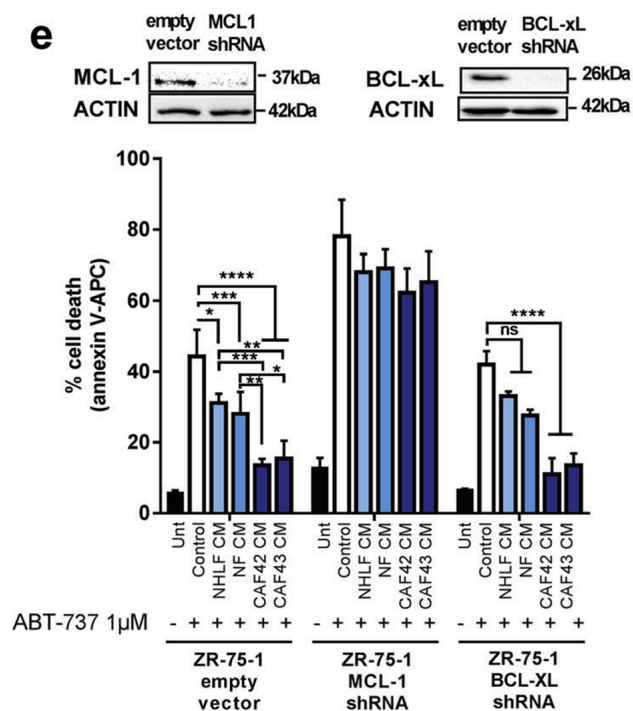
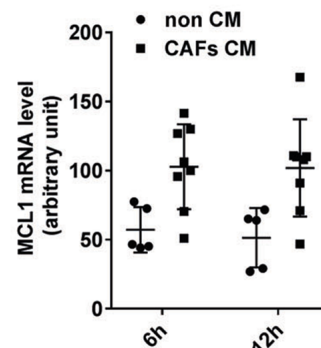
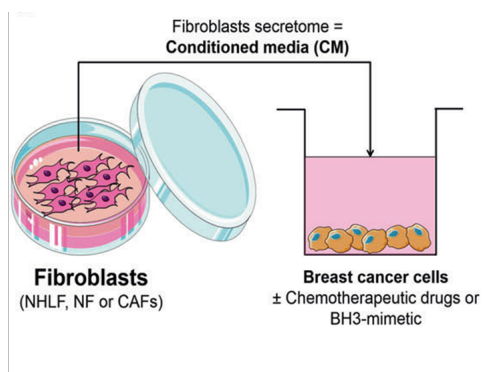


Les CAF primaires protègent de l'inhibition de BCL-2/BCL-xL via MAPK/ERK



# Interactions between cancer-associated fibroblasts and tumor cells promote MCL-1 dependency in estrogen receptor-positive breast cancers

K. Louault<sup>1,2</sup> · T. L. Bonneaud<sup>1,2</sup> · C. Séveno<sup>1,2</sup> · P. Gomez-Bougie<sup>2,3</sup> · F. Nguyen<sup>1,4</sup> · F. Gautier<sup>1,2,5</sup> · N. Bourgeois<sup>1,2</sup> · D. Loussouarn<sup>6</sup> · O. Kerdraon<sup>2,5</sup> · S. Barillé-Nion<sup>1,2</sup> · P. Jézéquel<sup>1,2,5</sup> · M. Campone<sup>1,2,5</sup> · M. Amiot<sup>2,3</sup> · P. P. Juin<sup>1,2,5,7</sup> · F. Souazé<sup>1,2,7</sup>



Les milieux conditionnés par les CAFs protègent les cellules malignes en induisant l'expression de l'ARNm MCL1 et en stabilisant la protéine MCL-1

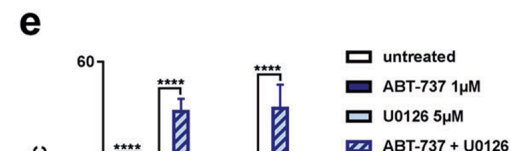
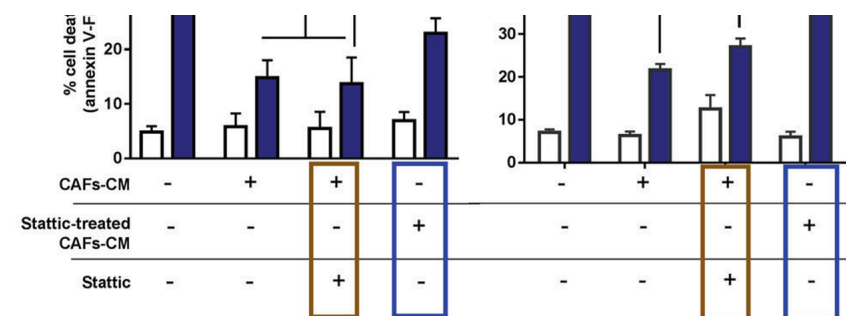
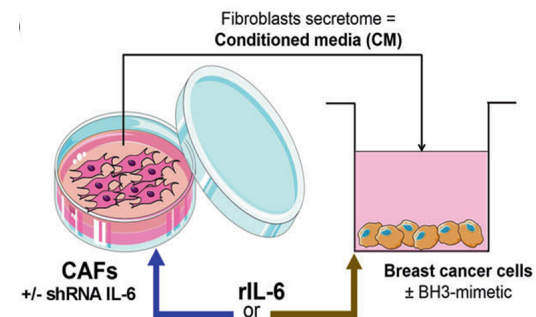


## Interactions between cancer-associated fibroblasts and tumor cells promote MCL-1 dependency in estrogen receptor-positive breast cancers

K. Louault<sup>1,2</sup> · T. L. Bonneaud<sup>1,2</sup> · C. Séveno<sup>1,2</sup> · P. Gomez-Bougie<sup>2,3</sup> · F. Nguyen<sup>1,4</sup> · F. Gautier<sup>1,2,5</sup> · N. Bourgeois<sup>1,2</sup> · D. Loussouarn<sup>6</sup> · O. Kerdraon<sup>2,5</sup> · S. Barillé-Nion<sup>1,2</sup> · P. Jézéquel<sup>1,2,5</sup> · M. Campone<sup>1,2,5</sup> · M. Amiot<sup>2,3</sup> · P. P. Juin<sup>1,2,5,7</sup> · F. Souazé<sup>1,2,7</sup>

