



ONCOPOLE

FONDATION
TOULOUSE CANCER SANTÉ

2020 / 2021

RAPPORT D'ACTIVITÉ

« À tout être humain ont été concédées
deux qualités : le pouvoir et le don.
Le pouvoir conduit l'homme
à la rencontre de son destin ;
le don l'oblige à partager avec les autres
ce qu'il y a de meilleur en lui. »

Paulo COELHO

SOMMAIRE

ÉDITORIAL DE FRANÇOIS AMALRIC Directeur Général de la Fondation Toulouse Cancer Santé	5
LA FONDATION : VOCATION ET CHIFFRES-CLÉS	6-7
2020-2021 : LES TEMPS FORTS	8-9
LES DONATEURS	10
LA RECHERCHE	12
QUESTIONS À GILLES FAVRE Directeur du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT)	13
LES PROJETS DE RECHERCHE	15
LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE	25



Equipe 2

U563

M.
cptr

ÉDITO

FRANÇOIS AMALRIC
Directeur Général de la Fondation
Toulouse Cancer Santé



Au cours de cette période 2020-2021 troublée par la pandémie, la Fondation Toulouse Cancer Santé a pu poursuivre sa mission principale : soutenir des projets de recherche visant à faire émerger de nouvelles connaissances dans le fonctionnement du vivant, le but ultime étant leur transfert pour le traitement de patients atteints de cancer. Deux appels à projets ont pu être organisés. 7 projets ont été sélectionnés par le conseil scientifique pour un financement total de 1M€. Les fonds obtenus des donateurs ont ainsi été répartis sur des travaux de recherches de niveau international de grande qualité.

Six ans après l'accueil de son premier patient, l'Oncopole décroche le label « Comprehensive Cancer Center » le plus haut niveau d'excellence délivré par l'organisation européenne des centres anticancéreux. La Fondation participe à ce succès en finançant des projets dits à risque, impliquant chercheurs et cliniciens. Privilégier ce rapprochement entre ces deux communautés est la clé du succès !

La stratégie développée par la fondation a trouvé son aboutissement. Les résultats, obtenus sur l'un de ces projets dans le domaine du mélanome, ont conduit à l'élaboration d'un essai clinique actuellement en cours.

Un autre apport de la Fondation pour le développement de la recherche en cancérologie à Toulouse est de favoriser le retour de talents en France. Des opérations financées au cours de la période précédente ont permis à trois chercheurs d'intégrer les organismes de recherche (Inserm et CNRS) et de constituer leur propre équipe de recherche. Les financements de la Fondation sont essentiels pour ces nouveaux arrivants qui peuvent ainsi démarrer leurs travaux rapidement.

Alors que la pandémie n'a que peu affecté la production scientifique, l'arrêt de l'événementiel a eu un impact significatif sur les dons en provenance du milieu socio-économique. Trois événements ont cependant pu avoir lieu : une soirée caritative organisée par la CPME31, un concert à la Halle aux Grains de Toulouse, la veille du confinement, organisée par les clubs Rotary, la Course des Lumières sur les berges de la Garonne, à Toulouse. Multiplier les événements est une nécessité pour faire connaître au plus grand nombre l'existence d'un centre d'excellence en recherche et soins sur le cancer, tel que l'Oncopole de Toulouse.

CHIFFRES
CLÉS
DE 2007 À 2021

99

AMBASSADEURS

50

PROJETS
FINANCÉS

87

ÉVÉNEMENTS
ORGANISÉS

6

PLATEFORMES
TECHNOLOGIQUES
FINANCÉES

7

DÎNERS
DE LA FONDATION

Dons et legs reçus :

6 050 449 €

Financements
octroyés depuis 2007 :

12 639 154 €

LA FONDATION TOULOUSE CANCER SANTÉ

La Fondation Innabiosanté, reconnue d'utilité publique par décret en date du 5 mai 2006, est une fondation pour la recherche qui a pour objet de développer les connaissances dans les domaines des nouvelles technologies : info-technologies, nanotechnologies, biotechnologies et les technologies d'imagerie, afin de les appliquer dans le domaine de la santé en général, et plus particulièrement sur la thématique du cancer. Ses fondateurs sont de grandes entreprises qui lui ont apporté une dotation financière importante pour lui permettre de réaliser sa mission d'intérêt général telle que définie par le Conseil d'Administration de la Fondation : accompagner le développement de l'Oncopole de Toulouse. L'Agence Nationale pour la Recherche, au nom de l'état français, a également apporté une importante contribution.

Depuis 2014, la Fondation a adopté son appellation « Toulouse Cancer Santé » et organise depuis des appels à projets à caractère innovant, interdisciplinaire et fédérateur au sein de la communauté médico-scientifique toulousaine et régionale. Par ce moyen, elle permet aux équipes de recherche de présenter des projets à risque qui sont les sources des avancées scientifiques, technologiques et économiques de demain.

Les années 2020 et 2021 ont malheureusement été fortement impactées par la pandémie Covid19. Les appels à projets de recherche ont été retardés, les activités de recherche des équipes financées ont également pâti des confinements, tout comme les événements caritatifs organisés par la fondation, ou par les associations partenaires qui ont été annulés ou au mieux reportés.

LES FONDATEURS :

AMGEN

gsk
GlaxoSmithKline

**INSTITUT
CLAUDIUS
REGAUD**

Pierre Fabre

SIEMENS

TotalEnergies

ANR
AGENCE
NATIONALE
DE LA
RECHERCHE

TEMPS FORTS

Malgré la pandémie et deux confinements, la Fondation a réussi à organiser quelques événements, temps forts de son agenda et a ainsi maintenu le lien avec les donateurs, entreprises ou particuliers.

1^{ER} MARS 2020

RUN FOR LIFE, Course des Master II Droit de la Santé Collecte 6430 €

Comme chaque année, la course organisée par le Master II Droit de la Santé de l'Université Toulouse 1, est un véritable succès !



14 NOV. 2020

COURSE DES LUMIÈRES 15k€

Deuxième édition de La Course des Lumières à Toulouse, marquée par la pandémie et les restrictions sanitaires, la course a malgré tout eu lieu en digital.



2 FÉV. 2020

ONCOSNOW VILLAGE 6000 visiteurs

Organisé par la filière événementiel de TBS dans le cadre de la 3^e édition de Toulouse Onco Week, L'OncoSnow Village a inauguré les nouvelles Ramblas de Toulouse et a permis à + de 6000 visiteurs de découvrir la Fondation et ses missions, tout en profitant d'animations familiales autour du ski et de la montagne.



5 MARS 2020

CONCERT ROTARY 100k€

Un travail colossal mené par l'ensemble des Clubs Rotary de Toulouse et environs, et une incroyable collecte de 100 k€ au bénéfice de la recherche sur le cancer menée à Toulouse.



Michel Sarran, parrain de la Fondation.
Son message sur les avancées de la recherche et son appel à la soutenir.

17 NOVEMBRE 2020

Message de soutien de Michel SARRAN

Le chef étoilé Michel Sarran lance un appel aux dons via un message vidéo publié sur les réseaux sociaux.

5 FEVRIER 2021 à 19h00

VENTE AUX ENCHÈRES DE GRANDS VINS
AU PROFIT DE LA RECHERCHE

PARRAINÉE PAR MICHEL SARRAN



CONNECTEZ-VOUS
www.interencheres.com

FONDATION
UNICÉPOLE
TOULOUSE CANCER SANTÉ

5 FÉV.
2021


VENTE AUX ENCHÈRES VINS
28k€ (parrain Michel SARRAN)

Succès de cette 1^{re} vente aux enchères
organisée exclusivement en ligne.

11 OCT.
2021

SOIRÉE CPME31
65k€

2^e soirée organisée par la CPME 31
au bénéfice de la Fondation,
qui s'est tenue au Stade Toulousain.




1 Catalogue « Terrain et Prestige »

<p>3 bouteilles de Château Pichon Longueville Baron 2012</p> <p>2ème Cru Classé, Pauillac</p> <p>Remerciements à Monsieur Bertrand Dauba, DG de la Région Sud-Ouest d'AXA France</p>	<p>3 bouteilles de Château Suduiraut 2017</p> <p>1er Cru Classé, Sauternes</p> <p>Remerciements à Monsieur Bertrand Dauba, DG de la Région Sud-Ouest d'AXA France</p>	<p>3 bouteilles Les Tourons Longueville 2013</p> <p>Second vin du Cru Longueville Baron</p> <p>Remerciements à Monsieur Dauba, DG de la Région Sud-Ouest d'AXA France</p>
--	---	---



1^{ère} Balade des CAPITOLE GENTLEMEN MOTORCYCLE
au profit de la Fondation Toulouse Cancer Santé
pour la lutte contre les cancers du sang
Dimanche 26 septembre 2021

Revivez votre plus belle balade et réajustez vous à 100 pour cent votre plaisir en moto espérant, vintage ou sport en Toulouse.

Accompagné
Ride ouvert à tous, départ du Pont Neuf, hic collectif
Médicaments offerts (Duel des towers)
Sur site d'arrivée :
Village custom
Feedback
Dîner Fondation Toulouse Cancer Santé
Mise en musique

INSCRIPTIONS GRATUITES SUR :
WWW.WEEZEVENT.COM/LA-BALADE-DES-DCGM



26 SEPT.
2021

RASSEMBLEMENT CAPITOLE GENTLEMEN MOTORCYCLE
Collecte 3 445 €

L'association « Capitole Gentlemen Motorcycle »
a rassemblé pour cette 1^{re} édition une centaine de motards
qui ont fait une virée dans le centre-ville et les environs
de Toulouse au profit de la Fondation Toulouse cancer santé.

27 NOV.
2021

COURSE DES LUMIÈRES
33k€

3^e édition de la Course
des Lumières à Toulouse.



LA COURSE DES LUMIÈRES

FONDATION
UNICÉPOLE
TOULOUSE CANCER SANTÉ

TOULOUSE
27.11.2021

ENSEMBLE, ÉCLAIRONS LA NUIT CONTRE LE CANCER

JE PARTICIPE !

Les donateurs de la Fondation Toulouse Cancer Santé

La Fondation Toulouse Cancer Santé a un rayonnement régional, correspondant à l'organisation régionale des soins en cancérologie et à la zone d'influence de l'Oncopole de Toulouse.

C'est donc, avant tout, de tous les départements de la région Occitanie, avec un focus sur Midi-Pyrénées, que proviennent vos dons : de l'Ariège, de l'Aveyron, de Haute-Garonne, du Gers, des Hautes-Pyrénées, du Lot, du Tarn, du Tarn et Garonne, mais aussi de l'Aude, des Pyrénées Atlantiques, de la Région parisienne, et désormais de France entière...

