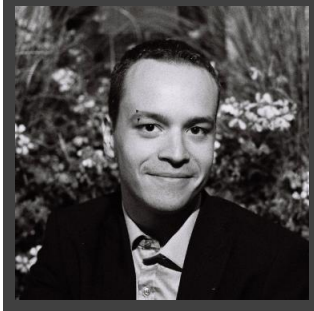
La Newsletter du CRCL n°21

Mars - Juin 2017



Ludovic Moro-Sibilot nous a quitté brutalement le 24 juin dernier. Il allait avoir 29 ans. Ludo était un être lumineux et solaire, rassembleur, débordant de générosité, de joie et d'enthousiasme. Qu'on l'ait côtoyé quotidiennement, croisé quelques fois ou qu'on ait simplement échangé quelques mots ou un sourire avec lui, Ludo ne laissait personne indifférent et nous sommes très nombreux à être effondrés par sa disparition si soudaine.

Après un master à Saint Etienne, Ludo avait rejoint fin 2011 l'équipe de Dominique Kaiserlian au CIRI pour débuter une thèse dans le domaine de l'immunité des muqueuses. Son énorme investissement, son habileté et sa créativité lui ont permis d'apporter des résultats novateurs sur le rôle du foie comme site effecteur de la réponse humorale à IgA initiée dans l'intestin. Co-auteurs de 5 publications, il a soutenu brillamment sa thèse fin 2015 et avait ensuite rejoint l'équipe de Gilles Salles et Laurent Genestier au CRCL pour s'intéresser aux mécanismes de résistance des lymphomes aux thérapies ciblées. Après 1 an et demi de postdoc, il était déjà en train de rédiger un article, démontrant là encore son remarquable investissement dans ses recherches. Ludo s'était très rapidement impliqué dans l'enseignement, qu'il souhaitait placer au centre de son métier. Grâce à ses capacités didactiques, son enthousiasme et sa rigueur, il était de ceux qui ont le don de susciter des vocations pour la recherche. Il était devenu un scientifique de grande qualité, créatif, humble, fédérateur et toujours disponible pour les autres. Il aurait fait un excellent enseignant chercheur.

Ludo était un passionné avec une envie de découvrir et de comprendre, qui d'après sa famille, était inscrite en lui depuis son plus jeune âge. La recherche du beau et de l'harmonie était une exigence que Ludo appliquait à tous les aspects de son existence. Il était unique en cela qu'il a déployé ses talents artistiques, aussi bien pour la musique que pour la science, un domaine qui s'y prête beaucoup moins. Ludo au labo était comme sur scène et dans la vie, un homme bon, ouvert aux autres, enthousiaste et généreux. Il va tous nous manquer.

L.Genestier et B.Dubois

Articles Scientifiques CRCL — Pages 2-7

Création d'un institut convergence — Page 8

Retraite du département TES — Page 9

3rd International Cancer Symposium
Cancer Research Center of Lyon
25-27 September, 2017
Convention Center, Lyon, France

Les inscriptions sont toujours possible pour la 3ème édition du Symposium International du CRCL. Rendez-vous sur le site web dédié : www.crclsymposium2017.fr

Les codes promotionnels ci-dessous sont à utiliser lors de votre inscription :

- pour les ITA, postdocs et chercheurs du CRCL : PROMOCRCL2017
- Pour les étudiants et doctorants: STUDENTCRCL2017

Publications CRCL

Une publication prestigieuse

L'équipe d'Alain Puisieux a publié ce mois d'avril 2017 une étude dans la revue *Nature Medicine*.

A stemness-related ZEB1-MSRB3 axis governs cellular pliancy and breast cancer genome stability.

Morel AP, Ginestier C, Pommier RM, Cabaud O, Ruiz E, Wicinski J, Devouassoux-Shisheboran M, Combaret V, Finetti P, Chassot C, Pinatel C, Fauvet F, Saintigny P, Thomas E, Moyret-Lalle C, Lachuer J, Despras E, Jauffret JL, Bertucci F, Guitton J, Wierinckx A, Wang Q, Radosevic-Robin N, Penault-Llorca F, Cox DG, Hollande F, Ansieau S, Caramel J, Birnbaum D, Vigneron AM, Tissier A, Charafe-Jauffret E, Puisieux A.

Nat Med. 2017 May;23(5):568-578.