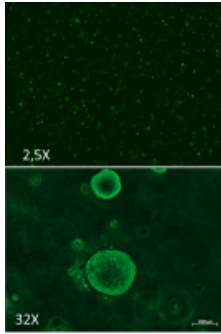
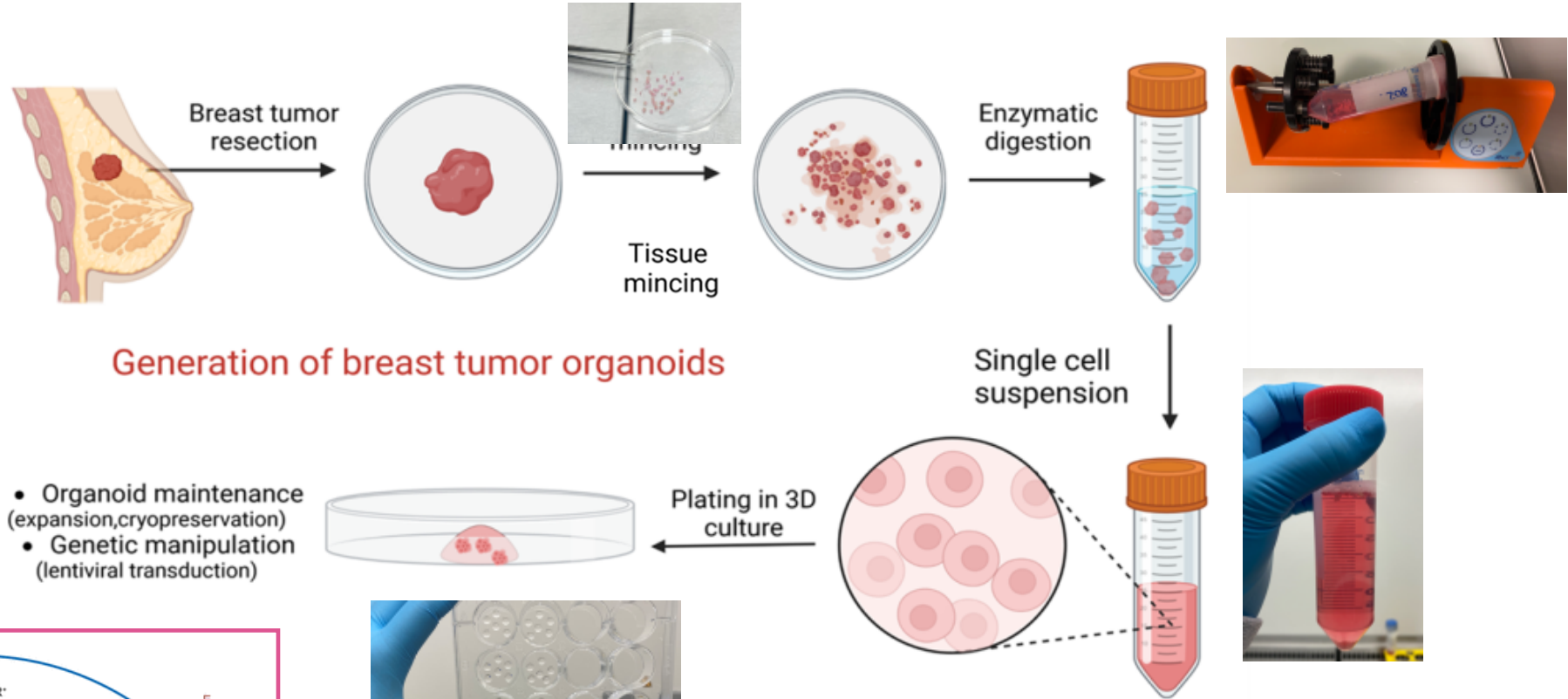
### Cytokine mRNAs correlating with MCL1 (Lum BC, TCGA)

Pearson coefficient	GENE	Cytokine
0.390	LIF	LIF, interleukin 6 family cytokine
0.380	IL18	interleukin 18
0.370	CXCL2	C-X-C motif chemokine ligand 2
0.350	OSM	oncostatin M
0.340	CXCL16	C-X-C motif chemokine ligand 16
0.340	CXCL17	C-X-C motif chemokine ligand 17
0.340	IL15	interleukin 15
0.340	TNFSF10	TNF superfamily member 10
0.330	IL6	interleukin 6
0.320	CCL23	C-C motif chemokine ligand 23
0.320	IL7	interleukin 7
0.310	CMTM3	CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 3
0.310	CXCL1	C-X-C motif chemokine ligand 1
0.310	IL12A	interleukin 12A
0.310	NAMPT	nicotinamide phosphoribosyltransferase
0.310	XCL2	X-C motif chemokine ligand 2



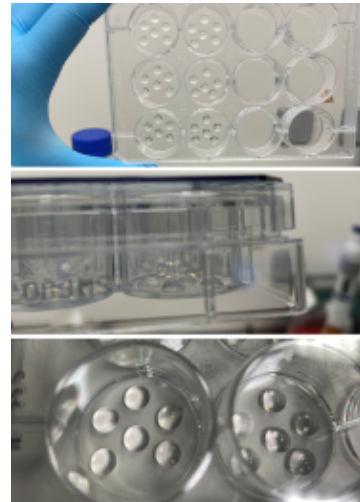
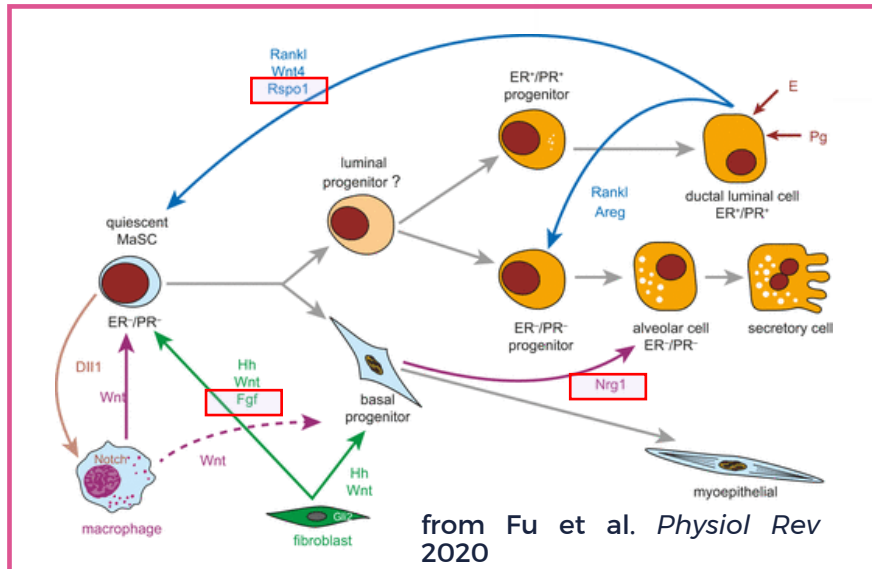
L'IL-6 produite par les CAFs protège les cellules malignes ER+ par des effets paracrines et autocrines.