La Fondation reçoit des dons, de particuliers, d'entreprises, d'associations, à partir de 1€ jusqu'à plusieurs centaines, voire milliers d'euros, selon le mode de réalisation

du don : d'1€ sur les réseaux sociaux comme Facebook, jusqu'à plusieurs milliers d'euros par exemple dans le cadre de l'attribution d'un contrat d'assurance-vie ou d'un legs.

Les donateurs de la Fondation réalisent leurs dons par les moyens de paiement classiques, chèque, virement, prélèvement automatique, mais préfèrent de plus en plus les réaliser par carte bancaire sur les sites internet de la Fondation : www.toulousecancer.fr et www.arbrededonateurs.fr

Dons reçus en
2020
946 636 €

Dons reçus en
2021
696 151 €

ASSURANCE VIE

L'assurance-vie est l'une des solutions d'épargne favorite des Françaises et Français. Elle vous permet par exemple d'épargner en prévision de vos projets à venir. Elle vous permet également de transmettre votre capital épargné, après votre décès, à un ou plusieurs bénéficiaires, sans toutefois rentrer dans le calcul de votre patrimoine. Vous pouvez ainsi transmettre tout ou partie de votre contrat à un membre de votre famille, un proche ou encore un organisme dont la cause vous est chère.

Ce sont **264 768 €** en 2020 et **23 872 €** en 2021 que la Fondation a reçu en étant bénéficiaire de contrats d'assurance-vie. La Fondation rend hommage à Madame Simone PENALVA SENTIS et à Monsieur Elian SEBILE : leur donation aura permis l'investissement dans 3 plateformes technologiques.

LEGS

La Fondation a reçu des legs pour un montant de **513 154 €**

La Fondation Toulouse Cancer Santé exprime toute sa gratitude à Madame Rose LAU et Madame Christiane MONTFORT et les remercie pour leur très grande générosité. Grâce à leur legs, la Fondation peut financer des projets de recherche qui permettront de mieux diagnostiquer le cancer, et un jour de mieux le prévenir, et mieux le soigner.

MODÈLE ÉCONOMIQUE DE LA FONDATION

Depuis 2008, le modèle économique de la Fondation consiste à financer les frais de son fonctionnement par les produits financiers générés par les placements réalisés avec sa dotation initiale (10,75 millions d'euros) qui est inaliénable. **Les dons reçus chaque année peuvent donc être consacrés à la recherche.** 7 030 174 € de produits financiers générés depuis 2007, soit en moyenne 468 678€ par an.



Le Club des Partenaires

Lancé depuis mars 2018, le « Club des partenaires de la Fondation » réunit régulièrement les entreprises mécènes ayant noué une relation de long terme avec la Fondation. Chacune de ces rencontres est l'occasion de faire le point sur les activités de la Fondation et de leur présenter les événements à venir, à court ou moyen terme. C'est aussi l'occasion de faire intervenir un acteur de l'Oncopôle ou un chercheur dont le projet a été financé par la Fondation. Ainsi en 2020 et 2021 sont intervenus :

- **Anne-Laure NAVARRE**,
Responsable d'Innov'pôle Santé, CHU de Toulouse,
- **Jean-Pierre DELORD**,
Directeur Général de l'ICR
- **Gilles FAVRE**,
Directeur du CRCT
- **Morgan DELARUE**,
Chercheur au LAAS-CNRS et lauréat d'une bourse ERC Starting Grant



Club des Partenaires

AG2R La Mondiale

Biomega Services

BNP Paribas

Caisse d'Épargne
de Midi-Pyrénées

Cell Easy

Climater

Exco

Générale du Bâtiment
Midi-Pyrénées

Grupetto

Mapping Conseils

Mazars

Mutuelle du Rempart

Newrest Group
International

Pierre Fabre

Sogest

Suez Eau France

Total Energies

Verkinder Courtage

RECHERCHE

La Fondation Toulouse Cancer Santé développe la recherche sur le cancer en mettant en œuvre différents moyens d'actions :

- l'organisation d'appel à projets pour financer un petit nombre de projets de recherche pluridisciplinaires, innovants et ambitieux,
- le financement de plateformes technologiques,
- la création de chaires de recherche afin d'attirer des chercheurs de niveau international,
- le soutien de jeunes chercheurs tout au long de leur cursus, afin de favoriser l'enrichissement de leur expertise.

La Fondation a mis en place une procédure de sélection des projets, garantissant l'absence d'éventuels conflits d'intérêts, et un choix compétitif des projets, qui sont expertisés par les membres du Conseil Scientifique de la Fondation, composé de chercheurs, médecins cliniciens de réputation internationale dans leur domaine de compétences.

De manière indépendante, le Conseil Scientifique propose son choix aux instances de la Fondation.

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE :

François BERGER - Université Joseph FOURIER - Grenoble

Jean-Yves BLAY - CLCC Léon Bérard - Lyon

Mario CAMPONE - CLCC Institut de Cancérologie de l'Ouest - Nantes

Suzette DELALOGUE - CLCC Institut Gustave Roussy

Sofia KOSSIDA - IMGT / IGH - Montpellier

Frédérique PENAULT-LORCA - CLCC Jean PERRIN - Clermont-Ferrand

Jacques POUYSSEGUR - IRCAN - Nice / Monaco

Manuel SERRANO - IEC Barcelone - Espagne

Eric SOLARI - CLCC Institut Gustave Roussy

Alfonso VALENCIA - Barcelona Supercomputing Center - Espagne

Benoit VAN DEN EYNDE - Ludwig Institute - UC Louvain - Belgique



Pôle technologique



GILLES FAVRE
Directeur du Centre de Recherches
en Cancérologie de Toulouse (CRCT)

Deux questions à Gilles Favre...

Au cours de ces deux dernières années s'est concrétisé le projet initié il y a dix ans : faire du CRCT un acteur majeur de la recherche en cancérologie à l'échelle internationale. Cela résulte non seulement de la qualité des chercheurs mais aussi de l'interpénétration effective depuis 2014 avec le secteur hospitalier. Le label « Comprehensive Cancer Center » décerné à l'Oncopole en 2020 par l'Organisation of European Cancer Institutes est la preuve de la réussite du défi engagé.

Quelles sont les principales réussites ?

La qualité d'un centre de recherche peut être évaluée par le nombre et la notoriété des publications, mais aussi par le montant des financements français ou européens obtenus.

D'une part, nous constatons que les publications sont en constante progression, depuis la recherche fondamentale à la recherche translationnelle regroupant biologistes et cliniciens: en moyenne un article scientifique est publié par jour. Une proportion croissante de ces publications est réalisée dans des revues de renommée internationale. D'autre part, chacune des équipes du CRCT a obtenu des financements suite à leur succès aux appels à projets hautement compétitifs lancés par l'Institut National du Cancer, la Communauté Européenne, et les fondations et associations œuvrant dans le domaine du cancer. Enfin, le recrutement de plusieurs jeunes chercheurs démontre l'attractivité du site.

Que vous apporte la Fondation Toulouse Cancer Santé ?

Par rapport aux autres sources de financement, la Fondation nous amène réactivité et souplesse.

C'est la communauté médico-scientifique qui participe à la définition du thème de l'appel à projets annuel. Ceci permet de s'adapter aux dernières avancées des connaissances – de favoriser le rapprochement entre différentes disciplines – de financer des projets innovants à risque – de participer à l'attractivité. Un conseil scientifique international garantit la qualité de l'évaluation.

Les projets sont financés sur deux à trois ans. La souplesse de gestion permet d'orienter au mieux, selon les besoins, l'utilisation des fonds vers du recrutement de chercheurs, ou ingénieurs, du fonctionnement ou de l'équipement.

La Fondation joue donc un rôle important dans le succès de l'Oncopole.



TARGETPROT

Cibler la synthèse des protéines pour la guérison du cancer du pancréas. Coordonnateur scientifique : Stéphane PYRONNET - Directeur de recherche à l'Inserm dirigeant l'équipe « Synthèse de protéine & Sécrétion en Oncogénèse » du CRCT - Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 148 000€**
Ce projet a été développé dans le cadre d'une collaboration avec EVOTEC France

LE PROJET

La fonction des cellules pancréatiques normales est de synthétiser en masse et de façon régulée grâce à des facteurs contrôlant l'expression des gènes codant pour les enzymes digestifs. Le projet TARGETPROT a permis d'identifier une caractéristique des tumeurs pancréatiques pouvant conduire à une nouvelle voie thérapeutique. En effet, dans les cellules pancréatiques devenues cancéreuses perdent leur rôle physiologique car ces facteurs de synthèse sont détournés pour permettre le développement tumoral.

Une autre caractéristique importante du cancer du pancréas est sa composante stromale (certaines cellules stromales possèdent les capacités des cellules-souches et appartiennent en grand nombre au tissu grasseux) très marquée dans laquelle les fibroblastes associés au cancer (CAF) jouent un rôle clé. Les CAF synthétisent une grande quantité de facteurs sécrétés (facteurs de croissance, cytokines et chimiokines, matrice extracellulaire) fortement impliqués dans les résistances thérapeutiques.

Le ciblage de la synthèse protéique dans la cellule cancéreuse et les fibroblastes associés au cancer (CAF) ont un intérêt thérapeutique : une série d'inhibiteurs bloquent la progression tumorale ou sensibilisent les tumeurs à la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie. L'effet anti-tumoral de ces molécules seules ou en combinaison avec la chimiothérapie ou l'immunothérapie sur différents modèles pré-cliniques murins et humains ont été développés dans la perspective d'élaboration d'un essai clinique.

Il apparaît que ces inhibiteurs bloquent de façon très efficace et spécifique une activité kinase in

vivo, et sont plus efficaces dans des tumeurs ayant une forte composante fibroblastique, comme les cancers du pancréas.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Grâce à un accès sans précédent à des composés très sélectifs effectué en partenariat avec l'entreprise EVOTEC, les présentes études ont été menées pour mieux évaluer la puissance des inhibiteurs de la kinase MNK1/2 pour lutter contre le cancer :

- Évaluation de l'efficacité in vivo d'EOAI315 dans des modèles tumoraux, seul et en combinaison avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et comparaison avec eFT508.
- Fournir des biomarqueurs pour évaluer les inhibiteurs de MNK. Isolement et caractérisation des cellules stellaires pancréatiques (CSP) comme de bons précurseurs de fibroblastes associés au cancer (CAF).
- Mise en place de modèles pertinents de cancer du pancréas avec co-injection de cellules cancéreuses et CSP pour l'évaluation des composés.