Chromosomal instability (CIN), a feature of most adult neoplasms from their early stages onward, is a driver of tumorigenesis. However, several malignancy subtypes, including some triple-negative breast cancers, display a paucity of genomic aberrations, thus suggesting that tumor development may occur in the absence of CIN. Here we show that the differentiation status of normal human mammary epithelial cells dictates cell behavior after an oncogenic event and predetermines the genetic routes toward malignancy. Whereas oncogene induction in differentiated cells induces massive DNA damage, mammary stem cells are resistant, owing to a preemptive program driven by the transcription factor ZEB1 and the methionine sulfoxide reductase MSRB3. The prevention of oncogene-induced DNA damage precludes induction of the oncosuppressive p53-dependent DNA-damage response, thereby increasing stem cells' intrinsic susceptibility to malignant transformation. In accord with this model, a subclass of breast neoplasms exhibit unique pathological features, including high ZEB1 expression, a low frequency of TP53 mutations and low CIN.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394329

Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis

Liu P, Lee S, Knoll J, Rauch A, Ostermay S, Luther J, Malkusch N, Lerner UH, Zaiss MM, Neven M, Wittig R, Rauner M, David JP, Bertolino P, Zhang CX, Tuckermann JP.

Cell Death Diff 24 (4): 672-682. 2017.

During osteoporosis bone formation by osteoblasts is reduced and/or bone resorption by osteoclasts is enhanced. Currently, only a few factors have been identified in the regulation of bone integrity by osteoblast-derived osteocytes. In this study, we show that specific disruption of menin, encoded by multiple endocrine neoplasia type 1 (Men1), in osteoblasts and osteocytes caused osteoporosis despite the preservation of osteoblast differentiation and the bone formation rate. Instead, an increase in osteoclast numbers and bone resorption was detected that persisted even when the deletion of Men1 was restricted to osteocytes. We demonstrate that isolated Men1-deficient osteocytes expressed numerous soluble mediators, such as C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10), and that CXCL10-mediated osteoclastogenesis was reduced by CXCL10-neutralizing antibodies. Collectively, our data reveal a novel role for Men1 in osteocyte-osteoclast crosstalk by controlling osteoclastogenesis through the action of soluble factors. A role for Men1 in maintaining bone integrity and thereby preventing osteoporosis is proposed.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28106886

Publications CRCL

Nucleic Acids Research

Alternative splicing of CNOT7 diversifies CCR4-NOT functions.
Chapat,C., Chettab,K., Simonet,P., Wang,P., De La Grange,P., Le Romancer,M., and Corbo,L.
Nucleic Acids Res. (2017) Jun 7. doi: 10.1093/nar/gkx506

The CCR4-associated factor CAF1, also called CNOT7, is a catalytic subunit of the CCR4–NOT complex, which has been implicated in all aspects of the mRNA life cycle, from mRNA synthesis in the nucleus to degradation in the cytoplasm. In human cells, alternative splicing of the *CNOT7* gene yields a second CNOT7 transcript leading to the formation of a shorter protein, CNOT7 variant 2 (CNOT7v2). Biochemical characterization indicates that CNOT7v2 interacts with CCR4–NOT subunits, although it does not bind to BTG proteins. We report that CNOT7v2 displays a distinct expression profile in human tissues, as well as a nuclear sub-cellular localization compared to CNOT7v1. Despite a conserved DEDD nuclease domain, CNOT7v2 is unable to degrade a poly(A) tail *in vitro* and preferentially associates with the protein arginine methyltransferase PRMT1 to regulate its activity. Using both *in vitro* and *in cellulo* systems, we have also demonstrated that CNOT7v2 regulates the inclusion of CD44 variable exons. Altogether, our findings suggest a preferential involvement of CNOT7v2 in nuclear processes, such as arginine methylation and alternative splicing, rather than mRNA turnover. These observations illustrate how the integration of a splicing variant inside CCR4–NOT can diversify its cell- and tissue-specific functions.

Oncotarget

Sociodemographic and economic factors are associated with weight gain between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort.
Fassier P, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Partula V, Hercberg S, Galan P, Cohen P, Hoarau H, Latino-Martel P, Srour B, Gonzalez R, Deschasaux M, Touvier M
Oncotarget 2017.

Purpose: While many cancer patients are affected by weight loss, others tend to gain weight, which may impact prognosis and risk of recurrence and of second cancer. The aim of this prospective study was to investigate weight variation between before and after cancer diagnosis and socio-demographic, economic, lifestyle and clinical factors associated with moderate-to-severe weight gain.
Methods: 1051 incident cases of first primary cancer were diagnosed in the NutriNet-Santé cohort between 2009 and 2015. Weight was prospectively collected every 6 months since subjects' inclusion (i.e. an average of 2y before diagnosis). Mean weights before and after cancer diagnosis were compared with paired Student's t-test. Factors associated with moderate-to-severe weight gain (≥5% of initial weight) were investigated by age and sex-adjusted logistic regression.
Results: Weight loss was observed in men (-3.54±4.39kg in those who lost weight, p=0.0002) and in colorectal cancer patients (-3.94±4.40kg,p=0.001). Weight gain was observed in breast and skin cancers (2.83±3.21kg,p=0.04, and 2.96±2.75kg,p=0.04 respectively). Women (OR=1.75[1.06-2.87],p=0.03), younger patients (2.44[1.51-3.70],p<0.0001), those with lower income (OR=1.30[1.01-1.72],p-trend=0.007), lower education (OR=1.32[1.03-2.70],p-trend=0.03), excess weight before diagnosis (OR=1.64[1.12-2.42],p=0.01), lower physical activity (OR=1.28[1.01-1.64],p=0.04) and those who stopped smoking (OR=4.31[1.99-9.35],p=0.005]) were more likely to gain weight. In breast cancer patients, induced menopause was associated with weight gain (OR=4.12[1.76-9.67]), but no association was detected for tumor characteristics or treatments.
Conclusion: This large prospective cohort provided original results on weight variation between before and after cancer diagnosis, highlighting different weight trajectories. Socio-demographic and economic factors appeared to influence the risk of weight gain, illustrating social inequalities in health.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545031

