La Newsletter du CRCL n°27

Mars – juin 2019

EDITO

Loin d'un simple exercice d'écriture de 2,500 caractères (espaces compris !), la rédaction de cet éditorial constitue une profonde émotion. Parce qu'elle me replonge, comme souvent ces dernières semaines, dans la magnifique aventure qui a conduit à la création et au développement du CRCL. En réalité, l'éditorial pourrait se résumer en 4 mots : *Merci et Bonne route* !

Merci à toutes et à tous pour cette aventure collective. Merci, infiniment, pour votre confiance. Merci pour votre investissement. Merci pour tous ces moments partagés. Merci, surtout, pour tout ce que nous avons construit ensemble, et qui a conduit à la reconnaissance nationale et internationale de notre Centre. Et Bonne route ! Je ne doute pas que vous saurez franchir avec talent les épreuves HCERSiennes à venir. Bien au-delà, je suis certain que le CRCL possède tous les atouts nécessaires pour devenir une référence incontournable dans le domaine de la recherche intégrée en cancérologie, cultivant les liens entre le laboratoire et la clinique et développant une recherche fondamentale d'excellence au service des patients. Peu de Centres à travers le monde présentent l'organisation et les personnes nécessaires à la mise en œuvre de ce continuum vertueux. Le CRCL est l'un d'eux. Son aventure n'en est donc qu'à ses débuts. Je suis certain qu'au cours de ces prochaines années Patrick tiendra la barre du navire avec dextérité… et avec probablement plus de fantaisie que je n'ai su le faire… Je vous souhaite, à toutes et à tous, de connaître à l'envie les moments d'excitation et de bonheur que la Recherche peut apporter, et de cultiver sans fin « l'esprit CRCL ».

Merci et Bonne route !

Alain

Départ d'Alain Puisieux

Page 2

Publications scientifiques CRCL

Page 3-8

Save the date : 2nd Symposium IRCI

Page 9

Equipements : nouveau micro-injecteur de cellules adhérentes

Page 11

Nouvelle organisation pour les livraisons

Page 12

Départ d'Alain Puisieux

L'atmosphère était empreinte d'une forte émotion le 27 juin dernier, au moment de célébrer le départ d'Alain Puisieux, après presque 3 décennies passées sur notre site de recherche, dont 8 en tant que Directeur du CRCL. Une assemblée nombreuse avait souhaité partager cet événement important, avant qu'Alain ne prenne officiellement ses nouvelles fonctions à l'Institut Curie le 1er septembre 2019. Retour en images sur cette soirée.

PUBLICATIONS CRCL

Interconnection between Metabolism and Cell Cycle in Cancer

Philippe Icard, Ludovic Fournel, ZheruiWu, Marco Alifano, Hubert Lincet
Trends Biochem Sci. 2019 Jun;44(6):490-501. doi: 10.1016/j.tibs.2018.12.007. Epub 2019 Jan 14.

Cell cycle progression and division is regulated by checkpoint controls and sequential activation of cyclin-dependent kinases (CDKs). Understanding of how these events occur in synchrony with metabolic changes could have important therapeutic implications. For biosynthesis, cancer cells enhance glucose and glutamine consumption. Inactivation of pyruvate kinase M2 (PKM2) promotes transcription in G1 phase. Glutamine metabolism supports DNA replication in S phase and lipid synthesis in G2 phase. A boost in glycolysis and oxidative metabolism can temporarily furnish more ATP when necessary (G1/S transition, segregation of chromosomes). Recent studies have shown that a few metabolic enzymes [PKM2, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase (PFKFB3), GAPDH] also periodically translocate to the nucleus and oversee cell cycle regulators or oncogene expression (c-Myc). Targeting these metabolic enzymes could increase the response to CDK inhibitors (CKIs).

Lien PubMed:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30655165/

LKB1 specifies neural crest cell fates through pyruvate-alanine cycling

A G. Radu, S Torch, F Fauvelle, K Pernet-Gallay, A Lucas, R Blervaque, V Delmas, U Schlattner, L Lafanechère, P Hainaut, N Tricaud, V Pingault, N Bondurand, N Bardeesy, L Larue, C Thibert and M Billaud
Science Advances 17 Jul 2019: Vol. 5, no. 7, DOI: 10.1126/sciadv.aau5106

Metabolic processes underlying the development of the neural crest, an embryonic population of multipotent migratory cells, are poorly understood. Here, we report that conditional ablation of the *Lkb1* tumor suppressor kinase in mouse neural crest stem cells led to intestinal pseudo-obstruction and hind limb paralysis. This phenotype originated from a postnatal degeneration of the enteric nervous ganglia and from a defective differentiation of Schwann cells. Metabolomic profiling revealed that pyruvate-alanine conversion is enhanced in the absence of *Lkb1*. Mechanistically, inhibition of alanine transaminases restored glial differentiation in an mTOR-dependent manner, while increased alanine level directly inhibited the glial commitment of neural crest cells. Treatment with the metabolic modulator AICAR suppressed mTOR signaling and prevented Schwann cell and enteric defects of *Lkb1* mutant mice. These data uncover a link between pyruvate-alanine cycling and the specification of glial cell fate with potential implications in the understanding of the molecular pathogenesis of neural crest diseases.

