

LA CONTRIBUTION DE TÉLÉVIE ET DE LA FONDATION LÉON FREDERICQ À LA RECHERCHE FONDAMENTALE EN CANCÉROLOGIE À LIÈGE

BONIVER J (1)

RÉSUMÉ : Le Télévie et la Fondation Léon Fredericq soutiennent de nombreux projets de recherche cancérologique au CHU de Liège et à l'ULiège. Cet article résume quelques projets de recherche qui concernent une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux qui sous-tendent la formation des cancers, des moyens de défense de l'organisme contre ces maladies, des caractéristiques particulières de quelques types de cancers et, enfin, de stratégies visant à améliorer la qualité de vie des patientes cancéreuses en leur rendant la fertilité menacée par les traitements anti-cancéreux.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Oncologie - Recherche fondamentale - Tumeur*

THE CONTRIBUTION OF «TÉLÉVIE» AND THE «LÉON FREDERICQ FOUNDATION» TO THE FUNDAMENTAL CANCER RESEARCH IN LIÈGE

SUMMARY : Télévie and the Léon Fredericq Foundation support many research projects in the CHU of Liège and the ULiège. This paper summarizes some projects aiming at a better knowledge of the basic mechanisms leading to cancer development, of the immune defenses against tumours, of specific characteristics of some cancer types and, finally, of strategies for improving quality of life of patients whose fertility has been threatened by anti-cancer treatments.

KEYWORDS : *Cancer - Oncology - Fundamental research - Tumour*

INTRODUCTION

Le Télévie a été lancé en 1989 dans le cadre d'une collaboration entre le FNRS et RTL (y compris RTL Luxembourg depuis 20 ans). L'opération recueille des montants financiers importants qui sont entièrement consacrés au soutien de la recherche cancérologique en Fédération Wallonie-Bruxelles et au Grand-Duché de Luxembourg. Les projets soumis par les chercheurs sont sélectionnés par une commission scientifique du FNRS, à composition internationale et présidée par le Professeur Arsène BURNY, qui est un co-fondateur de Télévie et qui a donné son nom au nouvel Institut de cancérologie du CHU.

Les projets soutenus par le Télévie concernent, le plus souvent, la recherche fondamentale visant, dès lors, à mieux comprendre (pourquoi ? comment ?) les cancers. Tous les types de cancers, tous les organes concernés peuvent faire l'objet de ces projets. Ceux-ci ont souvent un aspect translationnel, c'est-à-dire qu'à travers l'amélioration des connaissances, ils visent aussi à améliorer la prise en charge des patients. L'article présenté par le Professeur Arsène Burny dans ce numéro spécial illustre quelques exemples très démonstratifs de ce lien entre recherche fondamentale et recherche translationnelle (1). Ces recherches se font en amont de la recherche clinique qui, elle, pose

des questions concrètes pour une amélioration de la prise en charge des patients cancéreux, que ce soit pour le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi.

Le financement par le Télévie consiste principalement en l'engagement de chercheurs, soit des doctorants (et ceci constitue une école de formation à la recherche cancérologique), soit des post-doctorants et ce, par période de deux ans. Certains projets se voient aussi attribuer des crédits de fonctionnement qui peuvent être importants, en particulier lorsqu'il s'agit de projets interuniversitaires ambitieux.

La Fondation Léon Fredericq, dont la présentation a été faite dans le numéro spécial consacré à la COVID-19 (2), à l'instar du Centre anticancéreux près l'Université de Liège qui est un de ses membres fondateurs, soutient aussi la recherche cancérologique et ce, sous forme de bourses de voyage (pour encourager nos chercheurs à compléter leur formation à l'étranger), parfois de bourses de doctorat et, très souvent, de crédits de fonctionnement. La sélection des bénéficiaires des subventions est faite, sur la base de projets soumis selon un canevas structuré, par la Commission permanente facultaire à la Recherche (CPFR), actuellement présidée par le Professeur Bernard Rogister, Vice Doyen à la recherche de la Faculté de Médecine. De façon systématique, les chercheurs doctorants attachés au FNRS (les aspirants, les doctorants FRIA, les doctorants Télévie) reçoivent un crédit forfaitaire de fonctionnement, ce qui indique la volonté de la Fondation de fonctionner en collaboration avec le FNRS et avec Télévie.

Dans cet article seront présentés quelques projets soutenus actuellement par Télévie et qui

(1) Membre de la Commission scientifique Télévie du FNRS; Administrateur de la Fondation Léon Fredericq.

reçoivent aussi une subvention de la Fondation Léon Fredericq. On constatera que les projets développés dans les Laboratoires de biologie des tumeurs et dans celui de biologie du tissu conjonctif ne sont pas mentionnés ici; en effet, ils font l'objet d'un article rédigé par le Professeur Agnès Noël, directrice du GIGA-Cancer, et ses collaborateurs dans ce numéro de la Revue (3). Les projets résumés ici touchent des domaines très variés de la cancérologie, allant de l'étude des mécanismes fondamentaux jusqu'à la mise au point de méthodes visant à améliorer la fertilité de patientes qui survivent à un cancer traité. Certaines contributions utilisent des termes ésotériques que l'on s'efforcera de clarifier. Les contributions sont complétées par des références bibliographiques.

BREFS DESCRIPTIFS DE QUELQUES PROJETS

A. L'ÉTUDE DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES EST INDISPENSABLE SI ON VEUT MIEUX COMPRENDRE LES CANCERS ET MIEUX LES COMBATTRE

Comme on le sait, les tumeurs humaines présentent une grande diversité génomique, ce qui représente un défi considérable pour apporter des solutions thérapeutiques pour tous les patients. Par ailleurs, ces solutions thérapeutiques devront changer en cours de traitement vu les risques de résistances intrinsèques ou acquises pour les lésions les plus agressives. Les traitements actuels évoluent vers l'application de la «médecine personnalisée» ou «médecine de précision» car ils incluent souvent des «médicaments ciblés», c'est-à-dire qui visent des dysfonctionnements spécifiques dans les cellules du cancer dont souffre le patient concerné. Ces médicaments visent souvent (mais non exclusivement) des kinases, c'est-à-dire des enzymes qui phosphorylent des protéines cellulaires aboutissant à une modification de leurs fonctions, par exemple une activation de la prolifération cellulaire.