Publications CRCL

Expression Profiling of Ribosome Biogenesis Factors Reveals Nucleolin as a Novel Potential Marker to Predict Outcome in AML Patients.

Marcel V, Catez F, Berger CM, Perrial E, Plesa A, Thomas X, Mattei E, Hayette S, Saintigny P, Bouvet P, Diaz JJ, Dumontet C.
PLoS One. 2017 Jan 19;12(1):e0170160.

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease. Prognosis is mainly influenced by patient age at diagnosis and cytogenetic alterations, two of the main factors currently used in AML patient risk stratification. However, additional criteria are required to improve the current risk classification and better adapt patient care. In neoplastic cells, ribosome biogenesis is increased to sustain the high proliferation rate and ribosome composition is altered to modulate specific gene expression driving tumorigenesis. Here, we investigated the usage of ribosome biogenesis factors as clinical markers in adult patients with AML. We showed that nucleoli, the nucleus compartments where ribosome production takes place, are modified in AML by analyzing a panel of AML and healthy donor cells using immunofluorescence staining. Using four AML series, including the TCGA dataset, altogether representing a total of about 270 samples, we showed that not all factors involved in ribosome biogenesis have clinical values although ribosome biogenesis is increased in AML. Interestingly, we identified the regulator of ribosome production nucleolin (*NCL*) as over-expressed in AML blasts. Moreover, we found in two series that high *NCL* mRNA expression level was associated with a poor overall survival, particular in elderly patients. Multivariate analyses taking into account age and cytogenetic risk indicated that *NCL* expression in blast cells is an independent marker of reduced survival. Our study identifies *NCL* as a potential novel prognostic factor in AML. Altogether, our results suggest that the ribosome biogenesis pathway may be of interest as clinical markers in AML.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5245884/

Translational reprogramming of colorectal cancer cells induce by 5-fluorouracil through a miRNA-dependent mechanism.

Bash-Imam Zeina, Thérizols Gabriel, Vincent Anne, Lafôrets Florian, Polay Espinoza Micaela, Pion Nathalie, Macari Françoise, Pannequin Julie, David Alexandre, Saurin Jean-Christophe, Mertani Hichem C., Textoris Julien, Auboeuf Didier, Catez Frédéric, Dalla Venezia Nicole, Dutertre Martin, Marcel Virginie, and Diaz Jean-Jacques.
Oncotarget. 2017 May 3. doi: 10.18632/oncotarget.175972017

5-Fluorouracil (5-FU) is a widely used chemotherapeutic drug in colorectal cancer. Previous studies showed that 5-FU modulates RNA metabolism and mRNA expression. In addition, it has been reported that 5-FU incorporates into the RNAs constituting the translational machinery and that 5-FU affects the amount of some mRNAs associated with ribosomes. However, the impact of 5-FU on translational regulation remains unclear. Using translatome profiling, we report that a clinically relevant dose of 5-FU induces a translational reprogramming in colorectal cancer cell lines. Comparison of mRNA distribution between polysomal and non-polysomal fractions in response to 5-FU treatment using microarray quantification identified 313 genes whose translation was selectively regulated. These regulations were mostly stimulatory (91%). Among these genes, we showed that 5-FU increases the mRNA translation of HIVEP2, which encodes a transcription factor whose translation in normal condition is known to be inhibited by mir-155. In response to 5-FU, the expression of mir-155 decreases thus stimulating the translation of HIVEP2 mRNA. Interestingly, the 5-FU-induced increase in specific mRNA translation was associated with reduction of global protein synthesis. Altogether, these findings indicate that 5-FU promotes a translational reprogramming leading to the increased translation of a subset of mRNAs that involves at least for some of them, miRNA-dependent mechanisms. This study supports a still poorly evaluated role of translational control in drug response.

Lien pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28515355

Publications CRCL

Modifications in dietary and alcohol intakes between before and after cancer diagnosis: Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort.

Fassier P, Zelek L, Lécuyer L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Galan P, Cohen P, Hoarau H, Latino-Martel P, Kesse-Guyot E, Baudry J, Hercberg S, Deschasaux M, Touvier M.
International Journal of Cancer 2017, 141(3):457-470.