Si les inhibiteurs de MNK peuvent être efficaces dans le cancer, ce serait sur de petites populations spécifiques et non universellement. Pour l'adénocarcinome pancréatique, l'expression de MNK1, MNK2 et eIF4E n'apparaît pas comme marqueur de la survie au cancer du pancréas.

CONCLUSION

L'inhibition de la MNK pourrait être intéressante pour traiter la PDAC, mais probablement pas comme un agent unique.

La sélection des patients nécessiterait des investigations plus précises avant le début des essais cliniques. Le modèle murin développé est adapté

pour évaluer de nouveaux médicaments pour traiter la PDAC. La configuration n'est pas complète mais devrait être bientôt disponible pour la R&D, y compris l'exploration des inhibiteurs de MNK en association avec la chimiothérapie et le blocage du point de contrôle immunitaire.



À PROPOS D'EVOTEC SE

En 2015, un partenariat global conclu avec Sanofi a permis à Evotec d'établir, à Toulouse, son premier site opérationnel en France, avec la ferme intention de mettre en place une activité scientifique pérenne et de haute qualité afin de servir les clients d'Evotec au niveau mondial. Au fil des ans, en attirant et en réussissant à fidéliser cette clientèle mondiale, tout en continuant notre partenariat avec Sanofi, les effectifs à Toulouse sont passés de 208 personnes en 2015 à plus de 860 personnes aujourd'hui. La réussite de la transition vers une activité durable en 2020 a conduit Evotec à acquérir définitivement le site de Sanofi en juillet de cette même année, et à la création du « Campus Curie ».

Stéphane PYRONNET :
« Le soutien financier apporté par la Fondation TCS grâce à la générosité de ses donateurs offre l'opportunité de transformer l'essai, en passant des découvertes fondamentales aux tests indispensables à une utilisation clinique dans l'intérêt des patients. »

PUBLICATIONS

1. Duluc C, Moatassim-Billah S, Chalabi-Dchar M, Perraud A, Samain R, Breibach F, Gayral M, Cordelier P, Delisle MB, Bousquet-Dubouch MP, Tomasini R, Schmid H, Mathonnet M, Pyronnet S, Martineau Y, Bousquet C. *Pharmacological targeting of the protein synthesis mTOR/4E-BP1 pathway in cancer-associated fibroblasts abrogates pancreatic tumour chemoresistance*. EMBO Mol Med. 2015 7:735-53.
2. Martineau Y, Müller D, Pyronnet S. *Targeting protein synthesis in cancer cells*. Oncoscience. 2014 1:484-5.
3. Müller D, Shin S, Goullet de Rugy T, et al. *elf4A inhibition circumvents uncontrolled DNA replication mediated by 4E-BP1 loss in pancreatic cancer*. JCI Insight. 2019 4:e121951.
4. Pyronnet S, Imataka H, Gingras AC, Fukunaga R, Hunter T, Sonenberg N. *Human eukaryotic translation initiation factor 4G (eIF4G) recruits mnk1 to phosphorylate eIF4E*. EMBO J. 1999 18:270-279.

BADIPAML

Cibler l'interaction métabolique et énergétique des adipocytes beiges dans la leucémie myéloïde aiguë pour surmonter la chimiorésistance. Coordonnateur scientifique : Jean Emmanuel SARRY - Chercheur Inserm dirigeant l'équipe « METAML - Métabolisme et résistance thérapeutique dans les leucémies aiguës myéloïdes » du CRCT - Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 221 000 €**



L'équipe SARRY.

Jean Emmanuel SARRY :

« Le soutien financier apporté par la Fondation FTCS a permis à notre équipe d'initier de nouveaux axes de recherche, et de publier nos articles dans des revues scientifiques de 1^{er} plan. Une fois ces axes validés, nous avons eu des retombées très positives en soumettant des projets découlant de BADIPAML auprès de l'INCa, projets sélectionnés et actuellement en cours de financement. N'oublions pas de féliciter les étudiants qui ont obtenu leur thèse de doctorat à l'instar de Thomas Farge. »

LE PROJET

60 à 80% des patients traités par chimiothérapie pour une Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) décèdent après rechute. Comprendre les mécanismes de cette rechute est essentiel pour développer des traitements efficaces et innovants pour ces malades.

Les cellules résistantes à une chimiothérapie par l'AraC ont un métabolisme oxydatif et énergétique mitochondrial exacerbé, majoritairement dépendant de l'oxydation des acides gras. Un des gènes les plus induits dans les cellules résistantes est celui codant pour CD36, un récepteur membranaire qui est aussi un transporteur des acides gras à longue chaîne (Farge et al, Cancer Discov 2017).

L'objectif principal de BADIPAML était de déterminer dans quelle mesure et par quel mécanisme l'expression de CD36 participe à la résistance à la chimiothérapie et à la rechute en favorisant le dialogue métabolique entre la niche et les blastes leucémiques (cellules immatures de la moelle osseuse qui se transformeront éventuellement en globule rouge, en globule blanc ou en plaquette pour la coagulation).

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Contrairement à notre hypothèse initiale, CD36 n'est pas impliqué dans la résistance initiale à l'AraC mais favoriserait la rechute leucémique et modifierait la distribution

extramédullaire des blastes au cours de la progression tumorale.

Pour confirmer ce résultat, nous avons trié des blastes exprimant faiblement ou fortement CD36 puis injecté ces blastes à des souris immuno-déficientes qui ont ensuite été traitées par l'AraC. Huit jours après le début du traitement, l'AraC conduit à une diminution de la charge tumorale dans la moelle et dans la rate des souris, indiquant que l'expression de CD36 n'est pas à elle seule suffisante pour conférer une résistance à la chimiothérapie.

Chez les souris greffées, le traitement par l'AraC induit comme chez les patients une diminution de la charge tumorale, suivie d'une rechute après quelques jours.

Cependant, à la rechute, nous avons observé une amélioration significative de la survie chez les souris injectées avec des blastes CD36, comparée aux souris injectées avec les cellules contrôles.

De façon surprenante, la charge tumorale dans la moelle à la rechute ne semble pas affectée par l'expression de CD36.

In vivo, en utilisant trois modèles expérimentaux de LAM différentes, nous avons mis en évidence la présence de blastes dans plusieurs tissus non-hématopoïétiques et observé que l'expression de CD36 modifie la distribution extra-médullaire des blastes, ce qui pourrait impacter la rechute et la survie des souris greffées. Lors de la rechute, l'inhibition de CD36 diminue fortement la présence des blastes dans les tissus adipeux extra-médullaires : ce résultat suggère que CD36 pourrait importer dans les blastes des acides gras libérés par les adipocytes, ce qui alimenterait leur métabolisme oxydatif et participerait à la résistance à la chimiothérapie.

Par des approches en co-culture avec des adipocytes de différentes origines, nous avons notamment établi que :

- La présence d'adipocytes augmente l'expression de CD36 dans les blastes
- Les adipocytes transfèrent effectivement des lipides aux blastes et les blastes chargés en lipides sont plus résistants à l'AraC.
- Les adipocytes protègent les blastes des effets de l'AraC.

Par ailleurs, CD36 est un récepteur de la thrombospondine 1 (TSP1) dont la liaison est connue pour induire la migration de plusieurs types cellulaires, notamment tumoraux.

Nous avons montré in vitro dans les trois modèles cellulaires de LAM et dans des cellules de patients que l'expression de CD36 stimule fortement la migration des blastes.

L'utilisation d'anticorps anti-TSP1 ou anti-CD36 dans ces expériences inhibe la migration des blastes. De plus, l'AraC induit une augmentation de la glycémie chez les souris porteuses de blastes CD36 positifs, qui n'est pas observée lorsque CD36 est inhibé. CD36 a donc un rôle dans la régulation du dialogue systémique entre la tumeur et les organes.

Enfin, chez les patients LAM, l'expression de CD36 est associée à un mauvais pronostic (database transcriptomique). Une étude systématique de l'expression de CD36 dans les blastes des patients suivis dans le service clinique de l'IUCT (F. Vergez/C. Récher) a été mise en place afin d'affiner les outils diagnostiques et prédictifs pour les malades.

En conclusion, nous avons montré que CD36 est un acteur clé non seulement du transport des acides gras extracellulaires pour soutenir l'activité mitochondriale des cellules résistantes, de la redirection du métabolisme systémique au profit de la tumeur mais aussi des capacités de migration et de dissémination des blastes résistants responsables des rechutes chez les patients.

PERSPECTIVE

Le projet DIALAML, prolongation de BADIPAML, a été soumis à l'Institut National du Cancer (INCA), puis évalué très positivement et financé à compter du 1^{er} janvier 2021.

PUBLICATIONS LIÉES AU PROJET BADIPAML

1. Farge et al. manuscrit en cours de rédaction et de soumission. 2. Stuani L, **SARRY JE**. *Microenvironmental aspartate preserves leukemic cells from chemotherapeutics-induced metabolic collapse*. **CELL METAB**. 2020. 3. Stuani L, **SARRY JE**. *Help from outside: cysteine to survive in AML*. **BLOOD**. 2019. 4. Stuani L, Sabatier M, **SARRY JE**. *Exploiting Metabolic Dependencies and Flexibility for Personalized Therapy in Acute Myeloid Leukemia*. **BMC Biol**. 2019.

AUTRES PUBLICATIONS INDUITES

1. Bosc C, **SARRY JE** et al. *Mitochondrial inhibitors circumvent adaptive resistance to venetoclax and cytarabine combination therapy in acute myeloid leukemia*. **NATURE CANCER**. 2021. 2. Stuani L, Récher C, Portais JC, **SARRY JE** et al. *Mitochondrial metabolism supports resistance to IDH mutant inhibitors in acute myeloid leukemia*. **J EXP MED**. 2021. 3. Larrue C, Récher C, **SARRY JE** et al. *Adrenomedullin-CALCRL axis controls relapse-initiating drug tolerant acute myeloid leukemia cells*. **NATURE COMM**. 2021. 4. Mouchel PL, Serhan N, Betous R, Farge T, Saland E, De Medina P, Hoffman JS, **SARRY JE**, Silvente-Poirot S, Poirot M, Recher C, Dendrogenin A *Enhances Anti-Leukemic Effect of Anthracycline in Acute Myeloid Leukemia*. **CANCERS**. 2020. 5. Boss C*, Récher C, Bertoli S, Mansat-De Mas V, Manenti S, **SARRY JE***, Joffre C* et al. *Autophagy regulates fatty acid availability for oxidative phosphorylation through mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites*. **NATURE COMM**. 2020. 6. Hosseini M, Récher C, **SARRY JE**. *Targeting Myeloperoxidase Disrupts Mitochondrial Redox Balance and Overcomes Cytarabine Resistance in Human Acute Myeloid Leukemia*. **CANCER RES**. 2019

THÈSE SOUTENUE

2021. Thomas FARGE, co-encadré par F. CABON (équipe 18 du CRCT dirigée par JE Sarry) et Audrey CARRIÈRE-PAZAT (STROMALab). Cette thèse a reçu un cofinancement de la Fondation ARC pour sa 4^e année.