Le séquençage à haut débit de tumeurs humaines a permis l'identification des gènes responsables de la carcinogenèse qui confèrent un avantage sélectif aux cellules cancéreuses. L'hétérogénéité dans les altérations génétiques des tumeurs est contrastée par une apparente convergence dans l'évolution des cancers. En effet, il apparaît qu'un nombre limité de stratégies moléculaires sont mises en place par les

cellules cancéreuses pour résister à leur environnement hostile ou au stress thérapeutique.

L'étude de virus impliqués dans la formation de certains cancers apporte également des éclaircissements sur les mécanismes fins de la cancérogenèse.

A.1. LES VOIES DE SIGNALISATION MOLÉCULAIRE POUR MIEUX COMPRENDRE LES CANCERS

Une première approche est celle de l'étude des voies de signalisation moléculaire. Par signalisation, on entend des molécules biologiques qui agissent les unes sur les autres, souvent selon un enchaînement spécifique, pour aboutir à une activité particulière dans les cellules, par exemple l'activation de la prolifération cellulaire. Des anomalies de ces mécanismes sont impliquées dans de nombreux cancers, ces anomalies devenant alors oncogéniques (inductrices de cancers). La grande hétérogénéité génomique observée dans les cancers peut être pondérée par le fait que les milliers de mutations décrites ciblent, *in fine*, une douzaine de voies de signalisation oncogéniques dont l'inhibition, à l'aide d'une approche thérapeutique combinatoire, peut conduire à une régression tumorale prolongée.

Une activation constitutive des voies de signalisation oncogéniques est donc une caractéristique commune de toutes les tumeurs humaines. Ces voies de signalisation permettent aux cellules cancéreuses de proliférer davantage, de survivre plus longtemps et, dans certains cas, de devenir invasives.

Dans le groupe d'A. Chariot et coll., les chercheurs dissèquent au niveau moléculaire les mécanismes via lesquels ces voies oncogéniques sont constitutivement activées dans les tumeurs humaines. Ces mécanismes incluent, entre autres, une reprogrammation de la synthèse des protéines qui fait notamment intervenir des modifications chimiques des ARNs, une dérégulation de la dégradation des protéines oncogéniques, de même qu'une augmentation de la transcription des gènes codant pour ces protéines.

Parmi les travaux originaux réalisés, on peut citer :

- les modifications chimiques des ARNs dont le contrôle est insuffisant dans certains cancers en raison de l'activité insuffisante d'une enzyme (FTO pour «Fat and mass obesity associated protein») sous-exprimée et cible potentielle pour un traitement ciblé;
- le rôle des E3 ligases - enzymes qui dégradent des substrats dont certains facteurs transcrip-

tionnels- dans les cancers; en particulier dans les cancers mammaires, la protéine COP1 («Constitutive photomorphogenesis protein 1» étudiée dans de nombreux systèmes biologiques, dont les plantes) subit une perte de fonction qui modifie péjorativement la réponse aux oestrogènes;

- le rôle de la protéine Cemip («Cell migration-inducing and hyaluronan-binding protein») dans la résistance aux thérapies ciblées et, en particulier, celles qui agissent sur les kinases, souvent impliquées dans les cancers.

Les résultats de ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Pour en savoir plus :

1. Jeschke J, Collignon E, Al Wardi C, et al. Downregulation of the m6A RNA demethylase FTO promotes EMT-mediated tumor progression and confers sensitivity to Wnt inhibitors. *Nature Cancer* 2021; sous presse.
2. Tang SC, Lion Q, Chariot A, et al. The E3 ligase COP1 promotes ER signalling and suppresses EMT in breast cancer. 2021; soumis pour publication.
3. Duong HQ, Nemazany I, Ranbow F, et al. The endosomal protein CEMIP links Wnt signaling to MEK1-ERK1/2 activation in Selumetinib-resistant intestinal organoids. *Cancer Res* 2018;78:4533-48.

A.2. LA MODIFICATION DES ARN DE TRANSFERT : UN MOTEUR DE LA REPROGRAMMATION TUMORALE

Une autre approche est l'étude de la régulation de la traduction des ARN messagers (mARNs) qui apparaît comme un mécanisme central dans l'adaptation des cellules cancéreuses au cours du développement tumoral et en réponse aux traitements, ainsi que l'étudie le groupe de Pierre Close. Un point critique de cette régulation est l'expression des ARN de transfert (ARNt) qui est dérégulée dans les cancers. Les travaux de ces chercheurs ont identifié les mécanismes moléculaires de cette dérégulation. À titre d'exemple, dans des modèles de mélanome humain, ils ont observé que les enzymes responsables de la modification des ARNt au niveau d'une de leurs bases - la base flottante U34- étaient particulièrement exprimées chez les patients présentant un profil de résistance aux thérapies ciblées (les thérapies anti-MAP kinases; BRAF & MEK1). Les enzymes ainsi caractérisées (dont les noms sont Elongator, ALKBH8 et CTU1/2) pourraient servir de cibles thérapeutiques dans le développement de stratégies visant à limiter ou empêcher l'apparition de résistance aux thérapies ciblées.

Pour en savoir plus :

1. Close P, Bose D, Chariot A, Leidel AD. In : *Cancer and noncoding RNAs (Translational epigenetics book 1)*. 1st Edition. Elsevier; 2018:163-86.
2. Ladang A, Rapino F, Heukamp LC, et al. Elp3 drives Wnt-dependent tumor initiation and regeneration in the intestine. *J Exp Med* 2015;212:2057-75.
3. Delaunay S, Rapino F, Tharun L, et al. Elp3 links tRNA modification to IRES-dependent translation of LEF1 to sustain metastasis in breast cancer. *J Exp Med* 2016;213:2503-23.
4. Rapino F, Delaunay S, Zhou Z, et al. tRNA Modification : is cancer having a wobble? *Trends Cancer* 2017;3:249-52.
5. Rapino F, Close P. Wobble uridine tRNA modification : a new vulnerability of refractory melanoma. *Mol Cell Oncol* 2018;5:e1513725.
6. Rapino F, Zhou Z, Roncero Sanchez AM, et al. Wobble tRNA modification and hydrophilic amino acid patterns dictate protein fate. *Nat Commun* 2021; in press.

A.3. COMMENT MIEUX COMPRENDRE LE RÔLE DE RÉTROVIRUS DANS CERTAINES FORMES DE LEUCÉMIES

Les recherches effectuées sur des animaux ont mis en évidence des virus qui entraînent une cancérisation très rapidement; il s'agit de rétrovirus (c'est-à-dire des virus à ARN qui, lorsqu'ils pénètrent dans les cellules, sont «rétrotranscrits» en ADN et s'intègrent comme «provirus» dans le génome cellulaire); cette propriété de cancérisation rapide est due à la présence, dans le génome viral, de gènes responsables de la cancérisation des cellules infectées; ces gènes ont été dénommés «oncogènes viraux (v-onc)» et leurs équivalents ont été démontrés dans les cellules humaines (c-onc). Cette découverte a été couronnée par le Prix Nobel en 1989.