Postdiagnosis diet and alcohol consumption may be associated with cancer prognosis, recurrence and mortality. Our aim was to investigate food, nutrient and alcohol intake variations between before and after cancer diagnosis and their determinants in a prospective cohort. Subjects (n = 696) were incident cancer cases diagnosed in the NutriNet-Santé cohort between 2009 and 2016. Food, nutrient and alcohol intakes were prospectively collected using repeated nonconsecutive 24-hr dietary records since subjects' inclusion (i.e. an average of 2 y before diagnosis). Mean number of dietary records per subject was 5.9 before and 8.1 after diagnosis. All dietary data before and after diagnosis were compared by mixed models. Factors associated with the main dietary changes observed were also investigated using multivariable logistic regressions. We observed a decrease in intakes of vegetables (mean decrease in intake in patients who decreased their intake=-102.4 ± 79.8 g/d), dairy products (-93.9 ± 82.8 g/d), meat/offal (-35.5 ± 27.8/d), soy products (-85.8 ± 104.1 g/d), sweetened soft drinks (-77.9 ± 95.4 g/d), and alcoholic drinks (-92.9 ± 119.9 g/d), and an increase in broths (42.1 ± 34.9 g/d) and fats/sauces (18.0 ± 13.4 g/d). We observed a decrease in energy intake (-377.2 ± 243.5 kcal/d) and in intakes of alcohol (-7.6 ± 9.4 g/d) proteins (-17.4 ± 12.5 g/d), and several vitamins ($p < 0.05$) and micronutrients ($p < 0.05$). Conversely, lipid (19.4 ± 14.6 g/d), SFA (9.3 ± 7.0 g/d), MUFA (8.3 ± 6.3 g/d) and vitamin E (3.9 ± 3.3 mg/d) intakes increased after diagnosis. This large prospective study suggests that cancer diagnosis is a key period for nutritional changes. It highlights some healthy behaviors such as a decrease in alcohol and sweetened drink consumption, but also less favorable trends, such as a decrease in vegetable consumption and in many vitamin and mineral intakes. These results provide insights to identify and target recommendations to put forward for better nutritional care of cancer survivors.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335085

Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates.

Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaïa N.
Nat Rev Drug Discov. 2017

Antibody-drug conjugates (ADCs) are one of the fastest growing classes of oncology therapeutics. After half a century of research, the approvals of brentuximab vedotin (in 2011) and trastuzumab emtansine (in 2013) have paved the way for ongoing clinical trials that are evaluating more than 60 further ADC candidates. The limited success of first-generation ADCs (developed in the early 2000s) informed strategies to bring second-generation ADCs to the market, which have higher levels of cytotoxic drug conjugation, lower levels of naked antibodies and more-stable linkers between the drug and the antibody. Furthermore, lessons learned during the past decade are now being used in the development of third-generation ADCs. In this Review, we discuss strategies to select the best target antigens as well as suitable cytotoxic drugs; the design of optimized linkers; the discovery of bioorthogonal conjugation chemistries; and toxicity issues. The selection and engineering of antibodies for site-specific drug conjugation, which will result in higher homogeneity and increased stability, as well as the quest for new conjugation chemistries and mechanisms of action, are priorities in ADC research.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303026

Publications CRCL

Mature IgM-expressing plasma cells sense antigen and develop competence for cytokine production upon antigenic challenge.

Blanc P, Moro-Sibilot L, Barthly L, Jagot F, This S, de Bernard S, Buffat L, Dussurgey S, Colisson R, Hobeika E, Fest T, Taillardet M, Thaunat O, Sicard A, Mondière P, Genestier L, Nutt SL, Defrance T.
Nat Commun. **2016** Dec 7;7:13600

Dogma holds that plasma cells, as opposed to B cells, cannot bind antigen because they have switched from expression of membrane-bound immunoglobulins (Ig) that constitute the B-cell receptor (BCR) to production of the secreted form of immunoglobulins. Here we compare the phenotypical and functional attributes of plasma cells generated by the T-cell-dependent and T-cell-independent forms of the hapten NP. We show that the nature of the secreted Ig isotype, rather than the chemical structure of the immunizing antigen, defines two functionally distinct populations of plasma cells. Fully mature IgM-expressing plasma cells resident in the bone marrow retain expression of a functional BCR, whereas their IgG^+ counterparts do not. Antigen boost modifies the gene expression profile of IgM^+ plasma cells and initiates a cytokine production program, characterized by upregulation of CCL5 and IL-10. Our results demonstrate that IgM-expressing plasma cells can sense antigen and acquire competence for cytokine production upon antigenic challenge.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924814

EZH2 alterations in follicular lymphoma: biological and clinical correlations.

Huet S, Xerri L, Tesson B, Mareschal S, Taix S, Mescam-Mancini L, Sohier E, Carrère M, Lazarovici J, Casasnovas O, Tonon L, Boyault S, Hayette S, Haioun C, Fabiani B, Viari A, Jardin F, Salles G.
Blood Cancer J. **2017** Apr 21;7(4):e555.