FOCUS « RETOUR EN FRANCE »

La Fondation TCS a pu accompagner le retour en France de certain(e)s chercheurs(es), en leur proposant un financement adapté à leur besoin : favoriser leur installation dans les laboratoires de notre région pour qu'ils puissent développer leurs projets de recherche innovants.

Ainsi, Jean Emmanuel SARRY s'est installé à Toulouse à son retour de Philadelphie (USA). Chercheur au sein de l'Inserm, il dirige maintenant son équipe de recherche au sein du CRCT.

MAIS PAS UNIQUEMENT...

La Fondation TCS finance ou cofinance des allocations doctorales aux meilleurs étudiants de Master 2, afin de compléter leur formation par la recherche : l'Université Toulouse 3 – Paul SABATIER est le principal vivier de jeunes diplômés de la région, ceux-ci trouveront du travail soit dans la recherche publique, soit dans les entreprises de recherche et développement comme EVOTEC ou d'autres PME-PMI.



IDEA

Identification de nouvelles vulnérabilités pour le traitement de l'adénocarcinome pancréatique.

Coordonnateur scientifique : Pierre CORDELIER - Chercheur Inserm dirigeant l'équipe « Innovation thérapeutique dans le cancer du pancréas » du CRCT - Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 285 000 €.** Ce projet a bénéficié d'un financement de la part de la Fondation d'Entreprise TotalEnergies

LE PROJET



Pierre CORDELIER :

« Le soutien financier apporté par la Fondation FTCS s'est révélé essentiel pour mieux comprendre les mécanismes de résistances thérapeutiques des cellules cancéreuses pancréatiques. Outre l'originalité des mécanismes décrits, ces travaux ouvrent la porte à de nouvelles thérapies pour sensibiliser ces tumeurs au traitement. Enfin, ce financement a permis la formation de deux excellentes étudiantes en thèse. »

Le cancer du pancréas est un véritable fléau de santé publique qui deviendra la deuxième cause de décès par cancer en raison de l'absence de détection précoce et de traitements efficaces.

L'objectif du projet de recherche est d'accéder à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la résistance thérapeutique de ce cancer, afin d'améliorer la prise en charge des patients, en définissant les mécanismes précis impliqués dans les stress réplicatifs et énergétiques provoqués par le ciblage de la cytidine désaminase ou CDA, une protéine impliquée dans la synthèse de l'ADN, et de dévoiler comment les cellules appauvries en CDA pourraient s'adapter pour leur survie.

Le projet « IDEA » est un programme intégré à visée clinique, qui regroupe non seulement des compétences en oncologie pancréatique, mais aussi dans la compréhension des mécanismes liés à la réplication de l'ADN et au métabolisme cellulaire dans un contexte pathologique. Au cours de ce projet, trois équipes

aux expertises complémentaires du Centre de Recherches en Cancérologie et de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, ont pu démontrer que la CDA est surexprimée dans les tumeurs du pancréas et favorise la croissance tumorale. Des mécanismes complexes qui démontrent que la CDA contrôle le niveau de stress génomique des tumeurs du pancréas, et protège les cellules cancéreuses contre les chimiothérapies utilisées en clinique ont été mis en évidence.

La CDA deviendrait donc une nouvelle cible d'intérêt pour le traitement du cancer du pancréas.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Nouveaux rôles de la CDA dans les tumeurs pancréatiques :**• CDA et stress réplicatif**

Des études in vitro et in vivo ont permis de confirmer le rôle de la CDA dans la chimio-résistance des tumeurs expérimentales aux analogues de pyrimidines comme la gemcitabine. De façon remarquable, la CDA est surexprimée dans les tumeurs de patients génétiquement instables et est associée à une signature de réplication de l'ADN. Dans des modèles expérimentaux, la CDA est indispensable à la croissance tumorale, elle stimule la synthèse d'ADN et limite le stress réplicatif des cellules cancéreuses. Dans des

modèles pré cliniques, l'expression de la CDA prédit l'efficacité des médicaments ciblant la synthèse d'ADN, alors qu'in vivo, son ciblage induit un stress réplicatif et une induction d'apoptose en présence de ces mêmes médicaments utilisés couramment en clinique.

• CDA et métabolisme tumoral

La CDA est également essentielle à l'activité métabolique des cellules tumorales. Les travaux réalisés révèlent que l'expression de CDA dans les cellules cancéreuses pancréatiques favorise la production d'énergie à partir des mitochondries et la biogenèse mitochondriale. Les études fonctionnelles démontrent que l'expression de la CDA est prédictive de la sensibilité des cellules primaires aux médicaments ciblant l'activité mitochondriale. Cette étude démontre pour la première fois que la CDA joue un rôle imprévu et critique dans la régulation du métabolisme énergétique des cellules cancéreuses du pancréas. La CDA peut être considérée comme une nouvelle protéine impliquée dans l'onco-métabolisme.

En conclusion, Ces résultats tout à fait originaux apportent un nouvel éclairage sur le rôle de la CDA dans les cellules cancéreuses pancréatiques et ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints de cancer du pancréas.

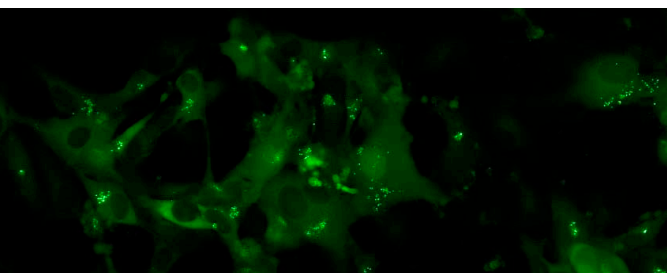
PUBLICATIONS

1. Cytidine deaminase regulates mitochondrial biogenesis and growth of pancreatic cancer cells. Audrey Frances, Lucille Stuani, Marion Gayral, Audrey Lumeau, Estelle Saland, Nicolas Bery, Delphine Pagan, Hubert Lulka, Naima Hanoun, Anthony Lemarié, Nathalie Saint-Laurent, Nelson Dusetti, Frédéric Lopez, Jérôme Torrisani, Jean-Charles Portais, Sophie Vasseur, Louis Buscail, Jean-Emmanuel Sarry and Pierre Cordehier. *In preparation*. **2.** Cytidine deaminase protects pancreatic cancer cells from replicative stress and drives resistance to DNA-targeting drugs. A. Lumeau, N. Bery, A. Francès, M. Gayral, C. Ribeyre, C. Lopez, A. Nénot, S. Elkaoutari, G. Labrousse, M. Madrid-Mencia, M. Pillaire, V. Pancaldi, V. Bergoglio, N. Dusetti, J. Hoffmann, L. Buscail, M. Lutzmann, P. Cordehier. *bioRxiv* 2021.10.23.465566; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.23.465566> **3.** Patent: N.REF : EB21543 CORDELIER/MC. TITRE : Targeting CDA with intracellular antibodies (2022). **4.** One Two Punch: Combination Chemotherapy Knocks Out Pancreatic Cancer. Lumeau A, Cordehier P. *Mol Ther*. 2020 Aug 5;28(8):1751-1752. **5.** The Emerging Role of Cytidine Deaminase in Human Diseases: A New Opportunity for Therapy? Frances A, Cordehier P. *Mol Ther*. 2020 Feb 5;28(2):357-366.

THÈSE SOUTENUE

2019. Audrey FRANCES. « Rôle de la cytidine désaminase dans le contrôle du métabolisme tumoral pancréatique ». Financement Fondation Toulouse Cancer Santé.

2021. Audrey LUMEAU « Rôle de la cytidine désaminase dans le contrôle du stress réplicatif et de la résistance des cellules cancéreuses pancréatiques aux agents ciblant l'ADN » Financement Inserm Région Occitanie.



NEW TARG IN BREAST CANCER

Etude d'un nouveau ciblage pour l'immunothérapie des cancers du sein. Coordonnateurs scientifiques : Sandrine POIROT SILVENTE - Directrice de Recherche au sein de l'équipe « Métabolisme du cholestérol et Innovation thérapeutique » du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse - CRCT et Anne Marie GUE - Directrice de Recherche au sein de l'équipe MILE « Micro-Nanofluidique pour les sciences de la vie et de l'environnement » du LAAS - CNRS. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 200 000 €**

LE PROJET

Pour se développer, les tumeurs mettent en place des mécanismes de blocage des cellules du système immunitaire. Les immunothérapies qui agissent en éliminant le blocage de la réponse T anti-tumorale donnent des résultats encourageants. Malheureusement, un nombre restreint de patients répond à ces thérapies, indiquant qu'il est urgent de développer de nouvelles immunothérapies pour améliorer leur prise en charge.

L'équipe du CRCT a découvert un dérivé du cholestérol, appelé dendrogénine A ou DDA, qui est fabriqué dans le corps humain. La DDA active le système immunitaire contre la tumeur permettant d'inhiber sa progression. La DDA est très efficace contre différents cancers tels que les cancers du sein et de la peau, mêmes les plus agressifs.

Des avancées majeures dans la compréhension du mode d'action de la DDA ont été réalisées. La DDA agit sur les cellules du système immunitaire et sur la tumeur, via une cible qui est un récepteur nucléaire, nommé le Récepteur Liver X (LXR). Ainsi, son interaction avec le LXR présent sur les cellules immunes va induire leur activation, tandis que sur la tumeur, cette interaction va modifier la tumeur pour qu'elle produise des petites vésicules appelées exosomes, qui vont livrer des composants aux cellules immunes pour leur permettre de recon-

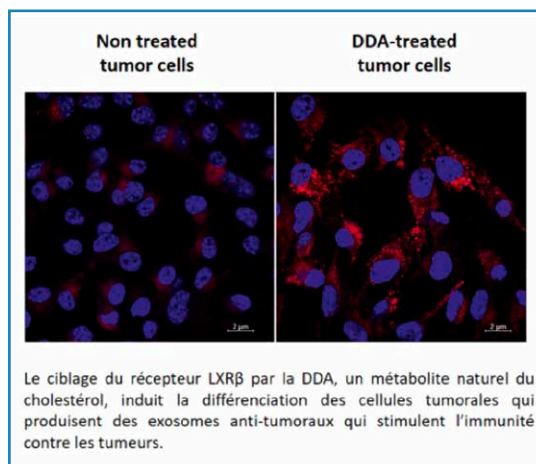
naître et combattre la tumeur. Les résultats obtenus ouvrent donc des perspectives très importantes pour l'utilisation de cette molécule en recherche clinique, puisque les patients qui vont répondre à la DDA vont pouvoir être identifiés, du fait de la présence du récepteur LXR β dans la tumeur mais également par l'identification des composés immunogènes au sein des exosomes produits par la DDA.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Compréhension du mode d'action de la DDA.