Aucun rétrovirus pouvant infecter les humains ne contient de tels v-oncogènes. Pourtant, un type de leucémie humaine est lié à une infection par un rétrovirus dénommé HTLV-1. Ce rétrovirus a des caractéristiques proches de celles d'un virus étudié chez les bovins. En effet, certains bovins étaient (étaient, car cette pathologie a été éradiquée des cheptels) porteurs d'un rétrovirus, dénommé virus de la leucémie bovine (BLV) et développaient parfois une leucémie à lymphocytes B. Il se passait une très longue période entre la détection du virus et l'apparition de la leucémie.

Chez les humains, une forme particulière de leucémie ressemble à cette leucémie à BLV par un grand nombre de caractéristiques biologiques particulières. Ce type de leucémie (ATL pour Adult T cell leukemia/lymphoma) exceptionnel en Europe, a été observé principalement au Japon, dans les Caraïbes et dans certaines régions d'Afrique centrale et d'Amérique du Sud. Elle touche les lymphocytes T CD4+ et est très agressive. Elle est due à un rétrovirus (HTLV-1

pour «Human T-cell leukemia virus-1») qui infecte les lymphocytes T très longtemps avant la survenue de la maladie. Il y a beaucoup plus de porteurs du virus asymptomatiques que de malades. Ainsi, au Japon, il y a environ 1,2 millions de porteurs et, chaque année, la leucémie est décelée chez environ 800 personnes. Pourquoi certains sujets restent porteurs asymptomatiques toute leur vie et pourquoi une minorité d'entre eux développent la maladie reste encore mal connu, de même que les mécanismes de cancérisation dus à ce virus.

Bien qu'étudiées depuis des décennies, les leucémies induites par BLV dans le modèle animal et HTLV-1 chez les humains restent largement incomprises. Dans les deux maladies, très agressives et incurables au stade aigu, le virus s'intègre dans le matériel génétique de la cellule hôte; cependant, les endroits précis où il se niche ne sont pas conservés parmi les tumeurs. Pendant longtemps, le potentiel transformant de ces deux virus était attribué exclusivement aux protéines qu'ils produisent. Cependant, de manière paradoxale, le virus présent dans les cellules tumorales est silencieux et incapable de les exprimer, le mettant en même temps à l'abri du système immunitaire. Les recherches sur ces deux types de virus ont été initiées par Arsène BURNY (voir son article dans ce numéro de la Revue) et ses collaborateurs.

Actuellement, le groupe de Luc Willems et coll. étudie en particulier la transcription du virus BLV qui se caractérise par un réseau complexe d'ARNs sens (ceux qui aboutissent à la production de protéines) et antisens (codés par les mêmes gènes mais ayant une fonction inhibitrice sur l'expression desdits gènes et donc sur la synthèse des ARNs sens), avec une attention particulière pour des ARNs non codants (et donc qui n'aboutissent pas à la production de protéines).

Cette approche pourrait être utile pour la compréhension des mécanismes d'oncogenèse rétrovirale impliqués dans la leucémie à cellules T humain de type 1 (HTLV-1). Dans ce cadre, les chercheurs se focalisent sur une protéine codée par un gène viral dénommé HBZ qui, contrairement à d'autres, est constamment exprimé dans les cellules de patients leucémiques et qui semble interférer avec d'autres gènes viraux impliqués dans la cancérisation des lymphocytes.

Pour en savoir plus :

1. Abdala A, Alvarez I, Brossel H, et al. BLV : lessons on vaccine development. *Retrovirology* 2019;16:26.

2. Safari R, Jacques JR, Brostaux Y, Willems L. Ablation of non-coding RNAs affects bovine leukemia virus B lymphocyte proliferation and abrogates oncogenesis. *PLoS Pathog* 2020;16:e1008502.
3. Joris T, Safari R, Jacques JR, Willems L. Bovine leukemia virus. In : *The encyclopedia of virology*. 4th edition. Academic Press;2021.

Les chercheurs des groupes de Michel Georges & Anne Van den Broeke et coll. (en collaboration avec l'ULB Institut Jules Bordet) se sont consacrés à des études génomiques et à l'application de nouvelles méthodes de séquençage de nouvelle génération (NGS) qui, on le sait, ont révolutionné les approches expérimentales en cancérologie. Dans ce cas, elles ont permis la mise en évidence de voies jusque-là insoupçonnées par lesquelles ces virus causent des tumeurs.

D'abord, l'équipe a découvert que BLV, tout comme HTLV-1, produit des transcrits invisibles pour le système de défense de son hôte. Ces transcrits sont responsables d'interactions avec l'environnement génomique direct de la cellule hôte, menant à la perturbation de gènes appelés «cancer drivers».

Ensuite, les méthodes développées pour répondre à ces questions fondamentales ont été appliquées à des échantillons de patients atteints d'ATL et sous chimiothérapie dans le but de prédire la réponse au traitement et le risque de rechute précoce. Cette méthode est actuellement évaluée dans une cohorte de patients japonais plus importante et bien caractérisée, dans le but d'identifier les porteurs asymptomatiques qui sont à risque de développer la maladie agressive.

Enfin, l'équipe s'attèle aujourd'hui à identifier les altérations somatiques impliquées dans la progression maligne des cellules infectées par ces virus, à en établir le moment et l'ordre d'acquisition au cours de la phase d'infection asymptomatique, et surtout à identifier les événements clefs responsables du déclenchement explosif de la phase agressive. Dans ce but, les chercheurs tentent de tracer, de façon rétrospective, le clone qui a donné naissance à la tumeur. Ils sont en mesure de cibler ce clone à des temps précoces de la maladie, bien avant l'apparition de la leucémie, grâce à sa «carte d'identité virale» reflétant la position du virus dans le génome de la cellule hôte à l'état tumoral. Ce criblage est réalisé par des méthodes permettant le tri ultra-rapide de cellules individuelles faisant appel à la microfluidique et spécifiquement développées par les ingénieurs dans ce but. Une fois la cellule cible identifiée et isolée, les chercheurs pourront appliquer des technologies NGS à l'échelle de la cellule individuelle, de façon à identifier la nature des événements

qui ont conduit à sa croissance anarchique. Définir les profils génomiques individuels dans ces modèles devrait permettre de décrypter les événements clefs responsables du déclenchement foudroyant de la maladie agressive et fatale. Ce travail devrait être en mesure de révéler des mécanismes d'oncogenèse plus universels ayant une relevance au-delà des cancers induits par des virus.