The histone methyltransferase EZH2 has an essential role in the development of follicular lymphoma (FL). Recurrent gain-of-function mutations in EZH2 have been described in 25% of FL patients and induce aberrant methylation of histone H3 lysine 27 (H3K27). We evaluated the role of EZH2 genomic gains in FL biology. Using RNA sequencing, Sanger sequencing and SNP-arrays, the mutation status, copy-number and gene-expression profiles of EZH2 were assessed in a cohort of 159 FL patients from the PRIMA trial. Immunohistochemical (IHC) EZH2 expression (n=55) and H3K27 methylation (n=63) profiles were also evaluated. In total, 37% of patients (59/159) harbored an alteration in the EZH2 gene (mutation n=46, gain n=23). Both types of alterations were associated with highly similar transcriptional changes, with increased proliferation programs. An H3K27me3/me2 IHC score fully distinguished mutated from wild-type samples, showing its applicability as surrogate for EZH2 mutation analysis. However, this score did not predict the presence of gains at the EZH2 locus. The presence of an EZH2 genetic alteration was an independent factor associated with a longer progression-free survival (hazard ratio 0.58, 95% confidence interval 0.36-0.93, P=0.025). We propose that the copy-number status of EZH2 should also be considered when evaluating patient stratification and selecting patients for EZH2 inhibitor-targeted therapies.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28430172

Publications CRCL

Blood Cancer Journal

Comprehensive analysis of a myeloperoxidase-negative acute promyelocytic leukemia.
Heiblig M, Paubelle E, Plesa A, Geay MO, Manzoni D, Gazzo S, Tigaud I, Callet-Bauchu E, Huet S, Salles G, Thomas X, Hayette S, Sujobert P.
Blood. **2017** Jan 5;129(1):128-131

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27827828

LEUKEMIA & LYMPHOMA

Splenic diffuse red pulp lymphoma has a distinct pattern of somatic mutations amongst B-cell malignancies.
Traverse-Glehen A, Verney A, Gazzo S, Jallades L, Chabane K, Hayette S, Coiffier B, Callet-Bauchu E, Ffrench M, Felman P, Berger F, Baseggio L, Salles G.
Leuk Lymphoma. **2017** Mar;58(3):666-675.

Splenic Diffuse Red Pulp Lymphoma (SDRPL) has been recently introduced as a provisional entity but differential diagnosis with other splenic lymphomas is needed to be clarified since the therapeutic approaches are distinct. Recently described recurrent mutations or CD180 expression appear useful for differential diagnosis. We completed our previous description in a larger cohort including 53 patients selected on the presence of characteristic villous cells in peripheral blood (PB) and a specific immunophenotype. Immunoglobulin heavy variable (IGHV), BRAF, MYD88, and NOTCH2 mutations were determined and CD180 and BRAF expressions were assessed. Most cases (79%) were IGHV mutated with an overrepresentation of IGHV3-23 (19%) and IGHV4-34 (21%). MYD88 L265P and NOTCH2 mutations were observed in one case each, whereas no BRAF V600E mutation or expression was found. All cases demonstrated a high CD180 expression. Those results strengthen the concept that SDRPL does emerge as a new lymphoma entity distinct from the other splenic lymphomas with circulating lymphocytes.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347751

THE JOURNAL OF Pathology

Foxa2, a novel protein partner of the tumour suppressor menin, is deregulated in mouse and human MEN1 glucagonomas.
Rémy Bonnavion, Romain Teinturier, Samuele Gherardi, Emmanuelle Leteurtre, Run Yu, Martine Cordier-Bussat, Rui Du, François Pattou, Marie-Christine Vantyghem, Philippe Bertolino, Jieli Lu and Chang Xian Zhang.
J Pathol 2017; 242: 90–101

Foxa2, known as one of the pioneer factors, plays a crucial role in islet development and endocrine functions. Its expression and biological functions are regulated by various factors, including, in particular, insulin and glucagon. However, its expression and biological role in adult pancreatic α-cells remain elusive. In the current study, we showed that Foxa2 was overexpressed in islets from α-cell-specific Men1 mutant mice, at both the transcriptional level and the protein level. More importantly, immunostaining analyses showed its prominent nuclear accumulation, specifically in α-cells, at a very early stage after Men1 disruption. Similar nuclear FOXA2 expression was also detected in a substantial proportion (12/19) of human multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) glucagonomas. Interestingly, our data revealed an interaction between Foxa2 and menin encoded by the Men1 gene. Furthermore, using several approaches, we demonstrated the relevance of this interaction in the regulation of two tested Foxa2 target genes, including the autoregulation of the Foxa2 promoter by Foxa2 itself. The current study establishes menin, a novel protein partner of Foxa2, as a regulator of Foxa2, the biological functions of which extend beyond the pancreatic endocrine cells.
Copyright © 2017 Pathological Society of Great Britain and Ireland. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Lien pubmed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188614

Création d'un Institut Convergence

Le projet lyonnais « Plascan », porté par **Patrick Mehlen**, est lauréat de la seconde vague de l'appel à projets national « Institut Convergence », lancé par l'ANR en 2016.