# Le modèle des organoïdes dérivés de patientes



## Generation of breast tumor organoids

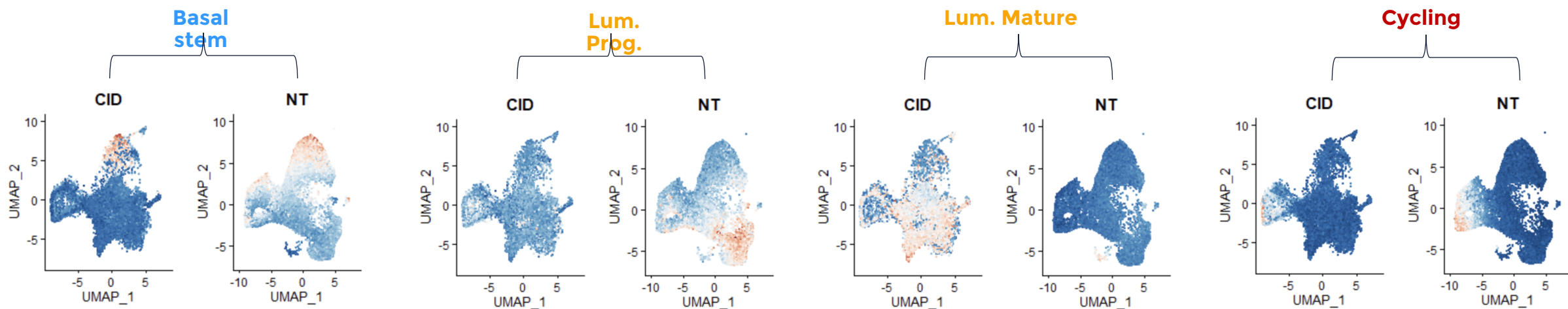
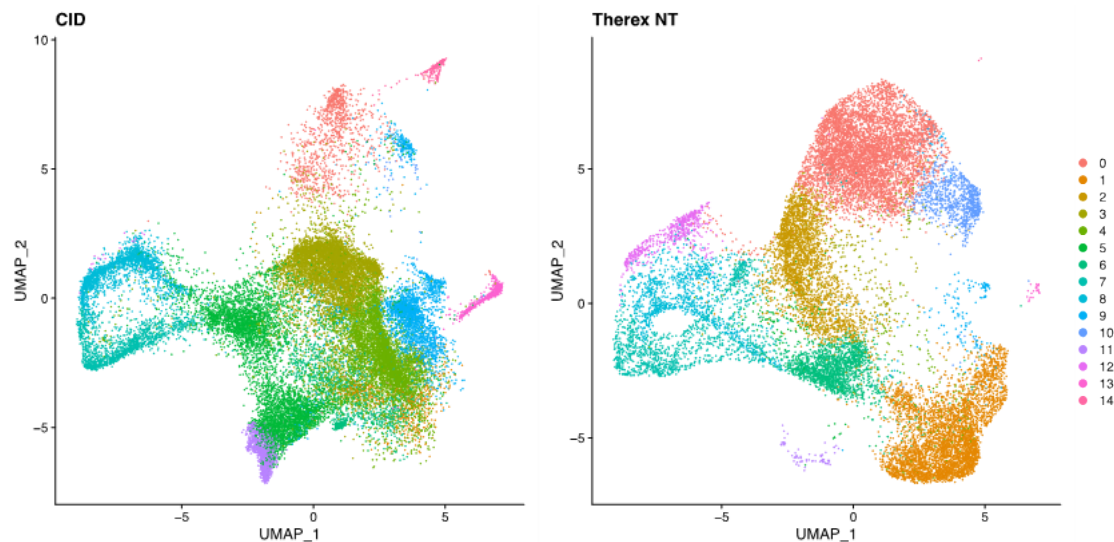
- Organoid maintenance (expansion, cryopreservation)
- Genetic manipulation (lentiviral transduction)