Pour en savoir plus :

1. Rosewick N, Durkin K, Artesi M, et al. Cis-perturbation of cancer drivers by the HTLV-1/BLV proviruses is an early determinant of leukemogenesis. *Nat Commun* 2017;**8**:15264.
2. Artesi M, Marçais A, Durkin K, et al. Monitoring molecular response in adult T-cell leukemia by high-throughput sequencing analysis of HTLV-1 clonality. *Leukemia* 2017;**31**:2532-5.
3. Marçais A, Lhermitte L, Artesi M, et al. Targeted deep sequencing reveals clonal and subclonal mutational signatures in Adult T-cell leukemia/lymphoma and defines an unfavorable indolent subtype. *Leukemia* 2021;**35**:764-76.

B. COMMENT MIEUX COMPRENDRE COMMENT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE RÉAGIT CONTRE LES TUMEURS

Le système immunitaire réagit contre les tumeurs en formation ou lors de leur évolution. Malheureusement, on se doit de constater que ces défenses se révèlent inefficaces chez tous les patients chez qui la maladie cancéreuse progresse. Aujourd'hui, a été introduite, dans le schéma thérapeutique de nombreux cancers, une approche innovante -l'immunothérapie- particulièrement à l'aide d'anticorps dénommés les ICI (pour «immune check point inhibitors»), ce qui a été couronné par un Prix Nobel en 2018. En fait, ces anticorps inhibent des fonctions inhibitrices des activités immunitaires anti-tumorales (le principe de moins x moins donne plus !). Toutefois, la réponse à l'immunothérapie par les ICI est insuffisante, voire nulle, chez certains patients, ce qui justifie de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Ainsi, le groupe de P. Delvenne et M. Herfs cherche à caractériser et bloquer des protéines immunosuppressives surexprimées au cours de la cancérisation. Se focalisant sur le cancer du sein triple négatif (autrement dit, n'exprimant ni HER2 ni les récepteurs hormonaux), ils ont mis en évidence que l'inhibition de molécules sécrétées telles que RANKL («Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand») : une protéine impliquée, entre autres, dans le modelage osseux et HMGB1 («High-mobility group box 1», une protéine nucléaire qui, exportée hors des cellules, est impliquée dans l'inflammation) réduisait non seulement significativement la croissance tumorale, mais améliorait également l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD-1/L1. Certains résultats viennent d'être publiés.

Pour en savoir plus :

1. Hubert P, Roncarati P, Demoulin S, et al. Extracellular HMGB1 blockade inhibits tumor growth through profoundly remodeling immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2021;**9**:e001966.

Une autre approche est d'étudier le rôle de l'immunité innée qui est assurée par de nombreux types cellulaires, comme les macrophages, les lymphocytes NK, les lymphocytes $\gamma\delta$ T, les polynucléaires.

Les lymphocytes $\gamma\delta$ T sont des lymphocytes T pouvant exercer une activité cytotoxique, notamment vis-à-vis des cellules cancéreuses. Par le passé, N. Jacobs et son groupe ont évalué le rôle de ces cellules dans un modèle murin de cancer associé aux papillomavirus humains (HPV). Contrairement à l'hypothèse de départ, il a été observé que les cellules $\gamma\delta$ infiltrant les lésions HPV jouaient un rôle pro-tumoral. Ces cellules sécrètent de l'interleukine-17 (IL-17) et sont caractérisées par l'expression de la chaîne V γ 6. Il est intéressant de noter que, chez les femmes infectées par ce virus, ces cellules $\gamma\delta$ T17 ont été détectées uniquement dans les biopsies de cancer du col de l'utérus associé aux HPV, mais pas dans l'épithélium de cols utérins normaux.

Pour en savoir plus :

1. Van Hede D, Polese B, Humblet C, et al. Human papillomavirus oncoproteins induce a reorganization of epithelial-associated $\gamma\delta$ T cells promoting tumor formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;**114**:E9056-E65.

Plus récemment, N. Jacobs et coll. se sont intéressés aux cellules de l'immunité innée dans les cancers broncho-pulmonaires. L'immunothérapie prend une part de plus en plus importante dans le traitement de ce type de tumeurs, mais certaines résistances observées chez des patients suggèrent qu'il faut encore développer cet outil thérapeutique. Afin d'améliorer l'immunothérapie, une meilleure connaissance des cellules immunitaires présentes dans les tumeurs ainsi que de leur rôle dans la progression tumorale est indispensable.

Outre les lymphocytes $\gamma\delta$ T, les chercheurs ont étudié les macrophages. En effet, une étude dans un modèle murin de cancer du poumon a suggéré que l'activation des $\gamma\delta$ T pro-tumoraux pourrait être liée aux macrophages. Plus particulièrement, ils se sont focalisés sur les macrophages interstitiels régulateurs découverts dans leur laboratoire. Ceux-ci jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie du poumon via la sécrétion d'interleukine-10 (IL-10). Le rôle de ces macrophages est actuellement méconnu dans la tumorigenèse du poumon.

Pour en savoir plus :

1. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T-cells. *Cell* 2019;**176**:998-1013.
2. Bedoret D, Wallemacq H, Marichal T, et al. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice. *J Clin Invest* 2009;**119**:3723-38.
3. Sabatel C, Radermecker C, Fievez L, et al. Exposure to bacterial CpG DNA protects from airway allergic inflammation by expanding regulatory lung interstitial macrophages. *Immunity* 2017;**46**:457-73.
4. Schyns J, Bai Q, Ruscitti C, et al. Non-classical tissue monocytes and two functionally distinct populations of interstitial macrophages populate the mouse lung. *Nat Commun* 2019;**10**:3964.

On lira plus loin, en D.3, l'intérêt de l'étude des macrophages intratumoraux dans les mésothéliomes pleuraux.