Cet appel à projet visait à structurer, à l'échelle nationale, quelques sites scientifiques pluridisciplinaires de grande ampleur pour répondre aux enjeux sociétaux et économiques actuels. Une spécificité du projet était de rassembler, sur un site géographique donné, des compétences de recherche diversifiées visant à produire des savoirs nouveaux, tout en développant des formations d'excellence innovantes. Au total, 10 Instituts Convergence ont été labélisés, et Plascan est le seul retenu dans le domaine de la cancérologie.

Ce projet repose sur les très fortes expertises des équipes scientifiques du CRCL et les équipes de recherche translationnelle et clinique du CLB et des HCL. D'autres partenaires lyonnais apportent leurs compétences en mathématiques, physique, chimie et sciences humaines et sociales. Plascan a pour objectif d'étudier la plasticité des cancers, plasticité à l'échelle de la cellule tumorale mais aussi de la réponse immunitaire anti-tumorale et ainsi de développer de nouvelles thérapies pouvant inhiber cette plasticité. La mise en place de ce programme ambitieux est en cours et sera doté d'une enveloppe de 9.2 millions d'euros.

Organisation d'un symposium australien

Plusieurs chercheurs du CRCL se sont rendus à Melbourne, Australie, dans le cadre d'un symposium intitulé « *Heterogeneity and plasticity in healthy and malignant tissues* », le 21 avril dernier. Cet événement a été organisé dans le cadre du lancement d'un Laboratoire International Associé (LIA), porté conjointement par les équipes d'**Alain Puisieux** et Frédéric Hollande (Victorian Cancer Center, University of Melbourne). Le programme de ce symposium a intégré plusieurs présentations orales d'intervenants australiens et français, dont celles d'**Alain Puisieux** (*keynote speaker*), **Fabrice Lavial** et **Pierre Saintigny**. Des temps d'échange, de rencontres et des visites de laboratoire, organisées en marge de ce symposium, ont permis aux chercheurs de renforcer leurs collaborations scientifiques et de développer des projets collaboratifs futurs, ainsi que de potentiels échanges d'étudiants.

Forum CLARA

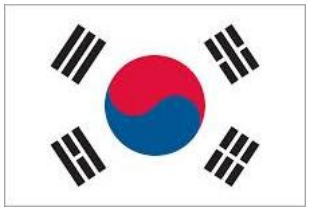
Les 4-5 avril dernier, s'est tenue la 12ème édition du Forum du CLARA.
De nombreux chercheurs du CRCL ont été impliqués dans cet événement important pour la communauté régionale de la recherche en oncologie.

Une session dédiée "Traduction et cancer" a notamment été préparée et animée par **Jean-Jacques Diaz** et Stephan Vagner (Institut Curie).

Cet événement a aussi été l'occasion pour **Frédéric Catez** (eq. Diaz), **Delphine Praud** (éq. Le Romancer), **Marie-Alexandra Albaret** (éq. Puisieux) et **Marc Billaud** (éq. Salles/Genestier) de présenter leurs travaux dans le cadre des différentes sessions thématiques. **Carine Halfon-Domenech** (éq. Mehlen), **Cédric Chaveroux** (éq. Renno) et **Barbara Testoni** (éq. Zoulim) sont également intervenus lors de la session « nouveaux chercheurs » organisée en lien avec l'Inserm, et le CNRS/UCBL.

Workshop franco-coréen

Dans le cadre de Campus France et de la venue d'un collaborateur le Pr Kim (KIST University, Seoul, Corée), le workshop organisé par **Anca Hennino**, chercheur Inserm (éq. R.Rimokh, G.Gillet) et intitulé "Therapeutic Strategy for Cancer Control" s'est déroulé le mercredi 24 mai en salle ONCORA.



2nd scientific days of the Tumor Escape Signaling department

The Tumor Escape Signaling (TES) department had its 2nd scientific days on the 22nd and 23rd of May. Around 70 members of the department went to the CNRS congress centre Paul Langevin in Aussois (Savoie). We had a scientific program comprising long and flash talks from each of the seven teams as well as slots for questions. Some time was also dedicated to social activities so that people get to know each other. The beautiful weather allowed us to spend some nice time outdoor hiking or playing volley ball and pétanque and we also had a good time with a mind test in the evening. This retreat was a great opportunity to foster discussions and collaborations between the teams. The organizing committee thanks the direction of the CRCL to support department retreats and also thanks the PhD students who proposed the social program as well as all the participants for their enthusiasm.