Monodisperse polysarcosine-based highly-loaded antibody-drug conjugates

Viricel W, Fournet G, Beaumel S, Perrial E, Papot S, Dumontet C, Joseph B.

Chem Sci. 2019 Mar 6;10(14):4048-4053.

Antibody-drug conjugates (ADCs) convey highly potent anticancer drugs to antigen-expressing tumor cells, thereby sparing healthy tissues throughout the body. Pharmacokinetics and tolerability of ADCs are predominantly influenced by the drug-antibody ratio (DAR) of the conjugates, which is to-date limited to a value of 3-4 drugs per antibody in ADCs under clinical investigations. Here, we report the synthesis of monodisperse (*i.e.* discrete) polysarcosine compounds and their use as a hydrophobicity masking entity for the construction of highly-loaded homogeneous β-glucuronidase-responsive antibody-drug conjugates (ADCs). The highly hydrophilic drug-linker platform described herein improves drug-loading, physicochemical properties, pharmacokinetics and *in vivo* antitumor efficacy of the resulting conjugates.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31015945

Publications

Oestrogen Non-Genomic Signalling is Activated in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer

Poulard C, Jacquemetton J, Trédan O, Cohen PA, Vendrell J, Ghayad SE, Treilleux I, Marangoni E, Le Romancer M.

International Journal of Molecular Sciences

Int J Mol Sci. 2019 Jun 5;20(11).

Endocrine therapies targeting oestrogen signalling have significantly improved breast cancer management. However, their efficacy is limited by intrinsic and acquired resistance to treatment, which remains a major challenge for oestrogen receptor α (ERα)-positive tumours. Though many studies using in vitro models of endocrine resistance have identified putative actors of resistance, no consensus has been reached. We demonstrated previously that oestrogen non-genomic signalling, characterized by the formation of the ERα/Src/PI3K complex, is activated in aggressive breast cancers (BC). We wondered herein whether the activation of this pathway is also involved in resistance to endocrine therapies. We studied the interactions between ERα and Src or PI3K by proximity ligation assay (PLA) in in-vitro and in-vivo endocrine therapy-resistant breast cancer models. We reveal an increase in ERα/Src and ERα/PI3K interactions in patient-derived xenografts (PDXs) with acquired resistance to tamoxifen, as well as in tamoxifen-resistant MCF-7 cells compared to parental counterparts. Moreover, no interactions were observed in breast cancer cells resistant to other endocrine therapies. Finally, the use of a peptide inhibiting the ERα-Src interaction partially restored tamoxifen sensitivity in resistant cells, suggesting that such components could constitute promising targets to circumvent resistance to tamoxifen in BC

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oestrogen+Non-Genomic+Signalling+is+Activated+in+Tamoxifen-Resistant+Breast+Cancer

Lead optimization and biological evaluation of fragment-based cN-II inhibitors

Guillon R, Rahimova R, Preeti, Egron D, Rouanet S, Dumontet C, Aghajari N, Jordheim LP, Chaloin L, Peyrottes S.

Eur J Med Chem. 2019. Apr 15;168:28-44.

The development of cytosolic 5'-nucleotidase II (cN-II) inhibitors is essential to validate cN-II as a potential target for the reversion of resistance to cytotoxic nucleoside analogues. We previously reported a fragment-based approach combined with molecular modelling, herein, the selected hit-fragments were used again in another computational approach based on the Ilib-diverse (a software enabling to build virtual molecule libraries through fragment based de novo design) program to generate a focused library of potential inhibitors. A molecular scaffold related to a previously identified compound was selected and led to a novel series of compounds. Ten out of nineteen derivatives showed 50-75% inhibition on the purified recombinant protein at 200 µM and among them three derivatives (12, 13 and 18) exhibited K_i in the sub-millimolar range (0.84, 2.4 and 0.58 mM, respectively). Despite their only modest potency, the cN-II inhibitors showed synergistic effects when used in combination with cytotoxic purine nucleoside analogues on cancer cells. Therefore, these derivatives represent a family of non-nucleos(t)idic cN-II inhibitors with potential usefulness to overcome cancer drug resistance especially in hematological malignancies in which cN-II activity has been described as an important parameter.

Publications

Keratinocyte-mediated activation of the cytokine TGF-β maintains skin recirculating memory CD8⁺ T cells

Hirai T, Zenke Y, Yang Y, Bartholin L, Beura LK, Masopust D, Kaplan DH.

Immunity (2019), May 21 ; 50(5) : 1249-1261.