C. VERS UN CONTRÔLE DE LA RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE À LA SUITE D'UNE ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de choix de nombreux patients souffrant d'un cancer hématologique. Son efficacité dépend, d'une part, de la chimiothérapie (ou chimio-radiothérapie) donnée dans la préparation à la greffe (conditionnement) et, d'autre part, de l'effet de la greffe contre la tumeur. Cet effet est dû aux cellules immunitaires du greffon (et principalement les lymphocytes T) qui sont capables d'éliminer les cellules tumorales du patient en raison de différences d'antigènes mineurs ou majeurs d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur. Malheureusement, ces mêmes cellules immunitaires du donneur, importantes pour l'effet de la greffe contre la tumeur, peuvent aussi s'attaquer aux organes sains du receveur causant la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), une complication redoutable des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

Sachant que les antigènes reconnus par les cellules immunitaires appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité HLA, les recherches de F. Baron, Y. Beguin et coll. ont été menées en partie dans des modèles de souris humanisés (c'est-à-dire des souris dont le système immunitaire est proche de celui des humains) qui ont été optimisés, caractérisés ou développés.

Dans ces modèles, il a été démontré qu'un médicament hypométhylant (l'hypométhylation de l'ADN est un phénomène réversible qui s'accompagne d'une augmentation de l'expression des gènes dont l'ADN est ainsi modifié; il s'agit d'un mécanisme « épigénétique » de modification de l'activité génique) utilisé en clinique dans les leucémies myéloïdes aiguës (l'azacytidine)

permettait de prévenir la GVHD en augmentant le nombre de lymphocytes T régulateurs (c'est-à-dire les cellules qui limitent l'activité des lymphocytes effecteurs, comme les lymphocytes T cytotoxiques ou les cellules B pour la production d'anticorps) tout en préservant les effets de la greffe contre la tumeur. Des observations similaires ont été faites avec la rapamycine (un immunosuppresseur inhibiteur de mTor qui est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui régule la prolifération, la croissance, la mobilité et la survie cellulaires).

Des études en cours ont également permis d'expliquer les mécanismes par lesquels deux médicaments immunosuppresseurs (le cyclophosphamide et l'inhibiteur de JAK1 itacitinib, JAK1 étant une kinase) permettaient de prévenir la GVHD.

Pour en savoir plus :

1. Ehx G, Somja J, Warnatz HJ, et al. Xenogeneic graft-versus-host disease in humanized NSG and NSG-HLA-A2/HHD mice. *Front Immunol* 2018;**9**:1943.
2. Delens L, Ehx G, Somja J, et al. In vitro Th17-polarized human CD4(+) T Cells exacerbate xenogeneic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;**25**:204-15.
3. Ehx G, Fransolet G, de Leval L, et al. Azacytidine prevents experimental xenogeneic graft-versus-host disease without abrogating graft-versus-leukemia effects. *Oncoimmunology* 2017;**6**:e1314425.
4. Ehx G, Ritacco C, Hannon M, et al. Comprehensive analysis of the immunomodulatory effects of rapamycin on human T Cells in graft-versus-host disease prophylaxis. *Am J Transplant* 2021;doi: 10.1111/ajt.16505.
5. Ritacco C, Courtois J, Cinti L, et al. Mechanisms of GVHD prevention by PTCy in humanized mice. *Cell Ther Transplant* 2021;**27**:S253-4.

D. POUR MIEUX CONNAÎTRE CERTAINS CANCERS

D.1 VERS UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DES GLIOBLASTOMES

Le glioblastome (GBM) est la tumeur primaire la plus fréquente du système nerveux central avec une survie médiane de 16 mois, malgré la combinaison de radio- et chimiothérapie après résection chirurgicale. Ce mauvais pronostic est principalement la conséquence de rechutes systématiques survenant malgré des modalités thérapeutiques de pointe. On appréhende désormais de mieux en mieux que les GBM sont des tumeurs très hétérogènes au niveau moléculaire, mais aussi en ce sens que seule une population restreinte de cellules tumorales, appelées GBM-Initiating Cells (GIC), est capable de donner naissance à une tumeur. Ces cellules souches tumorales sont capables d'auto-renouvellement, de division cellulaire asymétrique, de multipotence, expriment des marqueurs de cellules immatures et sont donc les seules cellules

tumorales capables de déclencher l'initiation de la tumeur après une xénotransplantation. Elles ont donc les caractéristiques des «cellules souches cancéreuses», concept et réalité biologiques très développés en oncologie au cours des dernières années (4).

À l'aide d'un modèle *in vivo*, B. Rogister et coll. ont démontré que les cellules de GBM greffées dans le striatum migrent spécifiquement vers la zone sous-ventriculaire (ZSV - parois latérales des ventricules latéraux), l'une des deux régions neurogéniques (c'est-à-dire là où sont localisées les cellules souches neurales) du cerveau adulte des mammifères, y compris chez l'humain. De plus, ces cellules de GBM nichées dans la ZSV présentent des caractéristiques de GICs (et donc de cellules souches cancéreuses). En effet, elles sont capables de former une nouvelle tumeur lors de la greffe, même si le nombre de cellules greffées est très réduit.

Ensuite, les chercheurs ont tenté de comprendre les mécanismes qui attirent les GICs vers la ZSV. Ils ont démontré qu'interviennent à ce niveau des interactions entre des molécules produites localement au niveau des cellules endothéliales, en particulier la chimiokine CXCL12, et leurs récepteurs exprimés par les GICs, les CXCR4 (de telles interactions entre chimiokines et leurs récepteurs interviennent dans de nombreux phénomènes de migration cellulaire normale et pathologique). À partir de ces observations, a été émise l'hypothèse que la récurrence du GBM pourrait provenir, au moins partiellement, du maintien des GICs dans l'environnement de la ZSV. En effet, étant éloignées de la masse tumorale initiale, les GICs situées dans la ZSV échapperaient à la résection chirurgicale. Par ailleurs, les chercheurs ont observé que l'irradiation des souris greffées provoque une perte importante de cellules de GBM dans la masse tumorale et dans la ZSV. Cependant, des cellules cancéreuses restent dans cette dernière région. La possible radio-résistance extrinsèque médiée par l'exposition à la ZSV a ensuite été étudiée. Par diverses approches, il a été démontré que le CXCL12, produit et sécrété par la ZSV murine, mais aussi humaine, stimule la réparation des cassures double brin de l'ADN dans les cellules GBM et que cet effet est lié à une transition épithéliale-mésenchymateuse de cellules cancéreuses.

Des recherches récentes ont analysé les phénomènes moléculaires qui sont induits par la fixation de ce CXCL12 sur les cellules de GBM. Ainsi, certaines protéines deviennent phosphorylées dont deux d'entre elles - l'Aurora A kinase (AurA) et MKP1, une phosphatase à double

spécificité- pourraient favoriser la prolifération et la réparation de l'ADN (ce qui contribue à la radio-résistance) dans les cellules cancéreuses.