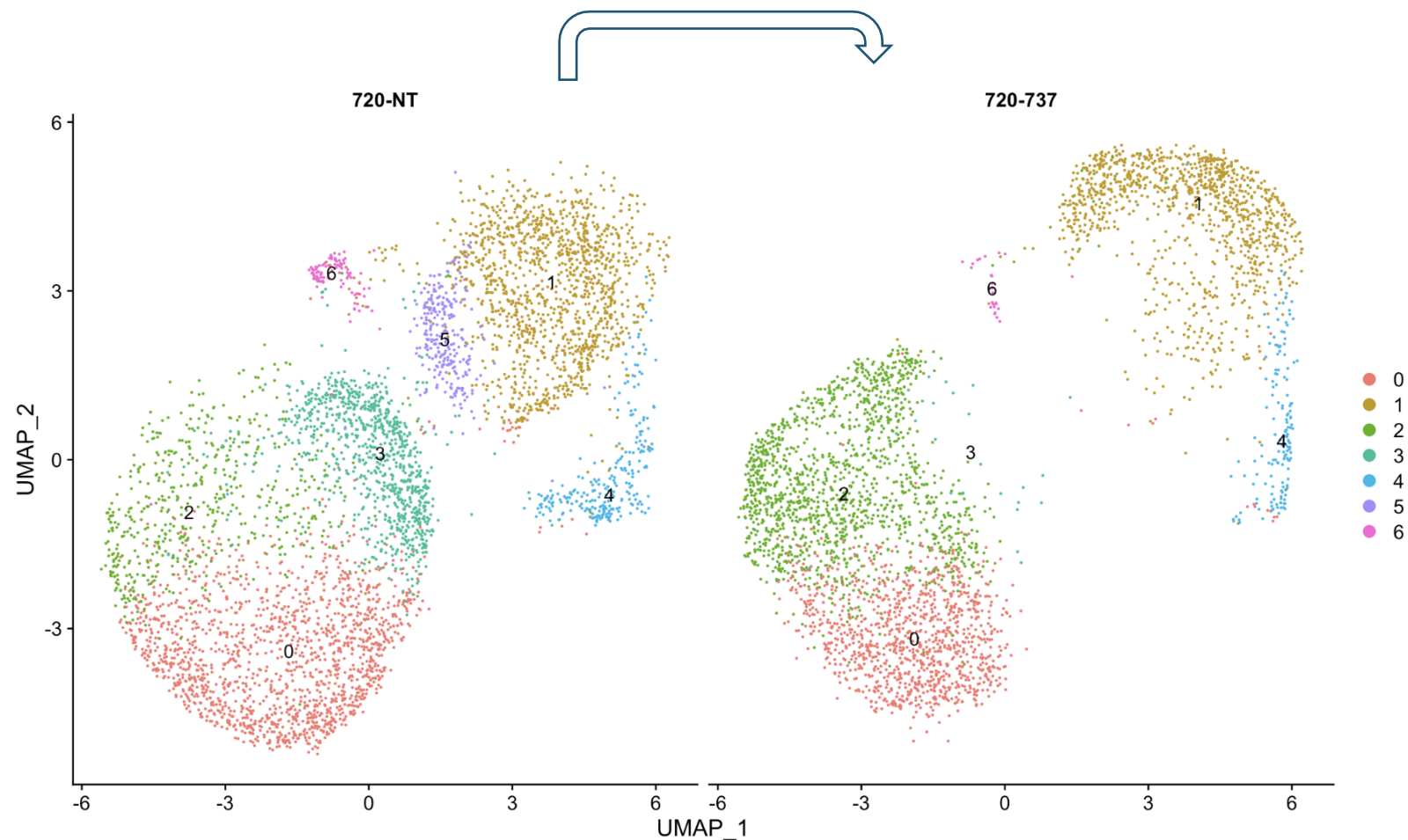
# Organisation cellulaire des organoïdes *versus* celle des tumeurs (scRNAseq)

Les cellules d'organoïdes (THEREX NT) présentent des profils transcriptionnels comparables à ceux des cellules malignes tumorales (CID, Wu et al.).

On note toutefois une amplification des phénotypes peu différenciés (de type progéniteur) au détriment de phénotype luminal mature. Les cellules en cycle sont davantage représentées également.



# Etude des effets de l'ABT-737 sur un organoïde TNBC

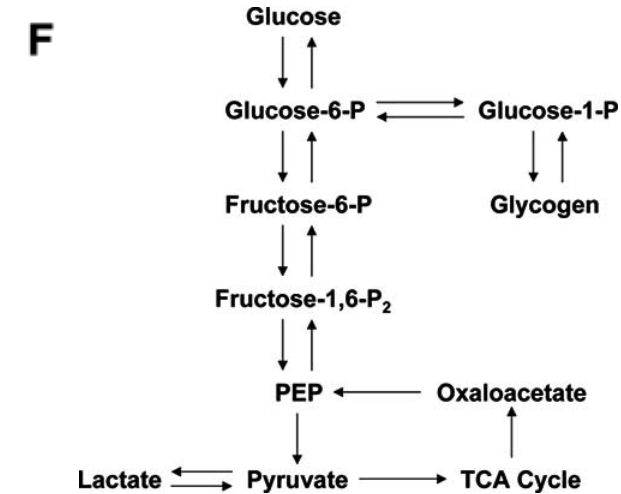
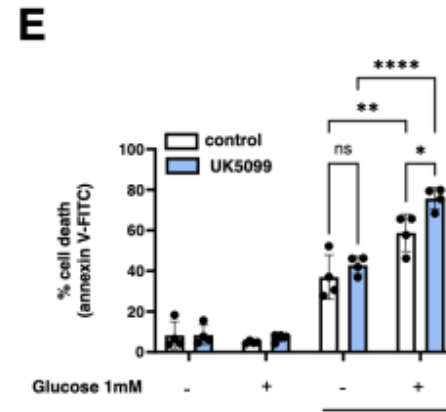
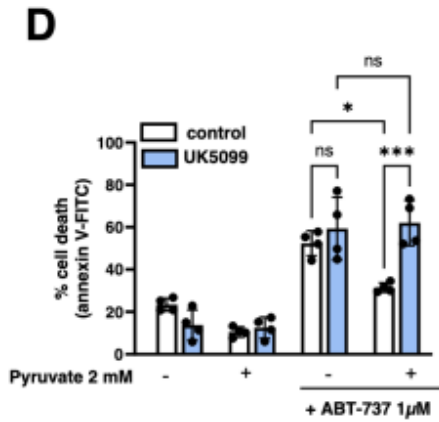
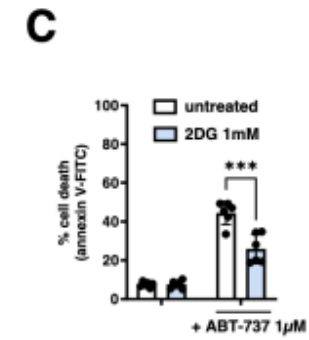
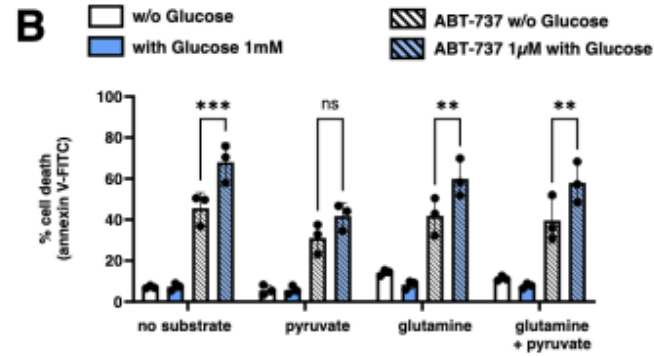
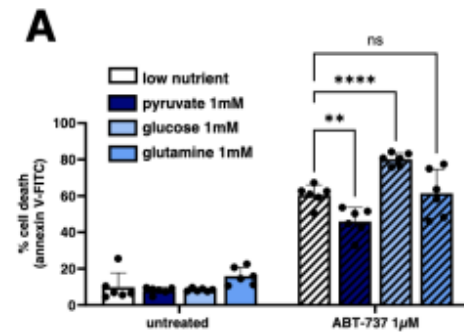