Regulated activation of the cytokine TGF-β by integrins $\alpha_v\beta_6$ and $\alpha_v\beta_8$ expressed on keratinocytes is required for residence of epidermal-resident memory T cells, but whether skin-derived signals also affect recirculating memory cells in the skin remains unclear. Here, we show that after resolution of skin vaccinia virus (VV) infection, antigen-specific circulating memory $CD8^+$ T cells migrated into skin. In mice lacking $\alpha_v\beta_6$ and $\alpha_v\beta_8$ integrins ($Itgb6^{-/-}Itgb8^{fl/fl}$-K14-cre), the absence of epidermal-activated TGF-β resulted in a gradual loss of E- or P-selectin-binding central and peripheral memory populations, which were rescued when skin entry was inhibited. Skin recirculating memory cells were required for optimal host defense against skin VV infection. These data demonstrate that skin migration can persist after resolution of local skin infection and that the cytokine environment within this nonlymphoid tissue shapes the differentiation state and persistence of the central and peripheral memory-T-cell pool.

Lien PubMed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30952606

A GERCOR-AERIO national survey of oncology residents in France: Current setting and expectations regarding post-internship and research

Hilmi M, Rousseau B, Cohen R, Vienot A, Vernerey D, Bartholin L, Blanc-Durand F, Louvet C, Turpin A, Neuzillet C.

Bull Cancer (2019), May; 106(5): 407-420.

The demographics of oncology residents has changed since 2010 with the increase in the size of promotions. The evolution of the residents' aspirations towards research and their future exercise in parallel with these demographic changes has not been assessed. A questionnaire was developed by a working group from GERCOR (cooperative group in oncology), involving clinicians, researchers, GERCOR members, and residents. It consisted of 62 questions divided into 7 sections: demographics, medical thesis, post-residency, mobility, publication activity, basic research, and clinical/translational research. The national survey was published online by the Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie (AERIO). In total, 143 residents participated, of which 116 (81.1%) completed the questionnaire entirely. The population was representative of the current demographics, with a majority of women (65.0%), a median age of 28 years, and 39.7% of residents from Paris region. The unsupervised analysis revealed four profiles of residents, including one group strongly committed to research (16.8%), one group with moderate involvement (41.3%) and one group that did not seem interested in research (14.7%). Uncertainty about future position and lack of time and interaction with researchers appeared to be the main barriers to involvement of residents in research. This national survey provided useful information about the residents' perspective to academic research. It may serve as a basis for proposing measures adapted to their expectations.

Publications

Alteration of splicing factors' expression during liver disease progression: impact on hepatocellular carcinoma outcome

Wang H, Lekbaby B, Fares N, Augustin J, Attout T, Schnuriger A, Cassard AM, Panasyuk G, Perlemuter G, Bieche I, Vacher S, Selves J, Péron JM, Bancel B, Merle P, Kremsdorf D, Hall J, Chemin I, Soussan P.
Hepatol Int. 2019 May 28. doi: 10.1007/s12072-019-09950-7.

PURPOSE:
Trans-acting splicing factors (SF) shape the eukaryotic transcriptome by regulating alternative splicing (AS). This process is recurrently modulated in liver cancer suggesting its direct contribution to the course of liver disease. The aim of our study was to investigate the relationship between the regulation of SFs expression and liver damage.
METHODS:
The expression profile of 10 liver-specific SF and the AS events of 7 genes associated with liver disorders was assessed by western-blotting in 6 murine models representing different stages of liver damage, from inflammation to hepatocellular carcinoma (HCC). Relevant SFs (PSF, SRSF3, and SRSF6) and target genes (INSR, SRSF3, and SLK) modulated in mice were investigated in a cohort of 179 HCC patients.
RESULTS:
Each murine model of liver disease was characterized by a unique SF expression profile. Changes in the SF profile did not affect AS events of the selected genes despite the presence of corresponding splicing sites. In human HCC expression of SFs, including the tumor-suppressor SRSF3, and AS regulation of genes studied were frequently upregulated in tumor versus non-tumor tissues. Risk of tumor recurrence positively correlated with AS isoform of the INSR gene. In contrast, increased levels of SFs expression correlated with an extended overall survival of patients.
CONCLUSIONS:
Dysregulation of SF expression is an early event occurring during liver injury and not just at the stage of HCC. Besides impacting on AS regulation, overexpression of SF may contribute to preserving hepatocyte homeostasis during liver pathogenesis.

LienPubMed:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alteration%20of%20splicing%20factors%27%20expression%20during%20liver%20disease%20progression%3A%20impact%20on%20hepatocellular%20carcinoma%20outcome

---

Prevention of liver fibrosis and liver cancer linked to hepatitis B virus in Africa: the Prolifica study

Cohen D, Shimakawa Y, Ndow G, Sow A, Tamba S, Njie R, Lo G, Ghosh S, Toure-Kane C, Ka M, Mboup S, Okeke E, Toure S, Diop M, D'Alessandro U, Taylor-Robinson S, Mendy M, Zoulim F, Thursz MR, Lemoine M, Chemin I.
Med Sci (Paris). 2019 May;35(5):431-439. doi: 10.1051/medsci/2019076.