En utilisant ces différentes approches, les chercheurs veulent identifier de nouvelles cibles moléculaires qui seraient susceptibles d'un traitement spécifique. Ainsi, ils ont entrepris de produire des «nanobodies» contre CXCR4 et d'autres cibles moléculaires identifiées dans le laboratoire. Ces «nanobodies» seront utilisés, d'une part, pour des études diagnostiques en les couplant à des radiotraceurs permettant une étude PET-Scan détaillée de la dispersion des GICs dans le parenchyme nerveux et, d'autre part, pour des approches thérapeutiques. Ils peuvent soit être couplés à des radioligands pour des approches théranostiques, mais également être «armés» des virus oncolytiques ou d'autres agents anticancéreux. Ils seraient employés après résection chirurgicale afin d'atteindre spécifiquement les GICs disséminées dans le parenchyme nerveux laissé en place par le chirurgien, afin de réduire le risque de récurrence tumorale.

Pour en savoir plus :

1. Goffart N, Kroonen J, Rogister B. Glioblastoma-initiating cells: relationship with neural stem cells and the micro-environment. *Cancers* 2013;**5**:1049-71.
2. Kroonen J, Nassen J, Boulanger YG, et al. Human glioblastoma-initiating cells invade specifically the subventricular zones and olfactory bulbs of mice after striatal injection. *Int J Cancer* 2011;**129**:574-85.
3. Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, et al. Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling. *Neuro Oncol* 2015;**17**:81-94.
4. Goffart N, Lombard A, Lallemand F, et al. CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone. *Neuro Oncol* 2017;**19**:66-77.
5. Willems E, Dedobbeleer M, Digregorio M, et al. The functional diversity of Aurora kinases : a comprehensive review. *Cell Division* 2018;**13**:7.
6. Willems E, Dedobbeleer M, Digregorio M, et al. Aurora A plays a dual role in migration and survival of human glioblastoma cells according to the CXCL12 concentration. *Oncogene* 2019;**38**:7-87.
7. Dedobbeleer M, Willems E, Freeman S, et al. Phosphatases and solid tumors : focus on Glioblastoma initiation, progression and recurrences. *Biochem J* 2017;**474**:2903-24.
8. Dedobbeleer M, Willems E, Lambert J, et al. MKP1 phosphatase is recruited by CXCL12 in Glioblastoma cells and plays a role in DNA strand breaks repair. *Carcinogenesis* 2020;**41**:417-29.
9. Reynders N, Abboud D, Baragli A, et al. The distinct roles of CXCR3 variants and their ligands in the tumor microenvironment. *Cells* 2019;**8**:613.
10. D'Arrigo P, Digregorio M, Romano S, et al. The splicing FK506 binding protein-51 isoform plays a role in human glioblastoma resistance through Programmed Cell Death Ligand-1 expression regulation. *Cell Death Discov* 2019;**5**:137.
11. Digregorio M, Coppieters N, Lombard A, et al. The expression of B7-H3 isoforms in newly diagnosed glioblastoma and recurrence and their functional role. *Acta Neuropathol Comm* 2021;submitted and under consideration.

D.2. POUR METTRE AU POINT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LE MYÉLOME MULTIPLE

Parmi les nouvelles stratégies d'immunothérapie actuellement employées dans le myélome multiple (MM) on retrouve la conception de nouveaux anticorps par ingénierie génétique et les méthodes de thérapie cellulaire adoptive dont les lymphocytes CAR-T. En 2017, Jo Caers et coll. ont lancé un projet prometteur, basé sur l'emploi de «nanobodies» (Nbs). Ce sont de petits fragments d'anticorps (15 kDA) dérivés de chaînes lourdes d'anticorps de camélidés, capables de lier des antigènes spécifiques. Ils trouvent déjà une large gamme d'applications, notamment comme «traceurs», aidant à la reconnaissance de structures cellulaires *in vivo*. Avec M. Dumoulin (CIP, Uliège) les chercheurs ont mis au point des nanobodies anti-CD38 qui peuvent être marqués par des radio-isotopes à des fins diagnostiques et thérapeutiques d'application dans le MM. Une demande de brevet a été déposée pour ces travaux (application #20175032.0: Anti-CD38 single-domain antibodies in disease monitoring and treatment).

D.3. COMMENT DÉVELOPPER DE NOUVEAUX TRAITEMENTS CONTRE LES MÉSOTHÉLIOMES

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer agressif de la plèvre provoqué principalement par une exposition aux fibres d'amiante. Le MPM a un pronostic particulièrement défavorable. Les traitements actuels, loin d'être satisfaisants, sont utilisés essentiellement pour des objectifs palliatifs.

Dans une première étude, les chercheurs du groupe de Luc Willems et coll. se sont intéressés à la résistance du MPM envers une thérapie épigénétique associant l'acide valproïque (VPA : c'est la molécule de la Depakine®, un anti-épileptique classique), inhibiteur d'histone désacétylases (HDAC : ces enzymes, en déacétylant les histones, réduisent l'expression de certains gènes) et la doxorubicine (un anticancéreux «classique»). Suite à une comparaison *in vitro* entre des lignées cellulaires de MPM présentant des sensibilités différentes au traitement, ce travail révèle une corrélation entre l'expression du facteur de croissance TGF- α (le TGF- α est un facteur de croissance transformant qui est un ligand du récepteur du facteur de croissance épidermique, ce qui active une voie de signalisation pour la prolifération, la différenciation et le développement cellulaires) et la résistance à cette thérapie combinée. Le rôle de TGF- α dans cette chimiorésistance a été validé en modulant son expression dans des lignées cellulaires de MPM hautement ou faiblement

sensibles au traitement. L'inhibition pharmacologique de l'EGFR («Epidermal Growth Factor Receptor»), récepteur de TGF- α par les inhibiteurs de tyrosine kinase gefitinib et erlotinib a, de plus, permis d'améliorer l'efficacité du traitement VPA + doxorubicine *in vitro*. En outre, CUDC-101, double inhibiteur ciblant HDAC et EGFR, démontre une synergie avec la doxorubicine, induisant l'apoptose des cellules de MPM *in vitro* et ralentissant la croissance tumorale dans deux modèles murins. Ces observations mettent en avant son potentiel thérapeutique et ouvrent de nouvelles perspectives quant aux thérapies combinées associant les inhibitions de HDAC et EGFR contre le MPM.