L'analyse scRNAseq post traitement révèle que l'inhibition de BCL-2/BCL-XL:

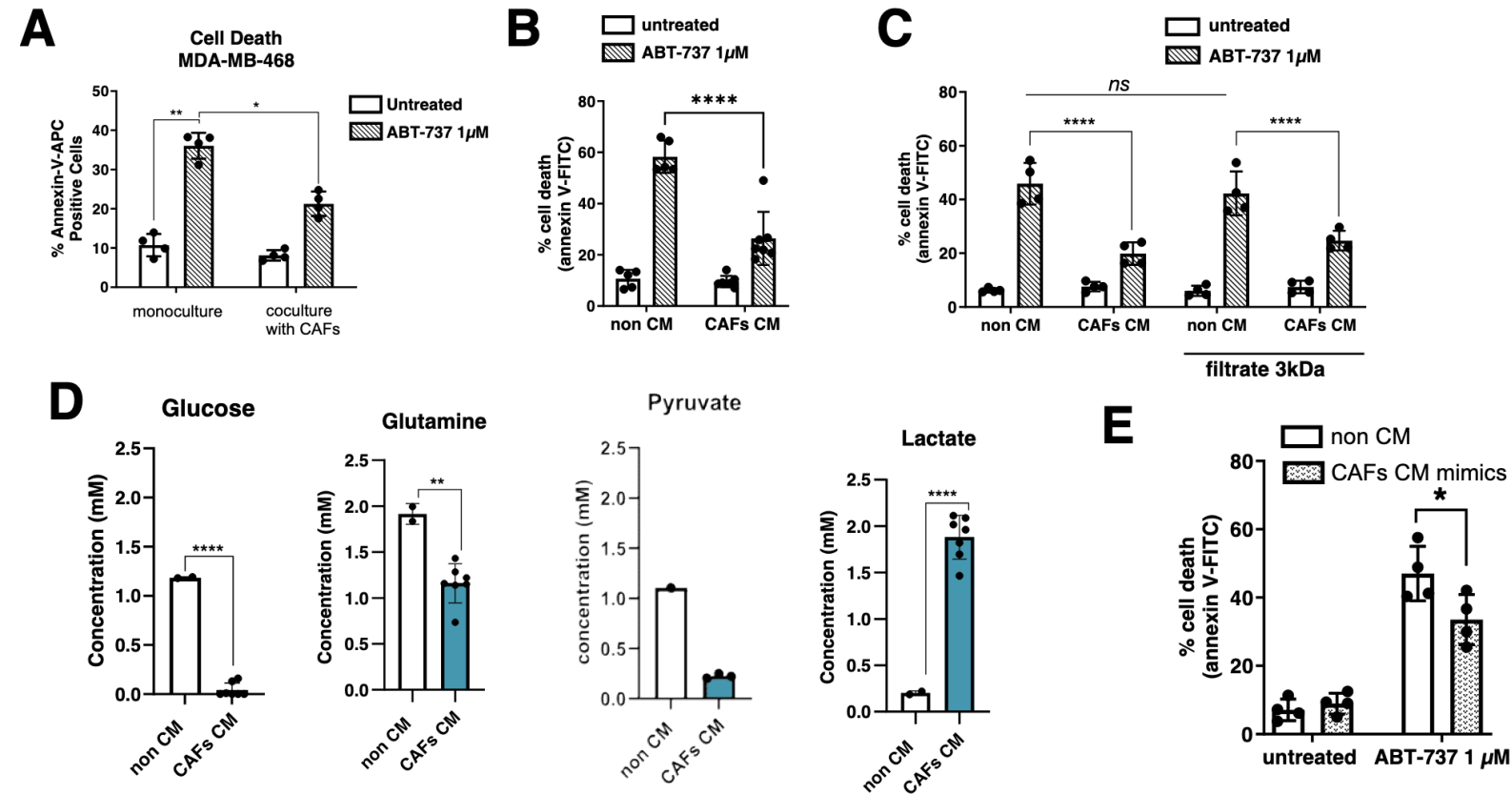
- favorise l'expression de **phénotypes OXPHOS** ou de **réponse au stress oxydatif**