Despite the existence of an effective vaccine, HBV infects 257 million people worldwide and is the cause of the majority of HCC. With an annual mortality rate of 887 000 patients in 2015, this cancer is the second deadliest. Low-income countries such as ones in sub-Saharan Africa are the most at risk due to the limited access to healthcare. To overcome this and born from an international research collaboration within an EU project, the Prolifica study aimed at evaluating a screen-and-treat program to prevent HBV complications, and more particularly HCC. Based on communities, facilities and hospitals HBsAg+ detection, the study lasted from 2011 to 2016. From the "cost effectiveness" feasibility of such a program to the development of simple scores for antiviral treatment, Prolifica uncovered data of crucial importance in a region with low HBV infection awareness, transmissions modes and prevention means which could have impacts on public health policies.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31115326

Publications

Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an alternative to HBV DNA to assess treatment eligibility in Africa.

Shimakawa Y, Ndow G, Njie R, Njai HF, Takahashi K, Akbar SMF, Cohen D, Nayagam S, Jeng A, Ceesay A, Sanneh B, Baldeh I, Imaizumi M, Moriyama K, Aoyagi K, D'Alessandro U, Mishiro S, Chemin I, Mendy M, Thursz MR, Lemoine M.
Clin Infect Dis. 2019 May 17. pii: ciz412. doi: 10.1093/cid/ciz412.

BACKGROUND:
To eliminate hepatitis B virus (HBV) infection, it is essential to scale up testing and treatment. However, conventional tools to assess treatment eligibility, particularly nucleic acid testing (NAT) to quantify HBV DNA, are hardly available and affordable in resource-limited countries. We therefore assessed the performance of novel immunoassay, hepatitis B core-related antigen (HBcrAg), as an inexpensive (US$ <10-15/assay) alternative to NAT to diagnose clinically important HBV DNA thresholds (≥2,000; ≥20,000; and ≥200,000 IU/ml), and select patients for antiviral therapy in Africa.
METHODS:
Using well-characterized cohort of treatment-naïve patients with chronic HBV infection in The Gambia, we evaluated the accuracy of serum HBcrAg to diagnose HBV DNA levels, and to indicate treatment eligibility determined by the American Association for the Study of Liver Diseases, based on the reference tests (HBV DNA, HBV e antigen (HBeAg), alanine transaminase (ALT), liver histopathology and/or FibroScan).
RESULTS:
A total of 284 treatment-naïve patients were included in the analysis. The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC), sensitivity and specificity of serum HBcrAg were: 0.88 (95% CI: 0.82-0.93), 83.3% and 83.9% to diagnose HBV DNA ≥2,000 IU/ml; and 0.94 (0.88-0.99), 91.4% and 93.2% for ≥200,000 IU/ml. A simplified treatment algorithm using HBcrAg without HBV DNA showed high AUROC (0.91 (95% CI: 0.88-0.95)) with a sensitivity of 96.6% and specificity of 85.8%.
CONCLUSIONS:
HBcrAg might be an accurate alternative to HBV DNA quantification as a simple and inexpensive tool to identify HBV-infected patients in need of antiviral therapy in low- and middle-income countries.

LienPubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hepatitis+B+core-related+antigen+(HBcrAg)%3A+an+alternative+to+HBV+DNA+to+assess+treatment+eligibility+in+Africa.

Toll-like receptor 9 polymorphisms and Hepatitis B virus clearance in Moroccan chronic carriers.

Chihab H, Zaidane I, Elhabazi A, Jadid FZ, El Fihri R, Elmessaoudi-Idrissi M, Chair M, Badre W, Tahiri M, Pineau P, Chemin I, Ezzikouri S, Benjelloun S.
Gene. 2019 Mar 1;687:212-218. doi: 10.1016/j.gene.2018.11.041.

OBJECTIVES:
Toll-like receptor 9 (TLR9) plays a crucial role in the innate immune response against viral infections. The failure of this system may result, in an attenuated immune response against HBV. Recent research has focused on the possibility of targeting the defects in TLR9 pathway as a novel approach for anti-HBV treatment. Our study aimed to assess the impact of both TLR9 rs5743836 and rs187084 polymorphisms on spontaneous HBV clearance in Moroccan chronic HBV carriers.
METHODS:
In this study, 239 individuals chronically infected with HBV (CHB) and 133 subjects who spontaneously resolved the infection (SRB) were genotyped using a Taqman allelic discrimination assay.
RESULTS/CONCLUSION:
Remarkably, we observed a dosage effect of both SNPs on viral loads; with a significant increase of circulating HBV DNA within AA, AG to GG rs5743836 genotypes, whereas the inverse phenomenon was noticed within rs187084 genotypes. There were no consistent association between TLR9 polymorphisms and spontaneous clearance of HBV, however, a significant association was observed between rs187084 AA genotype and HBV progression to advanced liver disease. Further studies on larger populations might be necessary to understand the modulating effect of TLR9 polymorphisms on HBV loads that remain a viral factor of paramount importance to predict HCC development.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toll-like+receptor+9+polymorphisms+and+Hepatitis+B+virus+clearance+in+Moroccan+chronic+carriers.

Publications

Cancer-associated fibroblasts produce Netrin-1 to control cancer cell plasticity.