La DDA inhibe la croissance tumorale chez l'animal et augmente la survie de l'animal en agissant à deux niveaux, sur les cellules immunes et sur la tumeur. Ainsi, la DDA interagit avec le récepteur LXR β exprimé dans les cellules immunes et active les lymphocytes T CD8 $^{+}$ cytotoxiques et des CD4 $^{+}$ Th1. La DDA active également la maturation des cellules dendritiques CD11c $^{+}$ et elle diminue la quantité de cellules T régulatrices infiltrées dans les tumeurs.

Sur la tumeur, les données montrent que la DDA se lie sur le récepteur LXR β et induit la différenciation des cellules tumorales qui vont produire des petites vésicules extracellulaires (DDA-exosomes), dont le nombre est augmenté et le contenu modifié comparé aux tumeurs non traitées.



De plus, les DDA-exosomes sont anti-tumoraux et stimulent la réponse immunitaire en induisant la maturation des cellules dendritiques et la polarisation Th1 de lymphocytes T.

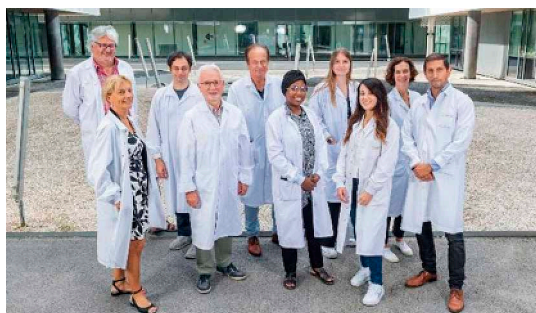
CONCLUSION

La DDA pourrait donc être une immunothérapie ciblée innovante qui pourrait être utilisée pour induire ou renforcer la réponse immunitaire anti-tumorale. Les DDA-exosomes sécrétés par les tumeurs participent au mécanisme d'action de la DDA et à sa réponse anti-tumorale. Ainsi, le ciblage du récepteur LXR β par la DDA apparaît être une nouvelle voie prometteuse pour la reprogrammation des cellules tumorales et les exosomes pourraient stimuler l'immunité.

PUBLICATIONS

Ce projet a donné lieu à une publication dans Journal of extracellular vesicle (IF : 25.8 ; Rank : 7/195 cell biology).

Michel Record, Mehdi Attia, Kevin Carayon, Laly Pucheu, Julio Bunay, Regis Soules, Silia Ayadi, Bruno Payre, Laure Perrin-Cocon, Florence Bourgaillh, Antonin Lamaziere, Vincent Lotteau, Marc Poirot, Sandrine Silvente-Poirot and Philippe de Medina. Targeting the liver X receptor with dendrogenin A differentiates tumour cells to secrete immunogenic exosome-enriched vesicles. Journal of extracellular Vesicles. 2022;11:e12211. doi: 10.1002/jev2.12211.

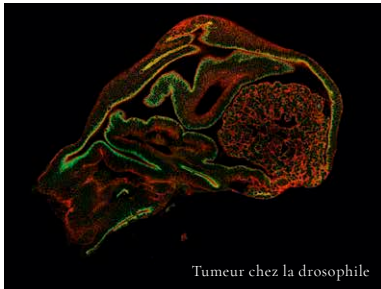


APOC IMAGING

Etudier l'impact de la mort cellulaire (ou apoptose) sur le développement tumoral. Coordonnateurs scientifiques : Magali SUZANNE - Directrice de recherche au sein de l'équipe « Morphogenèse apoptose-dépendante » du Centre de Biologie Intégrative (CBI) Université Paul SABATIE - Toulouse (UT3) ; Isabelle MARIDONNEAU - Directrice de recherche au sein de l'équipe « Migration des phagocytes et différenciation » à laquelle succède Renaud POINCLoux de l'Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale - IPBS de Toulouse et Thomas MANGEAT - Docteur es sciences, responsable du plateau d'imagerie LITC du CBI. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 192 000 €**



L'équipe Magali SUZANNE



Tumeur chez la drosophile

LE PROJET

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est habituellement vue comme un processus cellulaire anti-tumoral. En effet, ce mécanisme de protection qui permet d'éliminer les cellules anormales, est mis en sourdine par les cellules tumorales afin d'arriver à survivre malgré leur dérèglement. Il est aussi réactivé lors de traitement anti-tumoral afin de supprimer la tumeur.

Toutefois, certaines études indiquent que ce rôle anti-tumoral est loin d'être aussi clair et univoque. En effet, une

forte corrélation entre la présence de cellules apoptotiques et les capacités prolifératrices des cellules tumorales a été observée dans certains contextes. L'apoptose semble stimuler la prolifération des cellules cancéreuses.

À travers ce projet collaboratif, le rôle protumoral inattendu de la mort cellulaire sur le développement tumoral a été caractérisé en testant son impact potentiel sur la rigidité ou tension tumorale d'une part, et l'infiltration de macrophages d'autre part.

Les 3 équipes de recherche ont collaboré pour :

- développer un modèle tumoral chez la mouche drosophile, permettant de suivre la dynamique cellulaire précise lors d'un développement tumoral contrôlé génétiquement,
- valider de la pertinence des observations faites chez la drosophile dans des tissus tumoraux issus de patients,
- développer une nouvelle technique d'imagerie super-résolue RIM permettant de visualiser en très haute résolution la dynamique de structures cellulaires au sein d'échantillons complexes.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Le projet APOC IMAGING a permis de mettre en évidence (1) que la rigidité/tension tumorale varie selon

le type de tumeur chez la Drosophile comme chez l'homme ; (2) que le passage d'une tumeur hyperplasique (non-agressive) à une tumeur néoplasique (agressive) est précédée d'une augmentation de tension des cellules tumorales et coïncide avec un fort taux d'apoptose chez la Drosophile ; (3) qu'une augmentation de tension et/ou d'apoptose est suffisante pour induire cette transition ; (4) que les macrophages sont fortement recrutés auprès des tumeurs chez la Drosophile, comme cela a été décrit chez l'homme bien que ce recrutement se fasse une fois la transition néoplasique effectuée. Ces données révèlent un tout nouveau mécanisme responsable de l'agressivité tumorale.

APOC IMAGING a également permis de développer une méthode novatrice de super-résolution grâce à laquelle nous avons observé une dynamique des protrusions émises par les macrophages avec une précision sans précédent. Il sera intéressant à l'avenir de déterminer à quel niveau agit le recrutement des macrophages dans le développement tumoral et de déterminer si les différents niveaux de rigidités observés dans les tumeurs humaines peuvent être corrélés, comme chez la drosophile, avec différents gradients d'agressivité tumorale.

PERSPECTIVE

Magali SUZANNE a été lauréate d'une bourse européenne de l'European Research Council ERC Consolidator Grant, qui finance un programme scientifique libre dédié à la recherche exploratoire, dont l'unique critère de sélection est l'excellence scientifique. Son équipe de recherche, basée au Centre de Biologie Intégrative de l'Université Toulouse 3 - Paul SABATIER, a donc bénéficié d'un financement de 2,5 millions d'euros sur 5 ans.

PUBLICATIONS

M. Suzanne et Al *Getting started for migration: A focus on EMT cellular dynamics and mechanics in developmental models* - Cells & Development 2021 // **T Mangeat et Al** *Super-resolved live-cell imaging using random illumination microscopy* - Cell Rep Methods 2021 Apr // **M. Suzanne et Al** *Arp2/3-dependent mechanical control of morphogenetic robustness in an inherently challenging environment* - Developmental Cell 2021 // **Maridonneau-Parini I et Al** *Phagocytosis is coupled to the formation of phagosome-associated podosomes and a transient disruption of podosomes in human macrophages*. Eur J Cell Biol. 2021 // **Mascarau R et Al** *HIV-1-Infected Human Macrophages, by Secreting RANK-L, Contribute to Enhanced Osteoclast Recruitment*. Int J Mol Sci. 2020 Apr 30 // **Le Cabec V. et Al** *Genetic engineering of Hoxb8-immortalized hematopoietic progenitors - a potent tool to study macrophage tissue migration*. J Cell Sci. 2020 // **Poincloux R. et Al** *Probing the mechanical landscape - new insights into podosome architecture and mechanics*. J Cell Sci. 2019 // **Poincloux R. et Al** *Nanoscale Forces during Confined Cell Migration*. Nano Lett. 2018 // *The Protease-Dependent Mesenchymal Migration of Tumor-Associated Macrophages as a Target in Cancer Immunotherapy*. Cancer Immunol Res. 2018 // **Poincloux R. et Al** *Protrusion Force Microscopy: A Method to Quantify Forces Developed by Cell Protrusions*. J Vis Exp. 2018

THÈSE SOUTENUE

soutenance prévue début 2023. Marianne Montemurro : "Influence of apoptosis on tumor development in Drosophila"

MECHARESIST

Impact des contraintes mécaniques dans les mécanismes de résistance aux médicaments : d'une compréhension fondamentale à la clinique. Coordonnateurs scientifiques : Morgan DELARUE - Chargé de recherche au sein de l'équipe MILE « Micro-Nanofluidique pour les sciences de la vie et de l'environnement » du LAAS - CNRS et Julie GUILLERMET - Chargée de recherche au sein de l'équipe « SigDYN - Isoformes de PI3K, signalisation et cancérogenèse » du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse - CRCT. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 115 000 €**

LE PROJET

De manière générale et malgré leur omniprésence, l'étude des contraintes mécaniques dans la prise en compte de stratégies thérapeutiques pour le traitement du cancer est presque inexistante, ce qui amène à des situations où certaines drogues identifiées *in vitro* ne passent pas les tests cliniques *in vivo*, ou lorsqu'elles les passent, ne fonctionnent pas.

Les contraintes mécaniques peuvent grandement participer aux mécanismes de résistance aux drogues, à la fois lors de leur identification mais aussi durant le traitement.

Le but du projet MECHARESIST était de développer de nouvelles méthodes afin d'étudier l'impact des contraintes mécaniques compressives sur l'efficacité d'agents chimiothérapeutiques. Une méthode *in vitro* simple de compression de minitumeurs du cancer du pancréas a donc été mise au point, et l'étude des contraintes mécaniques qui influencent l'efficacité de la gemcitabine, un agent chimiothérapeutique classiquement utilisé dans le traitement de ce cancer, a été faite. La diminution de la prolifération cellulaire sous contrainte compressive a ainsi pu être observée, et cette diminution entraînait la diminution de l'efficacité globale d'agents chimiothérapeutiques, qui ciblent justement les cellules qui prolifèrent.