Coup de neuf sur le web

Vous l'avez peut-être constaté, notre site internet www.crcl.fr a fait peau neuve le 2 mai dernier.
Ce changement a été l'occasion d'adopter un design plus moderne et de faire une mise à jour globale des contenus. Bonne visite !

Le savez-vous ?

Un groupe de travail Ressources Humaines est présent au sein du CRCL. Il est composé de chefs d'équipe et de responsables de plateformes et services communs : **Virginie Petrilli** et **Julien Marie** (Département Immunité, Virus, Inflammation), **Michela Plateroti** et **Fabrice Lavial** (Département Plasticité des cellules cancéreuses), **Véronique Maguer-Satta** et **David Bernard** (Département Signalisation de l'échappement tumoral), **Julie Pourchet** (Cellule de gestion) et **Christophe Vanbelle** (pour les plateformes technologiques). Ce groupe est coordonné par **Blandine Brunnel**, responsable RH/Projets et développement au CRCL. Ce groupe se réunit environ deux fois par an pour préparer les demandes de postes ITA auprès de nos tutelles, mais il peut être sollicité à tout moment pour répondre à vos questions et être à l'écoute d'éventuels problèmes qui n'auraient pas été résolus au sein des équipes / plateformes ou services communs.

Participations aux actions caritatives/ grand public

Visite de donateurs de la Fondation pour la Recherche Médicale

A l'initiative du Comité Rhône-Alpes de la Fondation pour la Recherche Médicale, un groupe de donateurs a été accueilli au CRCL le jeudi 8 juin après-midi .
Suite à l'introduction de la présidente du Comité régional, le Docteur Christine Maï, **Peter Mulligan** a pu présenter aux donateurs présents les travaux réalisés par son équipe grâce au soutien de la Fondation. **Alain Puisieux** est ensuite intervenu afin de présenter l'action du CRCL et l'importance de la recherche fondamentale dans la lutte contre la maladie. L'après-midi s'est poursuivie par une visite du laboratoire de Peter et un moment d'échange convivial avec les donateurs en salle J-L.Requin.

Création de l'association « Les P'tits Génies - IHOPe »

Une quarantaine de bénévoles du CRCL et du CLB, du master au chercheur, animent des ateliers scientifiques auprès des enfants de l'IHOPe tous les mercredis après-midi. Ils ont été initiés en 2007 par **Marie Castets**, et ont pris un nouveau souffle en 2015. Afin de pérenniser ces activités et de faire des TP encore plus spectaculaires, l'association « Les P'tits Génies-IHOPe » a été créée en février 2017. Cette action est largement soutenue par le CRCL, le CLB, l'IHOPe mais aussi les bénévoles et divers donateurs, dont des membres du CRCL et l'association APPEL. Un grand merci à tous !

Vous êtes intéressés, alors soutenez l'action ou venez avec nous fabriquer des volcans, extraire l'ADN de la banane et attraper des glaçons avec une ficelle et de la poudre magique pour s'amuser et partager un instant de science avec les enfants !

Pour plus d'infos et adhérer à l'Association (cotisation : 2€/an) : une page web sur le site du CRCL (lien en fin de la page présentation) et un mail (lespetitsgeniesihope@lyon.unicancer.fr) ! Pour info, les ateliers font une pause pour l'été, et reviendront en septembre avec un nouveau programme !

Félicitations !

Soutenances de thèses

Romain Teinturier (éq. M. Le Romancer) a soutenu sa thèse intitulée « Etude des fonctions biologiques et oncosuppressives du gène *MEN1* dans les cancers de la prostate et du sein, et son implication dans la régulation de l'expression des récepteurs nucléaires » le 30 Mai 2017.

Flora Clément (éq. V.Maguer-Satta) a soutenu sa thèse intitulée « Regulating human mammary epithelial stem cells transformation : an interplay between extrinsic and intrinsic signals » le 5 mai 2017

Mélanie Ferlazzo (éq. A.Puisieux, gp. N.Foray) a soutenu sa thèse intitulée « Impact du transit cytonucléaire de la protéine ATM en réponse aux radiations ionisantes : notion de pro- et anti-episkévie. » le 18 avril 2017.

Patricia Freis (éq. T.Renno) a soutenu sa thèse intitulée « Interaction entre le SRE et la voie mTOR dans les NNE GEP : vers une nouvelle option thérapeutique ? » le 19 mai 2017.

Promotions, prix et autres distinctions

Félicitations aux trois nouveaux chercheurs lauréats des concours chercheur 2017 (de gauche à droite) : **Gabriel Ichim** (chef d'équipe) CR2 Inserm, **Anne-Laure Huber** (éq. V. Petrilli) CR2 Inserm et **Sébastien Durand** (éq. M. Gabut) CR1 Inserm.

Jérémy Saez (service commun des laveries CRCL) a été promu Technicien CNRS suite au concours interne.