Sung PJ, Rama N, Imbach J, Fiore S, Ducarouge B, Neves D, Chen HW, Bernard D, Yang PC, Bernet A, Depil S, Mehlen P.
Cancer Res. 2019 May 14. pii: canres.2952.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2952.
[Epub ahead of print] PMID: 31088838

Netrin-1 is upregulated in a large fraction of human neoplasms. In multiple animal models, interference with netrin-1 is associated with inhibition of tumor growth and metastasis. Although netrin-1 upregulation was initially described in cancer cells, we report here that in the human colorectal cancer database, the expression of netrin-1 and its receptor UNC5B correlates with a cancer-associated fibroblasts (CAF) signature. Both colon and lung CAF secreted netrin-1 when co-cultured with respective cancer cells, and netrin-1 upregulation in CAF was associated with increased cancer cell stemness. Pharmacologic inhibition of netrin-1 with a netrin-1 monoclonal antibody (Net1-mAb) abrogated the CAF-mediated increase of cancer stemness both in co-culture experiments and in mice. Netrin-1 mAb inhibited intercellular signaling between CAF and cancer cells by modulating CAF-mediated expression of cytokines such as interleukin-6 (IL6). Together these data demonstrate that netrin-1 is upregulated not only in cancer cells but also in cancer-associated stromal cells. In addition to its direct activity on cancer cells, inhibition of netrin-1 may reduce pro-neoplastic CAF-cancer cell crosstalk, thus inhibiting cancer plasticity.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31088838

Downregulation of the histone methyltransferase SETD2 promotes imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells

Sheng Y, Ji Z, Zhao H, Wang J, Cheng C, Xu W, Wang X, He Y, Liu K, Li L, Voeltzel T, Maguer-Satta V, Gao WQ, Zhu HH.
Cell Prolif. 2019 May 3:e12611. doi: 10.1111/cpr.12611. [Epub ahead of print]
PMID: 31054182

OBJECTIVES:
Epigenetic modifiers were important players in the development of haematological malignancies and sensitivity to therapy. Mutations of SET domain-containing 2 (SETD2), a methyltransferase that catalyses the trimethylation of histone 3 on lysine 36 (H3K36me3), were found in various myeloid malignancies. However, the detailed mechanisms through which SETD2 confers chronic myeloid leukaemia progression and resistance to therapy targeting on BCR-ABL remain unclear.
MATERIALS AND METHODS:
The level of SETD2 in imatinib-sensitive and imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) cells was examined by immunoblotting and quantitative real-time PCR. We analysed CD34+ CD38- leukaemic stem cells by flow cytometry and colony formation assays upon SETD2 knockdown or overexpression. The impact of SETD2 expression alterations or small-molecule inhibitor JIB-04 targeting H3K36me3 loss on imatinib sensitivity was assessed by IC50, cell apoptosis and proliferation assays. Finally, RNA sequencing and ChIP-quantitative PCR were performed to verify putative downstream targets.
RESULTS:
SETD2 was found to act as a tumour suppressor in CML. The novel oncogenic targets MYCN and ERG were shown to be the direct downstream targets of SETD2, where their overexpression induced by SETD2 knockdown caused imatinib insensitivity and leukaemic stem cell enrichment in CML cell lines. Treatment with JIB-04, an inhibitor that restores H3K36me3 levels through blockade of its demethylation, successfully improved the cell imatinib sensitivity and enhanced the chemotherapeutic effect.
CONCLUSIONS:
Our study not only emphasizes the regulatory mechanism of SETD2 in CML, but also provides promising therapeutic strategies for overcoming the imatinib resistance in patients with CML.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054182/

EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ORGANISES PAR DES MEMBRES DU CRCL

Save the date : 2nd Symposium on Immune Response in Cancer and Infection, 8-10 juin 2020

La seconde édition du Symposium IRCI, co-organisé par le CRCL et le CIRI (Centre International de Recherche en Infectiologie) se déroulera du 8 au 10 juin 2020 à l'espace Charles Mérieux de l'ENS Lyon.

Cet événement a pour vocation de rassembler la communauté de recherche intéressée par l'immunologie des cancer et/ou des maladies infectieuses. Le programme scientifique est désormais disponible sur le site internet dédié à l'événement http://irci2020.insight-outside.fr/. Les keynote lectures seront notamment données par Harald Zur Hausen, Prix Nobel de Médecine 2008 et Ruslan Medzhitov. Les inscriptions seront ouvertes au mois de septembre.

2nd InnaSCo Symposium

Fort du succès du premier symposium InnaSCo, et suite à des demandes d'ouverture des inscriptions à d'autres équipes et instituts français, le 2ème symposium InnaSCo (annoncé au niveau national et international) s'est tenu en mai dernier au centre de conférences Charles Mérieux, ENS, Lyon France. L'évènement, soutenu par des financeurs publics et privés, a réuni 142 personnes, dont des chercheurs français et européens, augmentant ainsi la visibilité de la communauté InnaSCo.