Durant ce projet, la démonstration d'un nouveau mode de résistance aux agents chimiothérapeutiques a été réalisée, la reliant aux contraintes

mécaniques et à l'impact qu'elles ont sur la prolifération cellulaire. Une meilleure prise en charge thérapeutique passera par une meilleure compréhension de ces contraintes, et des manières de les contourner, ainsi qu'une meilleure prise en compte de celles-ci durant le développement de nouvelles drogues.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Les avancées principales du projet MECHARESIST sont à la fois d'ordre fondamental et applicatif. D'un point de vue fondamental, la découverte du projet permet d'appréhender le traitement du cancer du pancréas en prenant en compte un élément souvent négligé : les contraintes mécaniques.

Ceci peut avoir de nombreuses applications, allant du diagnostic (mesure des contraintes) au pronostic (association de ces contraintes à l'agressivité de la tumeur), tout en passant par le traitement (comment contourner ou utiliser ces contraintes pour mieux traiter).

Morgan Delarue

lauréat d'une bourse ERC «starting»



FOCUS SUR LES FINANCEMENTS EUROPÉENS : ERC STARTING GRANT

Les subventions Starting Grant, avec 1,5 millions d'euros en moyenne sur 5 ans, sont destinées aux chercheurs possédant entre 2 et 7 ans d'expérience depuis l'obtention de leur doctorat.

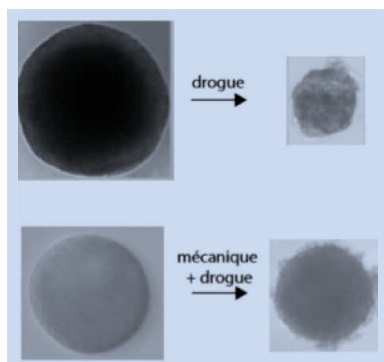
La qualité scientifique d'un porteur de projet Starting Grant est analysée sur la base des principaux éléments suivants :

- disposer d'un bilan de premières réalisations à fort potentiel
- faire preuve de son indépendance
- faire preuve de sa capacité à assumer la gestion du projet important

Morgan Delarue, physicien au sein de l'équipe MILE - Micro-Nanofluidique pour les sciences de la vie et de l'environnement du LAAS-CNRS, a obtenu une bourse starting du Conseil européen de la recherche (ERC) pour son projet UnderPressure.

Financé par la FTCS, son projet MECHARESIST, a permis d'étudier l'impact des contraintes compressives sur la prolifération cellulaire. A l'interface entre physique, ingénierie et biologie, son objectif a été de prendre en compte ces contraintes pour mieux traiter certaines pathologies comme le cancer.

Bravo à Morgan DELARUE pour ce beau succès.



PUBLICATIONS

1. Rizzuti, Ilaria Francesca, et al. "Mechanical control of cell proliferation increases resistance to chemotherapeutic agents." *Physical Review Letters* 125.12 (2020): 128103. 2. Di-Luoffo, Mickael, et al. "PI3K functions as a hub in mechanotransduction." *Trends Biochem Sci.* 2021 Nov;46(11):878-888.



DRUGSPEED

Empêcher la production d'ARNs circulaires ou chimériques pour éliminer les cellules résistantes. Cibler le taux d'élongation de l'ARN Pol II pour inverser la résistance aux traitements.

Coordonnateur scientifique : Didier TROUCHE - Directeur de recherche dirigeant l'équipe « Chromatine et prolifération cellulaire » du Centre de Biologie Intégrative CBI / LBCMCP. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 100 000 €**

LE PROJET

La récurrence d'un cancer après un traitement chimiothérapeutique est due à l'émergence de cellules tumorales résistantes. Il a été montré au laboratoire que ces cellules résistantes produisent en quantité anormalement importante des molécules collectivement appelées ARNs circulaires ou ARNs chimériques. D'autre part la production de ces ARNs semblait liée à la vitesse à laquelle une enzyme, la RNA polymérase, copie l'information de l'ADN pour produire une copie d'ARN.

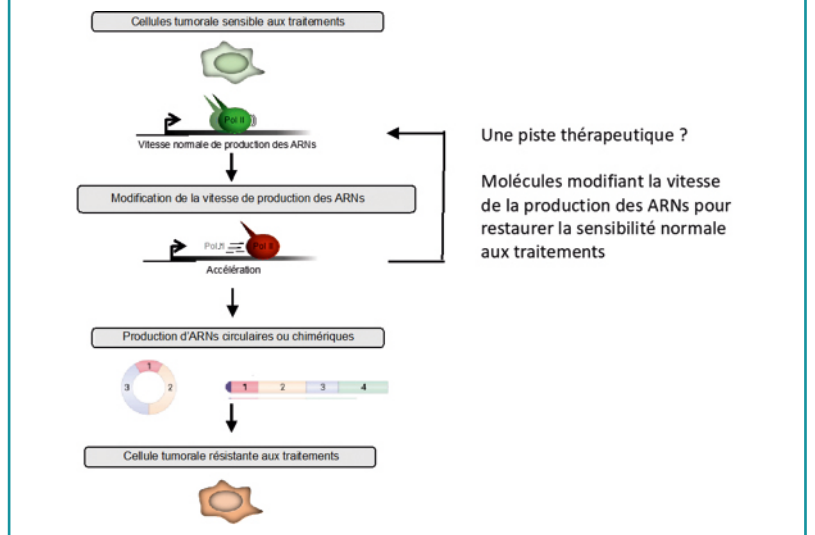
Les travaux développés dans le projet DRUGSPEED visent à comprendre comment sont générés ces ARNs circulaires et chimériques, cibles thérapeutiques potentielles. L'acquisition de la résistance fait souvent intervenir des modifications sur l'ADN dites « épigénétiques », c'est-à-dire transmissibles lors de la multiplication des cellules associée à la progression du cancer, mais éventuellement réversibles par des traitements ciblés.

L'hypothèse de départ du projet était que les modifications épigénétiques inappropriées entraînaient l'expression des ARNs circulaires ou chimériques dans les cellules résistantes, et ce en modifiant la vitesse de production des ARNs cellulaires.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Le projet DRUGSPEED a permis de montrer l'implication d'une enzyme mettant en place des modifications épigénétiques dans la résistance des cellules tumorales à l'hydroxyurée, une molécule couramment utilisée en chimiothérapie.

L'étude de la fonction d'un ARN circulaire fréquemment surexprimé dans les cancers a permis de montrer que cet ARN peut réguler



négativement l'expression de gènes dits « suppresseurs de tumeurs », ce qui pourrait rendre compte de son implication dans la résistance aux traitements.

CONCLUSION

Ces travaux effectués dans le cadre du projet DRUGSPEED ont permis de poser les bases d'une nouvelle ligne de recherche de l'équipe sur la vitesse de production des ARNs et son implication dans la production des ARNs

circulaires et chimériques associés à la résistance aux traitements.

Les mécanismes que nous avons mis en évidence pourront être ciblés par des molécules modifiant l'information épigénétique de manière à rétablir la sensibilité normale aux traitements.

DRUGSPEED a permis d'intégrer dans l'équipe de recherche le Dr Lisa Muniz, une jeune chercheuse dont les travaux remarquables par le CNRS ont permis son recrutement dans l'institut au sein de l'équipe.

PUBLICATIONS

1. Gaillard, S., V. Charasson, C. Ribeyre, K. Salifou, M. J. Pillaire, J. S. Hoffmann, A. Constantinou, D. Trouche and M. Vandromme (2021). "KDM5A and KDM5B histone-demethylases contribute to HU-induced replication stress response and tolerance." *Biol Open* 10(5). 2. Muniz, L., S. Lazorthes, M. Delmas, J. Ouvrard, M. Aguirrebengoa, D. Trouche and E. Nicolas (2021). "Circular ANRIL isoforms switch from repressor to activator of p15/CDKN2B expression during Raf1 oncogene-induced senescence." *RNA Biol* 18(3): 404-420. 3. Muniz, L., E. Nicolas and D. Trouche (2021). "RNA polymerase II speed: a key player in controlling and adapting transcriptome composition." *EMBO J* 40(15): e105740.

Didier TROUCHE :

« Le financement octroyé par la Fondation a permis de réaliser les étapes indispensables à la compréhension des mécanismes de production d'ARNs circulaires et chimériques, ce qui nous a permis d'obtenir a posteriori des financements de l'ANR. Nous remercions l'ensemble des donateurs qui ont permis de financer ce projet innovant dès son origine. »

LUNG RESIST

Cibler les premières étapes de la résistance adaptative aux inhibiteurs de la tyrosine-kinase de l'EGFR dans le cancer du poumon.

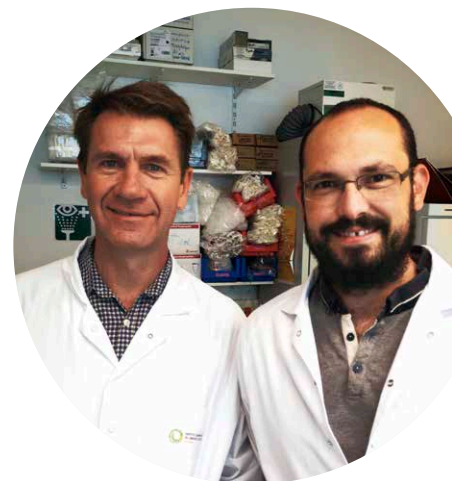
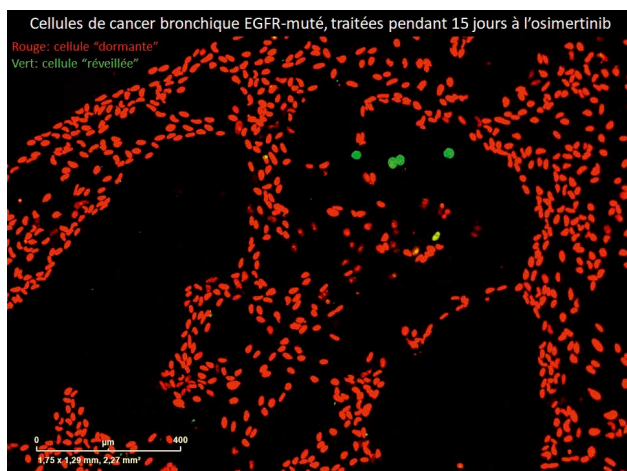
Coordonnateurs scientifiques : Olivier CALVAYRAC - Chargé de recherche au sein de l'équipe « SIGNATHER - Signalisation cellulaire, oncogenèse et thérapeutiques » du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse - CRCT et Julien MAZIERES - Professeur d'Université et Praticien Hospitalier au CHU de Toulouse-Rangueil, Service de pneumologie. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 100 000 €**

LE PROJET

Les progrès scientifiques et techniques ont récemment permis le développement de nouveaux traitements pour les patients atteints de cancers bronchiques porteurs d'altérations génétiques spécifiques telles que les mutations sur le gène de l'EGFR (ou en anglais Epidermal Growth Factor Receptor). Malheureusement, malgré une bonne réponse initiale, des mécanismes de résistance apparaissent au cours du traitement, entraînant la rechute chez un grand nombre de patients.

