

A. Résumé des travaux et projets

Mes activités scientifiques débutées à l'INSERM E9928 CHU d'Angers : dans l'équipe « Activation normale et pathologique des récepteurs de cytokines » (Dec.1995-Oct. 1999) du Dr H. Gascan, ont porté lors d'un travail de thèse sur : la « contribution à l'étude de la glycoprotéine gp130 : identification de sites fonctionnels par utilisation de « banques de peptides aléatoires » exprimés à la surface de bactériophages. J'ai intégré ensuite l'INSERM U419 /CHU de Nantes : dans l'équipe « Cancers coliques et thérapeutiques expérimentales » du Pr K. Meflah devenue U601 INSERM et travailler dans l'équipe « Apoptose et cancers », de F. Vallette durant la période 2000-2009. Depuis 2009, dans l'unité, devenue l'UMR U892 INSERM / 6299 CNRS, puis U1232 INSERM en 2017 – Centre Régional de Cancérologie et Immunologie Nantes Angers (CRCINA), je continue mes travaux toujours dans l'équipe 9 : « Apoptose et progression tumorale » de F.Vallette.

Mon activité globale de recherche se retrouve sur la thématique : micronutriments, contaminants nutritionnels et stress oxydatif dans le Contrôle de la gliomagénèse ». Cette recherche à évolué successivement autour de 3 axes : « Apoptose et cancer » dans le modèle de la cancérogénèse colique puis de la gliomagénèse, « Relation Nutrition et Cancer : maîtrise du stress oxydant et gliomagénèse », et « Toxicité des polluants pesticides alimentaires sur les cellules souches adultes mésenchymateuses, impact sur la niche tumorale et la gliomagénèse».

L'essentiel de mon travail sur les deux premiers thèmes, explorait l'impact de la maîtrise du stress oxydant dans l'oncogenèse et la mort cellulaire. Après un premier projet portant sur le modèle de la carcinogénèse colique, avec l'exploration des interactions entre les cellules épithéliales coliques et les lymphocytes intra-épithéliaux, dans un modèle de mutation *Apc/min*, ces travaux ont évolué vers des aspects mécanistiques, avec la mise en évidence d'un rôle nouveau de la prostaglandine PGE2, dans l'induction de mort cellulaire par apoptose en relation avec la croissance tumorale colique et gliale. Ensuite, j'ai développé une thématique « Relation Nutrition et Cancer : « maîtrise du stress oxydant et gliomagénèse », en collaboration avec un chercheur de l'équipe. J'ai pu ainsi co-conduire 3 études *in vivo*, sur l'impact de régimes riches en phytonutriments, en antioxydants ou en folate sur le contrôle de la progression tumorale gliale. Les travaux sur le folate, en complétant ceux d'autres chercheurs de l'équipe sur le contrôle épigénétique exercé par les folates, ont permis au laboratoire de proposer à l'Institut de Cancérologie de l'ouest à Nantes, un PHRC national pour un essai de phase I en cours.

L'équipe a accepté en 2012 ma proposition d'un nouveau thème de recherche environnementale en relation avec la toxicologie nutritionnelle. J'ai pu développer depuis cette date, des travaux portant sur la toxicologie des faibles doses de pesticides combinés, comme contaminants nutritionnels (parmi les plus souvent retrouvés dans l'alimentation des Européens), sur les cellules souches adultes mésenchymateuses (MSC). Ces cellules, éléments de la niche hématopoïétique, sont aussi acteurs de la niche tumorale dans différents types de cancers. Un premier programme de recherche financé entre 2013 et 2015, suite à l'AAP INSERM/Institut National du Cancer, a conduit à une collaboration avec l'UMR 957 INSERM, et l'UMR 913 INSERM, à Nantes. Il a été montré dans une étude *in vitro* mimant l'exposition chronique des MSC aux pesticides, qu'aux doses testées (nutritionnelles et doses journalières admissibles), non cytotoxiques en combinaisons, les MSC présentent un

remaniement spécifique et profond, des altérations métaboliques, et de différenciation, associée à une senescence. Ces résultats orientaient vers l'hypothèse d'un vieillissement spécifique de ces tissus souches, à ces faibles doses. Un second financement Plan Cancer /INCa pour un projet (PesCA/Pesticides and Cell Aging) coordonné de 2015 à 2017, a caractérisé ce vieillissement accéléré de ce tissu, sous l'effet de ces contaminants auxquels nous sommes exposés. Nous avons relevé des altérations des fonctionnalités métaboliques et immunitaires des MSC, ainsi qu'un profil sécrétoire confirmant cette hypothèse de vieillissement accéléré. Ces expositions de basses doses auxquels nous sommes soumis, font vieillir précipitamment ces tissus souches adultes essentielles. Dans ce projet, la collaboration avec l'équipe du Pr O. Hérault (UMR Inserm 643, UMR 7292CNRS- Equipe LNox Université de Tours) montre aujourd'hui l'altération de la capacité de soutien à l'hématopoïèse qu'apportent normalement les MSC non exposées, appuyant nos résultats.

L'intérêt suscité par les cinq premières années de ce nouvel axe, a conduit à l'élaboration d'un 3eme projet cette fois sur l'effet des pesticides sur l'interaction des cellules souches stromales MSC et des cellules tumorales gliales dans un contexte d'exposition aux polluants pesticides. Ces cellules participent en effet à la niche tumorale avec des échanges intercellulaires au bénéfice de la croissance des cellules cancéreuses.

Ce projet (PeNiCa / Pesticides Niche et Cancer) 2018-2019, suite à AAP Structurant du Cancéropole Grand Ouest, repose sur un réseau collaboratif plus vaste, interrégional, regroupant outre l'équipe 9 de l'U1232, des chercheurs de l'Equipe LNox-UMR7292-GICC de TOURS ; l'équipe de P. Leyrolle de l'UMR 957-NANTES ; de K. Tarte à l'UMR991 de RENNES ; P. Loyer de l'U917 de RENNES. Cette étude vise à comprendre comment une exposition chronique à de faibles doses de pesticides combinés, peut, *via* l'effet sur les cellules mésenchymateuses/stromales, impacter sur des tissus dysplasiques et/ou tumoraux. Des modèles de tumeurs hématopoïétiques, gliales, et hépatiques sont utilisés.

Les résultats actuels, vont permettre d'étendre les travaux, et développer l'étude de l'impact de la coculture cellules stromales (MSC)/cellules tumorales et/ou du surnageant de cellules souches mésenchymateuses exposées aux contaminants pesticides en cocktails, sur la croissance, l'agressivité, l'invasivité de tumeurs gliales *in vitro et in vivo*, ainsi que l'impact *in vitro*, sur la réponse thérapeutique. Un modèle de culture 3D en organoïdes, élaborées à partir de cellules stromales et de cultures primaires de ces cellules tumorales humaines permettra une étude plus proche du réel que les cultures classiques et minimisent le recours aux modèles animaux. Les modèles évalueront en parallèle l'impact sur le versant tumoral directement et exploreront les modulations éventuelles de l'interactome entre niche tumorale et cellules cancéreuses gliales (notamment les cellules souches cancéreuses), suite à la co-exposition des deux types cellules aux pesticides. Ce programme vise à comprendre l'implication possible de ces contaminants associés par nos habitudes de vies et de consommations, sur l'agressivité des tumeurs et la modulation éventuelle sur la réponse thérapeutique.