La conférence inaugurale a été donnée par **Nicolas Manel** de l'Institut Curie (Paris, France), qui a fait une présentation passionnante de ses travaux et a partagé des données non publiées générées dans son laboratoire. Nous avons également eu la chance d'accueillir des scientifiques experts du domaine des récepteurs de l'immunité innée tels que **Fabio Martinon** (Suisse), **François Ghiringhelli** (Dijon, France), **Laurent Boyer** (Nice, France) et **Etienne Meunier** (Toulouse, France). Les cinq sessions scientifiques du symposium, présidées principalement par des membres d'InnaSCo, ont couvert un large éventail de thématiques et de pathologies (infections, cancers, maladies auto-inflammatoires) toutes centrées sur les récepteurs innés. La première journée s'est terminée par de courtes présentations orales des posters (« poster teasers »), session ludique et orchestrée d'une main de maître par **Thomas Henry** (CIRI, Lyon). Le symposium s'est terminé par une cérémonie de remise de prix, grâce à la générosité du Cancéropole CLARA, de la Fondation ARC et d'InnaSCo. **Clara Taffoni** (Institut de Génétique Humaine, Montpellier) a reçu le prix de la meilleure présentation poster, tandis qu'**Elif Eren** (Institut de pharmacologie et biologie structurale, Toulouse) et **Baptiste Guey** (EPFL, Lausanne) ont tous deux reçu un prix pour la meilleure présentation orale (*ex æquo*). En conclusion, le bilan du 2ème symposium InnaSCo a été extrêmement positif, et les participants se réjouissent de se retrouver en 2020 dans le cadre du congrès IRCI2 (session InnaSCo - @InnaSCo1) et en 2021 pour la 3ème édition du symposium InnaSCo.

Evénements scientifiques

18ème Symposium sur le métabolisme des Purines et Pyrimidines chez l'Homme »

« The Purine and Pyrimidine Society » organise tous les deux ans un congrès sur le métabolisme nucléotidique et les pathologies associées. L'édition 2019 a notamment été organisée par Lars P Jordheim et Charles Dumontet et s'est tenue du 12 au 14 juin au CIRC à Lyon. Un total de 110 participants de 17 pays a participé à cet événement. Le programme scientifique a inclus 55 présentations orales et 36 posters, en plus de la conférence principale en mémoire d'Anne Simmonds donnée par Monika Löffler de Marburg sur la dihydroorotate déshydrogénase. Thuc M. Le (University of California), Mélanie Donnette (CRCM) et Pierre-Olivier Vidalain (Université Paris Descartes) ont été lauréats des prix posters, et Olga Souckova (Charles University, Prague) de la meilleure présentation orale, sur le métabolisme de novo des purines. Le programme incluait également un diner sur bateau et une visite guidée du Vieux-Lyon.

4ème Conférence international « Stem Cells, Development and Cancer »

L'association AURASTEM qui a vocation à accroitre les interactions entre chercheurs impliqués dans la recherche sur les cellules souches de la région Rhône-Alpes Auvergne, officiellement crée le 18 novembre 2018 a tenu sa première assemblée générale à l'occasion de sa journée scientifique du 8 juillet 2019. Parmi les membres fondateurs figurent Véronique Maguer-Satta (secrétaire) et Michela Plateroti toutes deux membres du bureau qui est présidé par Guy Mouchiroud (INMG). Les adhésions à l'association sont ouvertes. AURASTEM participera à l'organisation de la 4ème conférence internationale « Stem Cells, Development and Cancer » du 13 et 14 Octobre 2020 (Amphi Merieux, Lyon) et co-organisée avec des chercheurs du McGill Cancer Center (Montréal) et des Chercheurs du CRCL et de l'Institut NeuroMyoGène (INMG).

Retraite du département Cancer cell plasticity (Ardèche 13-14 juin)

Le département **Cancer Cell Plasticity** a réalisé sa retraite les 13 et 14 juin à Saint Privat. La retraite a commencé par un après-midi d'activités de cohésion. Canoé sur l'Ardèche, visite de la grotte Chauvet et tournoi de pétanque étaient au programme. Les participants étaient toujours en grande forme pour la partie scientifique, qui était constituée de présentations de chaque équipe ainsi qu'une présentation de la plateforme de bioinformatique Gilles Thomas. Cette retraite était particulièrement émouvante puisque c'était la dernière retraite du département Cancer Cell Plasticity. Nous voudrions profiter de ce moment pour dire encore un grand merci à notre Directeur et à tous les membres du département !

EQUIPEMENTS

Installation d'un micro-injecteur de cellules adhérentes

Un micro-injecteur de cellules adhérentes est arrivé au CRCL ! Ce système de marque Eppendorf (manipulateur InjectMan et injecteur FemtoJet) nous a été confié par le CIQLE. Il permet d'injecter tout type de composés dans des cellules en culture, tels que des peptides, protéines purifiées, anticorps inhibiteurs, composés chimiques, plasmides, fragments d'ADN ou ARNm. Les applications comprennent le suivi de localisation, transport intracellulaire, compétitions, et permet de faire rentrer de manière contrôlée des molécules qui ne peuvent être transfectées. Cette approche permet également de suivre le comportement d'un groupe de cellules injectées, au sein d'une population de cellules non-injectées. La microinjection est généralement associée à de l'imagerie après fixation (IF, FISH…) ou en cellule vivante (time-lapse, FRAP, FRET…), mais il est possible d'y associer d'autres techniques telles que la micro-dissection laser, voire le single cell.