Marie-Agnès Vittoz, gestionnaire au cours Albert Thomas, a été promue Technicienne de Classe Exceptionnelle par voie de sélection professionnelle Inserm.

Alain Puisieux est lauréat du Grand Prix Charles Oberling 2016 qu'il s'est vu remettre au Collège de France à Paris le 29 juin.

Ulrich Valcourt, de l'équipe de L. Bartholin, a reçu le prix Voirin du comité du Rhône de la ligue contre le Cancer pour le projet : « Rôle de l'intégrine α11β dans la réaction desmoplasique du cancer du pancréas ».

Lucie Malbeteau (éq. M. Le Romancer), doctorante de 2ème année a obtenu le 2ème prix de la meilleure présentation aux Journées des Récepteurs Nucléaires qui se sont tenues les 18 et 19 mai 2017 à Montpellier.

Mélanie Prodhomme (éq. A.Puisieux) a été lauréate du prix poster décerné à l'occasion du « Replication-Repair-Recombination meeting - From Clinical Mechanisms to Clinical Application » qui s'est déroulé à la Presqu'île de Giens du 2-5 mai dernier.

Appels d'offre

L'équipe de V.Petrilli a été retenue dans le cadre de l'appel d'offre « Equipes FRM 2017 ».

L'équipe de Muriel Le Romancer a obtenu un financement du programme Preuve du concept CLARA. Ce programme propose un accompagnement personnalisé et un financement pour les projets de R&D visant le transfert des découvertes en cancérologie faites par les chercheurs aux entreprises de la région.

A vos agendas

21-22 septembre : JC Dreyfus Symposium – Hematologic and Solid Tumor Oncology – Institut Cochin, Paris
www.institutcochin.fr/animation/jcd/JCD

6 octobre : 2nd Gilles Thomas' Symposium – Perspectives in cancer genetics and genomics
Access to the meeting is free but registration and /or abstract submission is required on the website:
www.symposium-gillesthomas.com

3-7 février 2018 : Toulouse Onco Week - http://www.toulouse-onco-week.org/

Recrutements CRCL

Plusieurs postes sont à pourvoir au sein du CRCL. Plus d'informations sur ces postes sur le site www.crcl.fr

- **1 postdoc position** is available in G.Ichim's lab : click here (June 2017)

Ils arrivent…

… ils partent

Arrivées

L'équipe de M. Le Romancer a le plaisir d'accueillir **Thuy Ha Pham**, étudiante vietnamienne qui effectue son stage dans le laboratoire sur l'étude des relations fonctionnelles entre IGF-1 et ERα dans le cancer du sein. Thuy Ha Pham est inscrite en Master 1 Biomédecine à l'*university of science and technology of Hanoi (Vietnam).*

David Fahed a intégré l'équipe de C.Dumontet en tant que doctorant.

Eyal Podolsky, étudiant de l'Université d'Ottawa, intègre l'équipe JJ.Diaz dans le cadre du Programme SIRI.

L'équipe de M.GABUT a le plaisir d'accueillir **Sébastien Durand.** Après une thèse à l'IGMM de Montpellier et deux postdoctorats, respectivement à UCSD (San Diego) et à l'ENS de Lyon, Sébastien a réussi les concours Inserm pour développer un projet de recherche focalisé sur le concept émergent du rôle des ribosomes spécialisés dans le contrôle des cellules souches embryonnaires et cancéreuses au sein de l'équipe.

Adrien Bertrand, étudiant M1 du Master Cancerologie, a rejoint l'équipe de L. Bartholin pour réaliser son stage de découverte de la recherche en Cancérologie.

Mirjam Zeisel, CR1 Inserm rejoint l'équipe de M.Levrero suite à une mobilité depuis l'Institut de Recherche sur les Maladies Virales et Hépatiques de Stasbourg.

Adrien Perotto, adjoint technique UCBL a rejoint les laveries (Cheney A et C.Albert Thomas) au mois d'avril 2017.

Céline Messa, gestionnaire Inserm, a rejoint la cellule de gestion, au Cheney D – 2ème étage, début mai.

Départs

Samuele Gherardi, post-doctorant, a quitté le CRCL après 2 années passées dans l'équipe de M. Le Romancer.

Après 5 années passées en tant que stagiaire M2 et doctorant, **Romain Teinturier** (éq. Le Romancer) quitte le CRCL pour la Suède.

A l'issue de 6 années au CRCL, **Adrien Nouradège** (éq. Rimokh/Gillet) va réaliser un post-doctorat au Sunnybrook Research Institute à Toronto (Canada).

Fin Juin **Sun Yixuan**, étudiante de la Faculté Médecine de l'Université Jiaotong de Shanghai quitte l'équipe de M.Gabut après avoir réalisé son M2 Cancérologie.

Nous leur souhaitons une bonne continuation !

Directeur de la publication : Alain Puisieux
Rédaction : Pierre Chaumont / Blandine Bruneel