Une autre voie de recherche vise le rôle des macrophages dans l'orchestration de l'immunité innée (phagocytose) ainsi que dans la modulation de l'activation des lymphocytes T dans les MPM. L'activité des macrophages intratumoraux est, en effet, nécessaire au développement de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques à l'encontre des antigènes associés aux tumeurs. En revanche, le rôle inattendu des macrophages dans la régression directe des tumeurs reste peu compris. Des données récentes du laboratoire ont démontré que, indépendamment de leur activité phagocytaire, les macrophages sont directement cytotoxiques pour les cellules tumorales du MPM. L'objectif du projet est d'étudier les mécanismes associés à la cytotoxicité des macrophages dans le MPM. Sur base de données préliminaires, il est proposé de lancer une étude préclinique basée sur la reprogrammation des macrophages associés à la tumeur (TAM). Les chercheurs espèrent qu'une compréhension plus approfondie de la régulation épigénétique de l'activité des macrophages permette le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour augmenter la défense de l'hôte contre le MPM.

Pour en savoir plus :

1. Staumont B, Jamakhani M, Costa C, et al. TGF α promotes chemoresistance of malignant pleural mesothelioma. *Cancers* 2020;12:1484.
2. Hamaidia M, Gazon H, Hoyos C, et al. Inhibition of EZH2 methyltransferase decreases immunoediting of mesothelioma cells by autologous macrophages through a PD-1-dependent mechanism. *JCI Insight* 2019;4:e128474.

D.4. MIEUX COMPRENDRE LE TROPISME DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS POUR CERTAINES LOCALISATIONS ANATOMIQUES

Le groupe de P. Delvenne, M. Herfs et coll. a acquis, au fil des années, une grande expérience dans l'étude des lésions (pré)cancéreuses induites par les papillomavirus humains (ces HPV sont des virus à ADN). Plus particuliè-

rement, les chercheurs essaient de comprendre pourquoi ces virus infectent et éventuellement cancérisent certaines localisations anatomiques particulières dans les organes touchés comme le col utérin ou l'anus. Ainsi, à titre d'exemple, les HPV «ciblent» de façon spécifique la zone de transition entre l'épithélium épidermoïde et l'épithélium glandulaire au niveau du col utérin (ce qu'on appelle la «zone de transformation»). La recherche est centrée sur l'analyse des jonctions entre ces deux tissus épithéliaux de nature différente (épidermoïde-glandulaire) et sur leur forte susceptibilité pour le développement de cancers. Ainsi, ces chercheurs ont activement participé à la découverte de populations cellulaires spécifiquement rencontrées dans les jonctions anales et cervicales et démontré que l'infection de ces dernières par un HPV à haut risque oncogène (ex : HPV16 et 18) était à l'origine de la grande majorité (~90%) des cancers du col utérin et du canal anal. Les raisons de ce tropisme viral important ainsi que du plus faible taux d'élimination d'HPV au sein de ces jonctions muqueuses restent méconnues et font l'objet de recherches intensives.

Pour en savoir plus :

1. Bruyere D, Monnier F, Colpart P, et al. Treatment algorithm and prognostic factors for patients with stage I-III carcinoma of the anal canal: a 20-year multicenter study. *Mod Pathol* 2021;**34**:116-30.
2. Herfs M, Roncarati P, Koopmansch B, et al. A dualistic model of primary anal canal adenocarcinoma with distinct cellular origins, etiologies, inflammatory microenvironments and mutational signatures : implications for personalised medicine. *Br J Cancer* 2018;**118**:1302-12.

E. POUR AMÉLIORER LA FERTILITÉ DES PATIENTES TRAITÉES POUR CANCER

Les progrès récents en oncologie ont permis d'augmenter, de manière significative, l'espérance de vie des patientes atteintes d'un cancer. Cependant, ces résultats encourageants sont associés à des séquelles dont, notamment, une insuffisance ovarienne prématurée en relation avec la gonadotoxicité des traitements administrés. Dans la prise en charge thérapeutique oncologique des patientes devant subir un traitement gonadotoxique (irradiation pelvienne, chimiothérapie à base d'agents alkylants,...) la cryoconservation de tissu ovarien représente l'option de premier choix, voire l'unique possibilité de préservation de leur fertilité pour les patientes qui ne peuvent bénéficier d'une stimulation ovarienne, comme les patientes pré-pubères ou les jeunes femmes qui ne peuvent pas retarder le début de leur chimiothérapie. Une fois en rémission, si les patientes souffrent d'insuffisance ovarienne prématurée, ce tissu congelé peut être décongelé et réimplanté, per-

mettant une restauration de la fertilité. Dans le cadre de la préservation de fragments ovariens, il existe un réel besoin clinique de développer des stratégies pharmacologiques et techniques afin de minimiser les dommages encourus par les fragments de cortex ovarien au cours de leur cryoconservation et de leur transplantation ultérieure. En effet, même si environ 200 enfants sont nés grâce à une transplantation de fragments de cortex ovarien, ce succès est entravé par une perte folliculaire importante après la réalisation de la transplantation. Plusieurs phénomènes liés au processus de transplantation avasculaire des fragments doivent être pris en compte tels que l'ischémie transitoire, l'apoptose induite par la congélation et le recrutement folliculaire massif, également connu sous le nom de «burn out» folliculaire.

Depuis 2012, C. Munaut, M. Nisolle et coll. ont, grâce au soutien du Télévie, souvent dans le cadre de projets interuniversitaires avec l'UCL et l'ULB, poursuivi les études d'amélioration des processus de cryopréservation ovarienne et de transplantation ultérieure. Plusieurs modèles de xénogreffe avec différentes lignées de souris immunodéficientes ont été utilisés afin d'étudier la survie du tissu ovarien et la viabilité folliculaire après transplantation. Les souris SCID, déficientes en lymphocytes B et T fonctionnels, sont les plus couramment utilisées dans ces modèles. Cependant, en raison d'une immuno-suppression incomplète constatée chez ces souris SCID, les souris NOD-SCID qui présentent un faible taux de cellules NK fonctionnelles et une absence d'éléments circulants du complément pourraient être plus appropriées. Pour cette raison, les souris SCID et les souris NOD-SCID ont été comparées pour ce modèle de xénogreffe. Il a été constaté que l'architecture tissulaire ainsi que la morphologie folliculaire étaient mieux préservées dans le tissu ovarien greffé chez les souris SCID. Grâce à ce modèle de xénogreffe de tissu ovarien sur souris SCID, un effet protecteur de l'isoforme 111 de VEGF (pour «Vascular Endothelial Growth Factor») sur le nombre de follicules primaires conservé au sein du tissu ovarien transplanté ainsi qu'une revascularisation accélérée des greffons ont été observés. Sur base des résultats encourageants obtenus avec l'isoforme 111 du VEGF, une seconde étude a été réalisée avec le VEGF165 puisqu'il présente des propriétés complémentaires à celles du VEGF111. Les résultats obtenus ont confirmé l'amélioration de la néoangiogenèse du tissu ovarien grâce au traitement par le VEGF. L'effet d'agents anti-apoptotiques sur la préservation de la réserve folliculaire a aussi été évalué. Ces agents ont été ajoutés aux milieux