Le projet LUNG RESIST s'est intéressé à décrypter les mécanismes moléculaires à l'origine des résistances aux inhibiteurs de l'EGFR (ou EGFR-TKi), avec pour but de proposer un traitement capable d'empêcher leur apparition. Plusieurs modèles cellulaires de cancers bronchiques présentant une mutation sur l'EGFR ont été traités avec différents EGFR-TKi tels que l'erlotinib ou l'osimertinib, et le projet a permis d'identifier les modifications moléculaires intervenant tout au long du traitement. L'équipe a tout d'abord pu observer qu'une fraction de cellules était capable de résister au traitement en entrant dans un état de « dormance », confirmant ainsi les résultats obtenus par d'autres équipes de recherche. Puis, il a été constaté que certaines cellules étaient capables de se « réveiller » très rapidement après le début du traitement, entraînant progressivement la rechute des cellules malgré la présence de l'EGFR-TKi.

En identifiant les mécanismes moléculaires associés à la « dormance » et au « réveil » des cellules tumorales, la voie de signalisation Rho/ROCK comme étant une voie majeure dans



ce processus de réponse adaptative, est apparue. En testant un panel d'inhibiteurs de cette voie, il a été constaté que les inhibiteurs de la farnésyl-transférase (ou FTi), une classe de médicaments anticancéreux développés il y a plus de 20 ans pour une autre indication thérapeutique, étaient capables de prévenir l'émergence de résistances aux EGFR-TKi dans tous les modèles testés.

LES AVANCÉES SCIENTIFIQUES DU PROJET

Dans le cadre de cette étude, partagée avec un Programme de Recherche Translationnelle de l'Institut National du Cancer, un essai clinique LUNG-RESIST (NCT04222335) est mené, ce dernier vise à évaluer la faisabilité du suivi de la tolérance médicamenteuse de l'osimertinib via le suivi

des mutations du ctDNA et la caractérisation phénotypique et transcriptionnelle du CTC pendant le traitement. Les patients inclus dans l'étude, ont permis de collecter des Cellules Tumorales Circulantes (CTC) et des ctDNA au départ et à différents moments du traitement. La caractérisation phénotypique et moléculaire, incluant scRNAseq, NGS et immunofluorescence est prochainement prévue.

CONCLUSION

Ces travaux effectués dans le cadre du projet LUNG RESIST ont permis de proposer une nouvelle combinaison thérapeutique associant un EGFR-TKi avec un FTi, qui fera l'objet d'un nouvel essai clinique.

BREVET

Un brevet a été déposé : "The combination EGFR-TKi + FTi" (WO2021089791A1).
Un essai clinique de phase 1 permettra l'évaluation de la sécurité et de la tolérabilité des ces agents thérapeutiques pour les patients atteints de cancer du poumon avec mutation EGFR.

PUBLICATIONS

Deux publications sont prévues dont l'une est en cours de révision avec pour objectif de paraître dans une revue scientifique à fort impact.

CINSARC

Signature moléculaire pronostique dans le sarcome. Coordonnateur scientifique : Frédéric CHIBON - Chargé de recherche au sein de l'équipe ONCOSARC du CRCT. **FINANCEMENT ALLOUÉ : 11 040 €.** Ce projet a été financé exclusivement par l'Association pour Corentin

En France, environ 4000 nouveaux cas de sarcomes sont diagnostiqués chaque année, faisant de ceux-ci une pathologie rare et donc peu étudiée. Si la majeure partie des patients ont au-delà de 50 ans, ces tumeurs peuvent également survenir chez l'enfant dans environ 10% des cas. L'évolution des patients porteurs de ce cancer touchant les tissus mésenchymateux comme le gras, les muscles et les os est très hétérogène, mais les sarcomes sont considérés comme des tumeurs très agressives pour lesquelles on observe un taux d'évolution métastatique proche des 50 % à cinq ans, variable selon les types de sarcomes.

C'est actuellement l'évaluation de ce risque de développement métastatique qui va diriger la prise en charge thérapeutique basée sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Or cette évaluation, basée sur l'analyse histologique du fragment tumoral, n'est pas optimale puisque dans environ 40 % des cas, elle ne pourra prédire le risque précis.

Pour pallier ce manque, une nouvelle méthode basée sur la mesure de l'expression de gènes associés à l'apparition de métastases a été développée : la signature CINSARC, associée à la complexité des modifications du génome tumoral.

Après avoir démontré l'efficacité de cette méthode dans les sarcomes, le souhait est désormais de l'appliquer dans la prise en charge quotidienne des patients, pour adapter la thérapie proposée à chacun des patients. Pour cela, un double transfert technologique est nécessaire.

Tout d'abord cette signature a été développée à partir d'échantillons tumoraux congelés alors que les échantillons utilisés dans la prise en charge des patients sont fixés au formol et inclus en paraffine, ce qui en change énormément de caractéristiques moléculaires. Ensuite, le standard actuel demande à pouvoir travailler avec des micro-biopsies (très petits fragments tumoraux prélevés avant la chirurgie d'exérèse de la tumeur).

L'utilisation de la technique récente Nanostring, plateforme cofinancée par la Fondation Toulouse Cancer Santé, permet d'évaluer la signature CINSARC à partir de prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine, et apporte une valeur pronostique de cette signature.

L'objectif de permettre le transfert efficace de la signature CINSARC vers une pratique de routine en vue du lancement d'un essai clinique permettant l'évaluation prospective, au bénéfice des patients, est désormais réalisée.

Après avoir validé l'application de la signature sur une cohorte de micro-biopsies, l'essai clinique permettant la validation prospective et définitive de la signature est en cours de montage.

La signature CINSARC deviendra alors un outil complémentaire dans la prise en charge des patients permettant d'adapter au mieux la thérapie proposée.

FOCUS SUR L'ASSOCIATION POUR CORENTIN
(www.pourcorentin.fr)
installée à Montadet (32220)

Corentin s'en est allé à l'âge de 18 ans, après s'être battu deux ans et demi contre un cancer, le sarcome d'Éwing.



Anthony Jelouch, joueur de rugby au Stade Toulousain et dans l'équipe de France est le parrain de cette association.

Cette Association a pour but de collecter des fonds et d'aider la recherche sur le sarcome. Elle organise en 2022 plusieurs événements, un Ball-Trap (le 28 août), une Marche pour Corentin suivie d'un repas (le 23 octobre) et une course, Une Foulée pour Corentin (le 13 novembre).

PLATEFORME AXIOSCAN

Cette plateforme AXIOSCAN a été financée à 100 % par la FTCS, pour un montant total de 193 000 €. Elle est composée de :

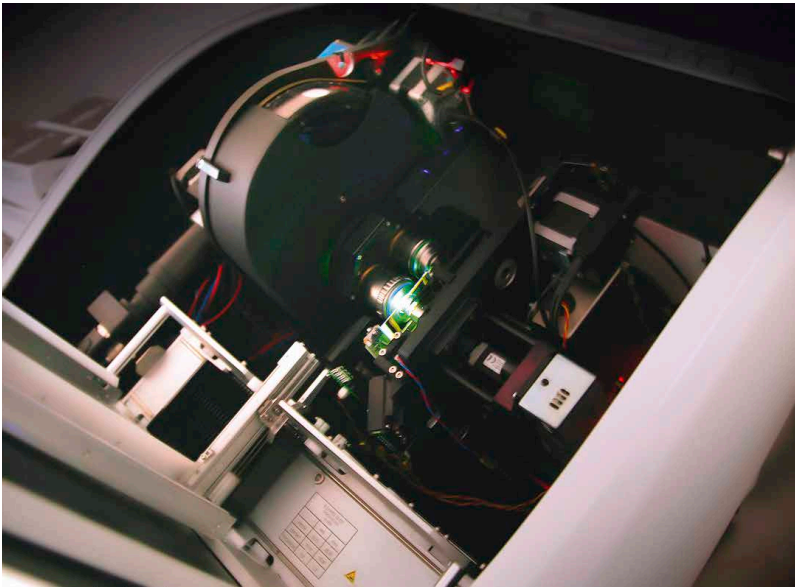
- L'AXIO IMAGER 2, plateforme de microscopie verticale alliant optique brillante et fluorescence lumineuse. Elle sera utilisée comme plateforme d'applications en biologie cellulaire et en pathologie et permettra des images de fluorescence avec un excellent rapport signal sur bruit. Les faisceaux de chemin de fluorescence et les filtres à fluorescence à haute efficacité de ce microscope de recherche permettent des durées d'exposition jusqu'à 50% plus courtes.
- L'AXIOSCAN Z1, scanner permettant de numériser des coupes histologiques ou en immunohistochimie, et de créer des lames virtuelles de haute qualité, qui peuvent ensuite être conservées et observées ou utilisées pour l'analyse d'images sur ordinateur.

Ce nouvel équipement est installé au sein de la plateforme IMAG'IN située dans le département d'Anatomie et Cytologie Pathologique du CHU de Toulouse, à l'IUCT.

FOCUS SUR IMAG'IN

IMAG'IN est une plateforme de recherche en milieu hospitalier, à l'interface du soin, de la recherche fondamentale et des essais cliniques, et située à proximité du CRCT et de son pôle technologique, favorisant ainsi les collaborations étroites et le transfert de technologies entre la recherche clinique et fondamentale. Elle s'appuie sur une équipe de pathologistes cliniques, d'ingénieurs et de chercheurs experts en biologie générale et en informatique, et de techniciens de recherche.

Les activités de IMAG'IN sont donc principalement axées autour de l'utilisation et du développement des technologies de marquages automatiques standardisés et de pathologie digitale. Les techniques d'imagerie de lames entières génèrent une quantité très importante de données à analyser et nécessitent des outils d'analyse quantitative automatisés performants pour aider les pathologistes et chercheurs dans leur prise de décision. Aussi, IMAG'IN développe des méthodes informatiques d'aide au diagnostic et d'analyse d'images personnalisées mettant en jeu des techniques de pointe liées à l'intelligence artificielle qui s'avèrent utiles dans la découverte et la validation fonctionnelle de cibles thérapeutiques ainsi que dans l'évaluation préclinique de la réponse aux traitements.