- défavorise celle d'un phénotype d'ER stress

# La disponibilité en nutriment influence la sensibilité des cellules malignes

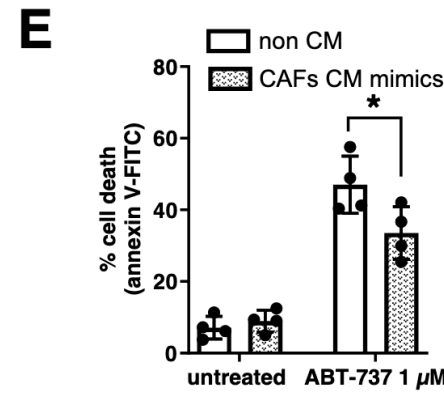
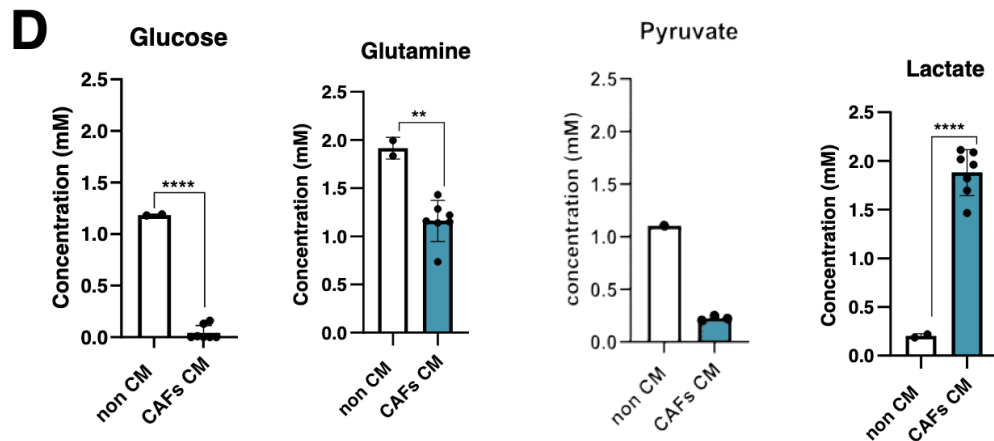
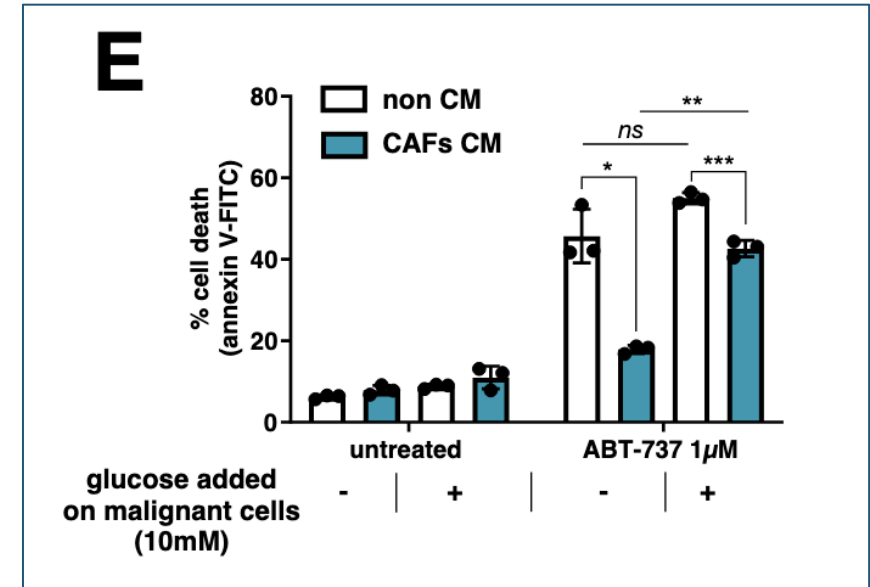
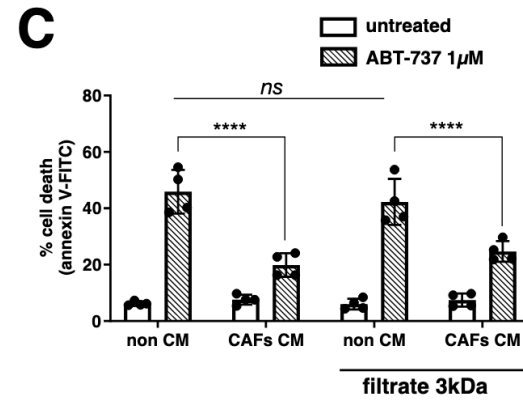
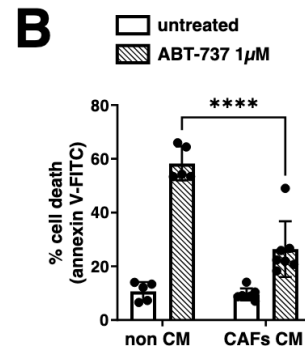
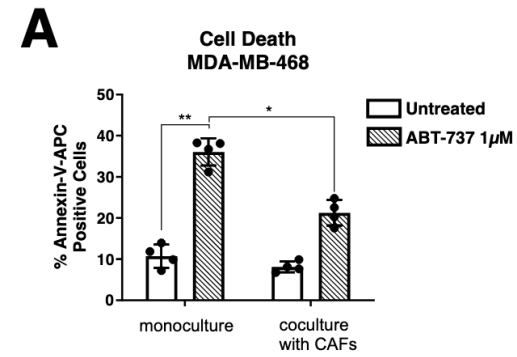


# Les CAFs protègent les cellules malignes en modifiant la disponibilité des nutriments

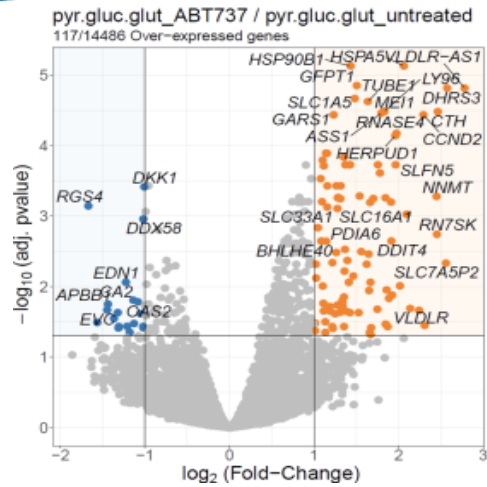




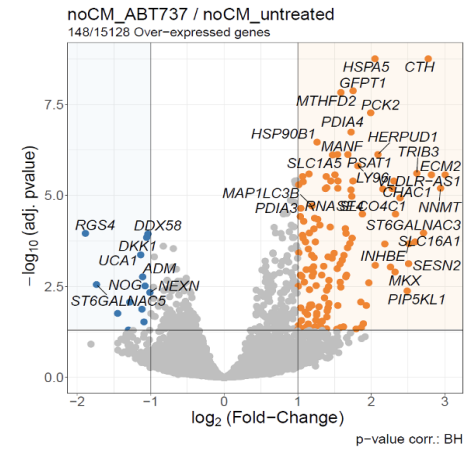
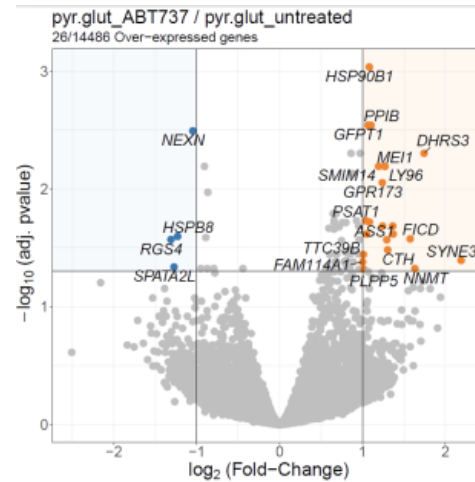
# Les CAFs protègent les cellules malignes en modification la disponibilité des nutriments, en particulier en les déprivant en glucose



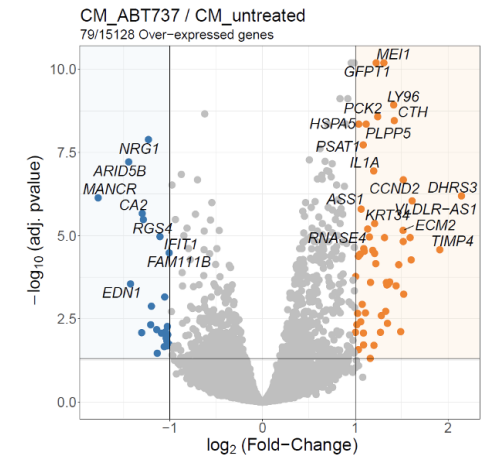
# L'absence de glucose , ou un conditionnement par les CAFs, diminue l'intensité de réponse transcriptionnelle de type ER stress en réponse à l'ABT-737