Le système est temporairement installé au Cheney D 1er et trouvera sa place définitive au Cheney A 4ème dans le courant de l'été. Contact : Frédéric Catez (frederic.catez@lyon.unicancer.fr)

DIVERS

Communication interne : déploiement d'un nouvel extranet CRCL et d'un outil d'aide aux procédures administratives

Deux nouveaux outils sont en cours de déploiement auprès des équipes du CRCL. Le premier est une nouvelle plateforme extranet (accessible via identifiant/mot de passe à l'adresse extranet.crcl.fr) qui vient remplacer l'ancienne devenue obsolète. Cette nouvelle plateforme contient diverses nouveautés telles qu'un calendrier des événements internes (séminaires, soutenances de thèses, etc.) ainsi qu'un annuaire des personnels CRCL.

Le second outil baptisé Pass'CRCL a vocation à faciliter l'accès des personnels aux informations et documents administratifs.

Ces deux outils sont en cours de déploiement auprès des équipes et vous seront présentés à l'occasion d'une prochaine réunion d'équipe. Tous les personnels CRCL y auront accès d'ici la fin du mois de septembre.

Pour toute question sur ces outils, vous pouvez vous adresser à pierre.chaumont@lyon.unicancer.fr

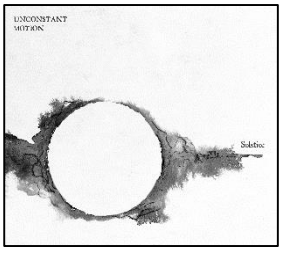
Le Professeur Axel Kahn élu Président de La Ligue contre le cancer

Le Professeur Axel Kahn a été élu Président du Conseil d'administration de la Ligue nationale contre le cancer le 28 juin. Il succède au Professeur Jacqueline Godet, qui occupait la fonction depuis 2012 et ne souhaitait pas poursuivre son mandat. Le Professeur Axel Kahn a déjà occupé des fonctions importantes au sein de La Ligue contre le cancer puisqu'il a été Vice-Président du Conseil Scientifique et Président du groupe de réflexion éthique puis du comité éthique et cancer.

Une nouvelle organisation pour les livraisons

Une nouvelle organisation pour les livraisons au CRCL a récemment été mise en place. En effet, l'occupation par le CRCL des bâtiments CHENEY A, B et D a multiplié les points de réception avec un personnel réduit actuellement.
Il a donc été décidé de centraliser toutes les livraisons au CHENEY D-RDC, le local d'accueil a ainsi été réaménagé avec des emplacements dédiés par équipe. De plus, un combiné +4°/-20° sera prochainement installé.
Les livraisons des commandes plastique « étage », du papier A4 ainsi que les livraisons ANICAN continueront à être livrées directement dans les étages. Dans la mesure du possible, les livreurs avec de grosses livraisons seront orientés vers leur destination. Par ailleurs, le courrier du CHENEY D est désormais placé sur les étagères de l'accueil et trié par équipe.
L'objectif de ce remaniement est de permettre une meilleure réception et traçabilité des colis, et d'éviter la circulation de personnes extérieures dans les bâtiments.

En souvenir de Ludovic Moro-Sibilot



Il y a bientôt 2 ans de cela, une collecte avait été mise en place suite au décès de Ludovic Moro-Sibilot (post-doctorant dans l'équipe Salles/Genestier) afin de soutenir une action autour de la musique qui lui tenait tant à cœur. Cet argent a notamment servi à financer l'album du groupe musique Unconstant Motion dont Ludovic faisait partie. Vous trouverez un certain nombre d'informations et de nouvelles concernant cet l'album sur notre la page Facebook du groupe (https://www.facebook.com/unconstantmotion/).
L'album sera disponible en écoute gratuite sur Youtube et Bandcamp après sa sortie, et disponible à l'achat sur le site de Quadrifonic (http://www.quadrifonic.com/fr/) et sur notre le Bandcamp du groupe en numérique (https://unconstantmotion.bandcamp.com/releases).

PARTICIPATION AUX ACTIONS CARITATIVES / GRAND PUBLIC

Visite du Comité de l'Ain de La Ligue contre le cancer

Une trentaine de bénévoles du Comité de l'Ain de La Ligue contre le cancer ont été accueillis le 13 juin dernier.
Ils ont pu assister aux conférences « Vieillissement et cancer » et « Inflammation et cancer » respectivement présentées par David Bernard et Virginie Petrilli. Ils ont ensuite pu visiter les plateformes d'anatomopathologie recherche, avec Nicolas Gadot et de génomique, avec Valéry Attignon et Sandrine Boyault.

Reportage TV

Hichem Mertani (éq. Diaz) a participé à un reportage réalisé par France 3 Auvergne Rhône-Alpes, sur ses travaux sur la caractérisation des propriétés biomécaniques des tumeurs, réalisés en collaboration avec des physiciens de l'Institut Lumière Matière (CNRS – UCBL) et dont les résultats ont été publiés dans *Physical Review Letters* le 8 janvier 2019. Le reportage a été diffusé à l'occasion du JT 19/20 du 6 avril.
https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/emissions/jt-1213-rhone-alpes

FELICITATIONS !