de transport et de congélation du tissu ovarien afin de limiter les dommages induits au cours de la cryopréservation. L'addition de sphingosine-1-phosphate (S1P, un métabolite pouvant stimuler la croissance cellulaire et inhiber l'apoptose) ou de Z-VAD-FMK (un produit inhibiteur des caspases, impliquées dans l'apoptose, une forme de mort cellulaire physiologique et pathologique) aux milieux a permis d'améliorer la qualité des follicules primordiaux conservés et, par conséquent, la survie tissulaire globale après décongélation des fragments et plusieurs jours de culture. Le Z-VAD-FMK, utilisé *in vitro* sur des lignées humaines de cellules de la granulosa, permet également de limiter l'apoptose induite par l'étoposide (une molécule qui inhibe la topoisomérase II humaine utilisée en chimiothérapie). *In vivo*, le Z-VAD-FMK a été ajouté au sein d'une matrice de collagène enrobant des fragments ovariens humains congelés et transplantés à des souris SCID; cet ajout améliore la préservation des follicules primaires et réduit l'apoptose des fragments ovariens analysés trois semaines après transplantation. La cryopréservation du cortex ovarien est principalement réalisée par la méthode de congélation lente («Slow freezing», SF) mais actuellement, la vitrification (congélation rapide, VT) émerge comme une technique alternative. Les techniques de SF et de VT (VTo, système ouvert et VTc, système fermé) ont été comparées en termes de dommages liés à la cryopréservation elle-même et à la capacité de restauration de la fertilité dans un modèle murin d'insuffisance ovarienne. Bien que la reprise des cycles oestriques après auto-transplantation soit observée dans tous les groupes, la fertilité, analysée après accouplement, n'est rétablie que pour les souris auto-transplantées avec des ovaires SF ou VTo. La poursuite de ces travaux est d'évaluer les processus d'activation folliculaire potentiellement responsables de la déplétion ovarienne lors de la fragmentation, la congélation ou l'exposition à des agents gonadotoxiques. En effet, le rôle de certaines voies de signalisation intracellulaire (dénommées PI3K/Akt et Hippo) dans l'initiation de la croissance des follicules primordiaux a récemment été décrit. Les chercheurs ont montré récemment que l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques de voie de signalisation folliculaire durant la phase de congélation permet de réduire le recrutement folliculaire induit par la congélation.

Pour en savoir plus :

1. Fransolet M, Henry L, Labied S, et al. Influence of mouse strain on ovarian tissue recovery after engraftment with angiogenic factor. *J Ovarian Res* 2015;**8**:14.

2. Fransolet M, Henry L, Labied S, et al. In vitro evaluation of the anti-apoptotic drug Z-VAD-FMK on human ovarian granulosa cell lines for further use in ovarian tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet* 2015;**32**:1551-9.
3. Fransolet M, Noel L, Henry L, et al. Evaluation of Z-VAD-FMK as an anti-apoptotic drug to prevent granulosa cell apoptosis and follicular death after human ovarian tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet* 2019;**36**:349-59.
4. Henry L, Fransolet M, Labied S, et al. Supplementation of transport and freezing media with anti-apoptotic drugs improves ovarian cortex survival. *J Ovarian Res* 2016;**9**:4.
5. Henry L, Labied S, Chiaradia F, et al. Cancer et droit à la maternité. *Rev Med Liege* 2014;**69**:188-93.
6. Henry L, Labied S, Fransolet M, et al. Isoform 165 of vascular endothelial growth factor in collagen matrix improves ovine cryopreserved ovarian tissue revascularisation after xenotransplantation in mice. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;**13**:15.
7. Labied S, Delforge Y, Munaut C, et al. Isoform 111 of vascular endothelial growth factor (VEGF111) improves angiogenesis of ovarian tissue xenotransplantation. *Transplantation* 2013;**95**:426-33.
8. Terren C, Fransolet M, Ancion M, et al. Slow freezing versus vitrification of mouse ovaries : from ex vivo analyses to successful pregnancies after autotransplantation. *Sci Rep* 2019;**9**:19668.
9. Terren C, Munaut C. Molecular basis associated with the control of primordial follicle activation during transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Reprod Sci* 2020;doi:10.1007/s43032-020-00318-z.

Remerciements

J. Boniver remercie les promoteurs de projets soutenus par Télévie et la Fondation Léon Fredericq de lui avoir transmis les informations qui ont permis la rédaction de cet article.

J. Boniver signale que d'autres projets de recherche en cancérologie à l'ULiège et au CHU de Liège, menés par différents promoteurs (dont A. Bellahcène, V. Bours, F. Dequiedt, J. Hanson, S. Laureys, J.F. Liégeois, G. Piel, C. Sadzot, I. Struman, J.C. Twizere) et non cités ici ou dans l'article de Noël A. et coll., sont également soutenus par Télévie et la Fondation Léon Fredericq. Ils ne sont pas développés ici par manque de place.

Il convient aussi de préciser que tous ces projets de recherche sont aussi financés par d'autres sources, comme les crédits classiques du FNRS, WELBIO, la Fondation contre le Cancer,...

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

1. Burny A. De la recherche fondamentale à la recherche translationnelle en oncologie. *Rev Med Liege* 2021;**76**:307-10.
2. Mazy C, Boniver J. La Fondation Léon Fredericq contre la COVID-19 à Liège. *Rev Med Liege* 2020;**75**(Suppl):67-73.
3. Noel A, Gilles C, Sounni NE, et al. Apport du «GIGA cancer» de l'ULiège à la recherche sur le microenvironnement tumoral. *Rev Med Liege* 2021;**76**:321-6.
4. Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells : basic concepts and therapeutic implications. *Annu Rev Pathol* 2016;**11**:47-76.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr J. Boniver, Fondation Léon Fredericq, Belgique.
Email : j.boniver@chuliege.be