Moins Glucose



Milieu cond. CAFs



# Les CAFs induisent une vulnérabilité à la metformine

Biochemical and Biophysical Research Communications 675 (2023) 146–154



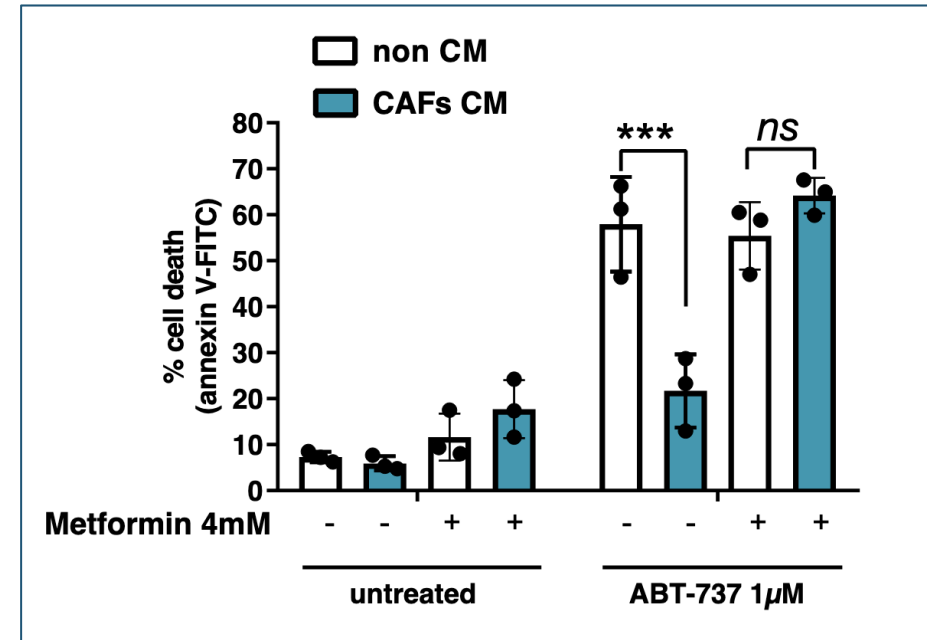
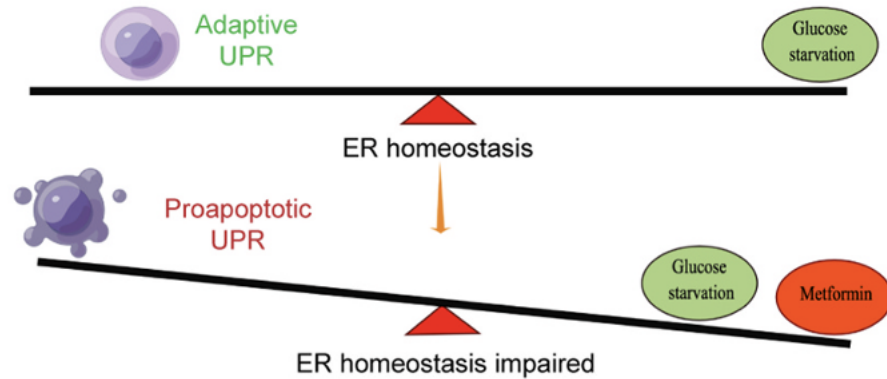
Contents lists available at ScienceDirect

Biochemical and Biophysical Research Communications

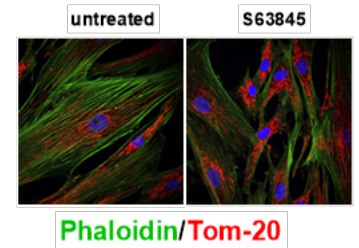
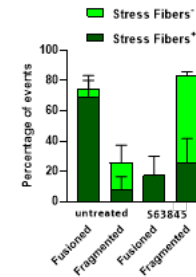
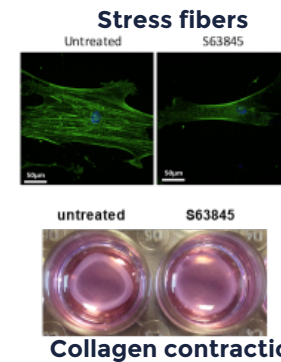
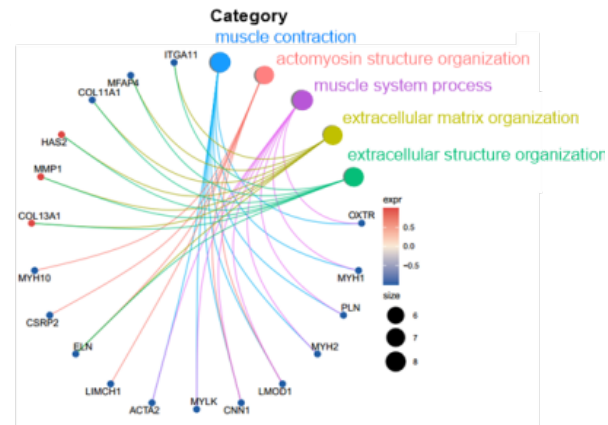
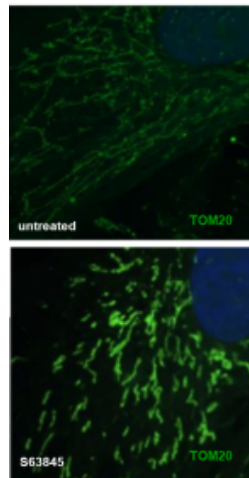
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ybbrc](http://www.elsevier.com/locate/ybbrc)

Metformin combined with glucose starvation synergistically suppress triple-negative breast cancer by enhanced unfolded protein response

Ying Li<sup>a,d</sup>, Qingqian Zhang<sup>c</sup>, Jintao Yang<sup>e</sup>, Weiping He<sup>a</sup>, Yulan Jiang<sup>f</sup>, Yu Chen<sup>g</sup>, Yifan Wang<sup>b,d,g</sup>