Promotions, prix et autres distinctions

Coralie POULARD, (éq. Le Romancer) est lauréate du concours chercheur Inserm 2019.

Céline MESSA (cellule de gestion) a été promue au grade de Technicien de classe supérieure (concours Inserm)

Cédric DURET (éq. Renno) a été promu ingénieur de recherche (concours Inserm)

Yenkel GRINBERG-BLEYER est lauréat du programme ATIP-Avenir 2019.

Nicolas AZNAR (éq. Renno) est lauréat d'une bourse "H2020 Marie Sklodowska-Curie Actions Individual Fellowship" pour le projet FUNTRICAN : Functional Analysis of Thyroid Hormone Nuclear Receptors TRs in Human Intestinal Cancer Stem Cells.

Yenkel GRINBERG-BLEYER est lauréat du prix Institut Necker – Fondation TOURRE 2018. Ce prix est remis à un chercheur de moins de 40 ans.

Soutenances de thèses

Coline COUILLAULT (éq. Caux) a soutenu sa thèse intitulée « Rôle des lymphocytes B et de l'immunité humorale dans les cancers du sein. La réponse Iga comme nouveau mécanisme d'évasion immunitaire » le 4 avril

Jonathan VIAL (éq. Castets/Blay) a soutenu sa thèse intitulée « Dérégulations de la mort cellulaire dans les rhabdomyosarcomes : étude du rôle du transporteur mitochondrial ANT1 » le 17 avril.

Nadim FARES (éq. Merle/Chemin) a soutenu sa thèse intitulée « La sous-expression de TLR3, un mécanisme d'échappement à la mort durant la carcinogenèse hépatique », le 20 juin.

Flora NGUYEN VAN LONG (éq. Diaz) a soutenu sa thèse intitulée « Altérations de composition des ribosomes dans les cancers du sein : analyses de cohortes humaines et modèles cellulaires » le 26 juin.

Appels à projets

L'équipe dirigée par **Charles DUMONTET** est lauréate de deux projets *Preuve de Concept CLARA:*

- Le Projet Staminnate, sur le développement d'un immunostimulant ciblant l'immunité innée, avec la société Hephaistos Pharma.
- Le Projet ADC2, sur le développement de nouveaux linkers pour des immunoconjugués, avec la société Mablinks

Martine CORDIER-BUSSAT et **Marc BILLAUD** (éq. Salles/Genestier) sont lauréats du programme pré-maturation du CNRS (2ème vague 2019) pour leur projet « approche thérapeutique innovante ciblant le métabolisme tumoral avec une nouvelle famille d'inhibiteurs de l'activité mitochondriale ».

Le projet d'essai clinique DEPGYN porté par le CLB a été retenu dans le cadre de du 4e appel à projets « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé » (RHU). Ce projet a pour objectif développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblant les récepteurs à dépendance dans les cancers ovariens. Le projet est dirigé par le **Pr. Jean-Yves BLAY**.

A vos agendas

8-10 juin 2020 : 2nd Symposium on Immune Response in Cancer and Infection.
Ouverture des inscriptions septembre 2019. http://irci2020.insight-outside.fr/.

13 et 14 Octobre 2020 : 4ème conférence internationale « Stem Cells, Development and Cancer »

Le programme définitif du Symposium CRCL est désormais disponible !
www.crclsymposium2019.fr

N'oubliez pas de vous inscrire en utilisant les codes promotionnels !

ITA, postdocs et chercheurs (195 €) : **PROMOCRCL2019**

Stagiaires et doctorants (130 €) : **STUDENTCRCL2019**

Bonne continuation

Après 27 années passées au CLB et au CRCL, **Isabelle Puisieux** va rejoindre l'équipe du Dr Sebastian Amigorena à l'Institut Curie à partir du mois de Septembre. Docteur en Pharmacie, Isabelle est arrivée en 1992 au CLB où elle a rejoint le département de Biologie des Tumeurs dirigé par le Pr Marie Favrot, puis l'équipe d'immunologie du Dr Christophe Caux et du Pr Jean-Yves Blay où elle a animé un petit groupe de recherche. Responsable de l'animalerie depuis 1996, elle a très activement investi son énergie dans la création et le développement continu de la nouvelle plateforme d'expérimentation animale en cancérologie AniCan dont elle a assuré la direction depuis 2011.
Ceux qui ont eu la chance de la côtoyer pendant toutes ces années regretteront ses grandes qualités humaines mais aussi son formidable sens de l'humour et de la répartie ! Nous lui souhaitons beaucoup de bonheur et d'épanouissement à Paris.

Après une riche carrière de chercheur, **Janet HALL** (DR2 Inserm), arrivée au CRCL en 2015 (éq. Chemin/Merle), a pris sa retraite au mois de mai. Janet nous a fait le plaisir et l'honneur de partager ses dernières années de recherche avec nous, et plus particulièrement avec les équipes du Cours Albert Thomas. Son excellente compagnie et son entrain ont été particulièrement appréciés. Nous lui souhaitons de profiter pleinement de sa nouvelle vie, franco-anglaise, ou anglo-française!

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