REMERCIEMENTS

Les chercheurs soutenus par la Fondation Toulouse Cancer Santé, leurs équipes et l'ensemble de l'équipe de la Fondation tiennent ici à remercier chacun des donateurs. Particulier, entreprise, association, grand donateur ou donateur ponctuel, chacun d'entre vous participe à la mission qui est la nôtre : faire avancer la recherche sur le cancer.

Chacun de vos dons rend le champ des possibles un peu plus large et ce rapport témoigne du travail colossal effectué par les équipes de recherche et dont les avancées profiteront aux patients.

L'Oncopole et sa recherche sont ce que vous en faites ! Merci pour votre soutien. Ne relâchons pas nos efforts.

Nos mécènes 2020-2021

2020 VEOLIA EAU – COMPAGNIE GENERALE DES EAUX – CAISSE D'EPARGNE DE MIDI-PYRÉNÉES – BNP PARIBAS – VEOLIA RECYCLAGE OCCITANIE – KAUFMAN & BROAD MIDI PYRENEES – ANDROS & COMPAGNIE – BANQUE POPULAIRE OCCITANE – PIERRE FABRE SA – ROTARY CLUB TOULOUSE LAURAGAIS – BATIMENT B – MAD PHARMA – CONSORT NT – DUPRAT SA – COURTOIS SA – MAZARS – CLUB ROTARY TOULOUSE – CONSEIL DÉPARTEMENTAL DE LA HAUTE-GARONNE – BGH EXPERTS ET CONSEILS – CLIMATER – SODECAL MONTAUBAN SARL – LR CONSEILS – GROUPAMA D'OC – FIDAL – GRUPETTO SARL – TERRE DE PASTEL – AG2R LA MONDIALE DR MIDI-PYRÉNÉES – ASSOCIATION MASTER DROIT DE LA SANTÉ – FRESCHET CONSULTANT – AMICALE ANCIENS DE LA 27 – SATUC – VÉLO CLUB ET MARCHE DU SAVES – ASS MANUELLOISE DE GYMNASTIQUE VOLONTAIRE – SUEZ EAU FRANCE SAS – AFFI CAPITOLE – AIRBUS STAFF ASSOCIATIONS – CLS – FUNDATION TEMPORIS – BON CŒUR – QC INVESTISSEMENTS – SAMSI – AEC AUDIT – TRYPTIC SERVICES – ASEPT INMED – MALAKOFF MEDERIC HUMANIS – ADEM EXPERTISE – AMICALE DES RETRAITES DE LA SMC – OCCITANE DE COMMUNICATION – ROTARY CASTELSARRASIN MOISSAC – SCP JEAN-CLAUDE ARAGON, ERIC FOURNIE, GUILLAUME TOUSSAINT ET AURÉLIEN FOURNIÉ – RÉGIE AUTONOME SPORT ET LOISIRS – ASSOCIATION LO BOURREIO D'OLT – PASSION CRÊPES – ASSOCIATION LE SOULICOU – SARL VILLENEUVE – SAS LUZ PATRIMOINE – MOVING COM EVENTS – SAS IRKA- TAGERIM – LP2C – FONROGA- ASSOCIATION COOL RIDER 65 – OLYMPIQUE CLUB GIFFOIS – ASS PREVENTION MAIF – SOCONER – INSTITUT SUPÉRIEUR VIDAL – ASSOCIATION LE PATRIMOINE DE LAROCHE – EN APARTÉ – CONSORT NT – FABIEN JORA – ESPACE LOISIRS COLOMIERS – BOUDRIKA HOLDING – HORIZON PATRIMOINE CONSEIL – STÉPHANE LOUSTEAU ET ASSOCIÉS – XERIS EMBALLAGE – RESIDENCE KLEY – A2C – PÔLE IMPRESSION-SOLUTION MOBILIER – MAISON EDOUARD DELAUNAY – ENGIE SOLUTIONS – INEO – GÉRARD BERTRAND – COMPTOIR DES MILLÉSIMES – RPS SECURITÉ – GROUPE LORGERIL – INDIVISION LUCAZEAU – LEADER BOX – ASSOCIATION SPORTIVE DE GIROUSSENS – KHEPHREN SARL – ASSOCIATION DE CHASSE LA PAUCOUL – LA MAISON DU CHEVAL – COMITÉ DES FÊTES NAUCELLE – LES RANDONNEURS DU NAUCELLOIS – COMITÉ D'ANIMATIONS DE NAUCELLE – ASS LES RANDONNEURS TOULOUSAINS – SARL ASF – FOYER RURAL D AVEZAN – TABAA NINGA – ECS SANTORO – JCMPP SCI – ÉDITIONS DU SEUIL – SGS FRANCE – SIXENSE ENGINEERING – L'ASSO D'ALET – CIE RÉGIONALE DES COMMISSAIRES AUX COMPTES – LIONS CLUB TOULOUSE BERNUY – LAS CARRETERAS DU LOUET – LES AÎNÉS DE L'UNION SPORTIVE DE POUVOURVILLE – CHAMBRE SYNDICALE DES PROPRIÉTAIRES – ACADEMIE DE BILLARD

2021 AIRBUS SAS – BNP PARIBAS – COLLINS AEROSPACE – KAUFMAN & BROAD MIDI-PYRÉNÉES – ANDROS & COMPAGNIE – FTFM LA TOULOUSAIN – TOTAL ENERGIES – EURL LABARBE MARC – BOYER – FOOTBALL CLUB VILLEFRANCHOIS – SAS PACFA – SYNDICAT CGT LIEBHERR AEROSPACE TOULOUSE – PIERRE FABRE SA – LES ANCIENS DE LA RUE CAMILLE DOULS – SUDIAGNOSTIC – CCTA – CI2C – BATIMENT B – MAD PHARMA – ROTARY CLUB TOULOUSE JACOBINS – MUTUELLE DU REMPART – GÉNÉRALE DE BÂTIMENT MIDI-PYRÉNÉES – MANATOUR – BOSTON STORAGE – MAZARS – EVOTEC – BGH EXPERTS ET CONSEILS – ENGIE SOLUTIONS – ABAQUES SAS – CLIMATER – CEGELEC DEFENSE – GROUPAMA D'OC – GRUPETTO SARL – SCP MONFERRAN CARRIÈRE ESPAGNO – FINANCE GESTION INVESTISSEMENT – CLUB DE PERSONNES RETRAITÉES – FOOTBALL CLUB TRIAIS SECT RUGBY – ASS MANUELLOISE DE GYMNASTIQUE VOLONTAIRE – VERKINDER COURTAGE – SAS PYRÉNÉENNE DE CONSEIL – ASS ARMY 09 – AIRBUS STAFF ASSOCIATIONS – LES CHTIS COLLECTEURS – SOCIÉTÉ HIPPIQUE DE VIC-FEZENSAC – ASS RURAL BAND – BIOMEGA SERVICES – BON CŒUR – QC INVESTISSEMENTS – DENBORA COMMUNICATION – ASEPT INMED – A.T.NA – DORISE JOALLIER – ÉCOLE DENTAIRE FRANÇAISE – L'AMITIÉ VILLAUDRICAINE – LES AMIS DE L'ONCOPOLE DE CAUSSADE – AD AND CO' – ADEM EXPERTISE – GROUPE GB – GIP ASSISTANCE – GIP AVIATION – VALORICIEL – EN APARTÉ – DAUVERGNE RANVIER – LES VINS DE VIENNE – TARDIEU – LAURENT – MAISON CHARLES PÈRE ET FILLE – MAISON EDOUARD DELAUNAY – COMPTOIR DES MILLÉSIMES – VINS ET COLLECTIONS LEADER BOX – VISTAVIN – DOMAINE DUBREUIL-FONTAINE – CHÂTEAU LES OLLIEUX – CHAMBRE SYNDICALE DES PROPRIÉTAIRES – VILLA DELMAS – DOMAINE TH. POIRIER – CLUB DES AÎNÉS – ASS SIMCA – ASS LA CROIX BLANCHE – OFFICE MUNICIPAL DES SPORTS – ASSOCIATION VIVRE À FONNEUVE – CTE CANT FED ACALMATU – ASSOCIATION ALVA CYCLOSPORT – AMITIÉ ET DÉTENTE BÉRAUTOISE – LIONS CLUB FÉMININ NARBONNE – AMICALE DES RETRAITÉS HOSPITALIERS – ASSOCIATION CYCLO CLUB CAUSSADAIS – FOOTBALL CLUB ASSOCIATION LES CAUSSENARDS – IDEAL BACHES – ANNONAY PRODUCTIONS FRANCE – GIHP NATIONAL – SAS PETITQUEUX – ASSOCIATION LE FIL D'ARGENT – CABINET DE KINÉ DU LAC – ENGIE ENERGIE SERVICES – GROUPE ARCHEO – SCM DJAIZ BON – AMICALE QUARTIER ABBAL – ASSOCIATION DE LIVRE LES MOTS – MAZÈRES CASSAGNE SPORTS – BENNES DALBY – CLUB BEL AUTOMNE – SOCIÉTÉ DE CHASSE DE DUFFORT – TFR – HÔTEL LE PATIO OCCITAN – SOGEM – RS SELECTION – ARES CONSEIL – ACCA DE CLERMONT-SUR-LAUQUET – LES AMIS DE LA LECTURE – ASSOCIATION DE SAUVEGARDE DU VIEIL AURIGNAC – VITAME PRODUCTION – ADEFI- C COCKTAILS EURL – SAS KODIAC – SARL PERIER – ARTEMIS – MAISON DE LA PEINTURE – CLUB DE BELOTE PIN MURELET – NEWREST GROUP SERVICES – GROUPE PACFA – GIE AG2R – FNACA – AMICALE EDUC DE FOOTBALL 82 – MONTAUBAN DANCE CLUB – CHÂTEAU LÉOUBE – SCI LA SORGUE – SAS VILLENEUVE – FONDS RESONANCE – AIDIMPACT



FONDATION TOULOUSE CANCER SANTÉ
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole
1 avenue Irène Joliot-Curie,
31059 Toulouse cedex 9, France
Tél : (+33) 5 31 15 57 31 contact@toulousecancer.fr

toulousecancer.fr

arbredesdonateurs.fr

[@ToulouseCancer](https://twitter.com/ToulouseCancer) [FondationToulouseCancerSante](https://www.facebook.com/FondationToulouseCancerSante) [FondationToulouseCancerSante](https://www.instagram.com/FondationToulouseCancerSante)

[#CancerTousConcernés](https://www.facebook.com/hashtag/CancerTousConcernés)