# Ciblage des CAFs par des antagonistes de MCL-1



CDDpress

[www.nature.com/cddis](http://www.nature.com/cddis)

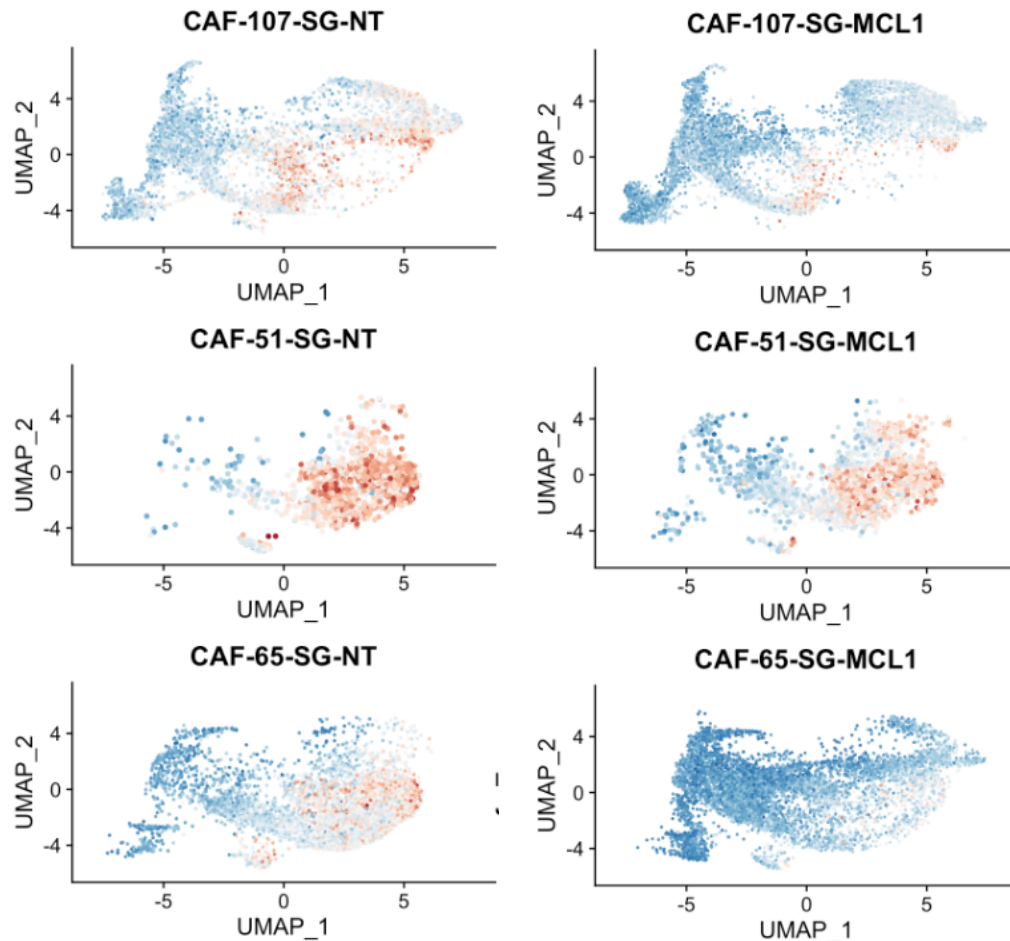
ARTICLE OPEN

Check for updates

## Targeting of MCL-1 in breast cancer-associated fibroblasts reverses their myfibroblastic phenotype and pro-invasive properties

Thomas L. Bonneaud<sup>1,2</sup>, Chloé C. Lefebvre<sup>1,2</sup>, Lisa Nocquet<sup>1,2</sup>, Agnes Basseville<sup>3</sup>, Julie Roul<sup>1,2,4</sup>, Hugo Weber<sup>1,2</sup>, Mario Campone<sup>1,2,4</sup>, Philippe P. Juin<sup>1,2,4</sup> and Frédérique Souazé<sup>1,2</sup>

# MCL-1 joue-t-il un rôle réversible dans l'organisation cellulaire des CAFs?



MCL-1 knock down dans les CAFs:

- phénotype Myo-fibroblaste



- production chemokine et activité métabolique





- Les cultures organotypiques permettent de tester la biologie de l'ensemble du tissu cancéreux, mais sur des temps courts
- Les cultures organoïdes permettent l'exploration de populations cellulaires malignes peu différenciées et plastiques, mais isolées
- Les CAFs modifient les vulnérabilités de cellules malignes ER+ (de BCL-2 à MCL-1) via une communication cytokinique
- Les CAFs contribuent à la résistance à la perméabilisation mitochondriale des cellules malignes TNBC en influençant la disponibilité en nutriment et l'intensité de la réponse au stress du ER
- Le dialogue métabolique CAFs/cellules TNBC induit une sensibilité à la metformin
- Le phénotype Myo des CAFs peut être lui-même manipulé pharmacologiquement (e.g. par un inhibiteur de MCL-1)

<https://crci2na.univ-nantes.fr/en/research/team-7>



F Mechta-Grigoriou, Y Kieffer  
Institut Curie, France



K Campbell, Beatson Institute,  
Glasgow UK



A Ewald, John Hopkins  
University,  
Baltimore USA



J Lees, Koch Institute, MIT  
Boston USA

## Cohortes: Therex, Epicure & NeoEpicure (Profs M Campone et JS Frénel)



unijcancer PAYS DE LA LOIRE





# CRCI<sup>2</sup>NA

CANCER & IMMUNOLOGY SYMPOSIUM

20 - 22 MARCH 2024  
FACULTÉ DE PHARMACIE • NANTES

## KEYNOTE SPEAKER

**Robert A. Weinberg**, *Whitehead Institute, MIT, USA*

## INVITED SPEAKERS

**Olivier Delattre**, *France*

**Ilaria Elia**, *Belgium*

**Jacky Goetz**, *France*

**Rachel Golub**, *France*

**Nadine Laguelle**, *France*

**Karl-Johan Malmberg**, *Norway*

**Satu Mustjoki**, *Finland*

**Levgenia Pastushenko**, *Belgium*

**Felipe Prósper**, *Spain*

**Jeremy Rich**, *USA*

**Samantha Terry**, *England*

## GENERAL ORGANISATION

ATout.Com Agency - [crci2na@atoutcom.com](mailto:crci2na@atoutcom.com) - [www.atoutcom.com](http://www.atoutcom.com)