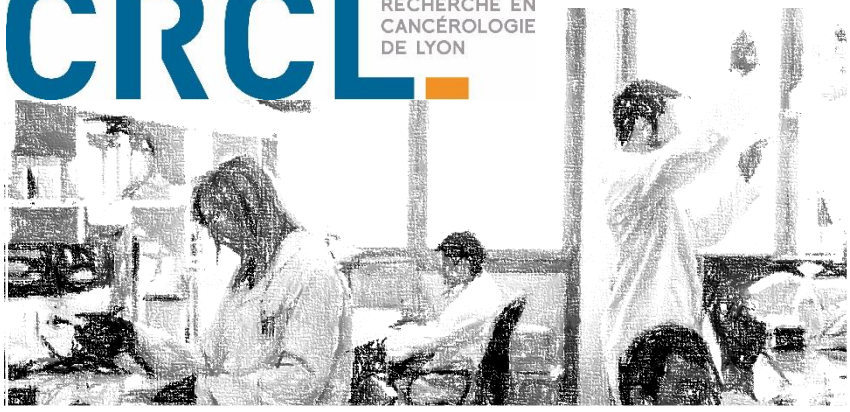
CRCL CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON



La Newsletter du CRCL N°30

Mars – Avril 2020

Bonjour à toutes et à tous,

La crise sanitaire causée par le Covid19 a bouleversé ces dernières semaines notre vie professionnelle et personnelle. Avant toute chose, j'espère que vous allez tous bien, ainsi que vos proches, et vous remercie pour votre mobilisation, votre adaptabilité pendant cette situation inédite, et votre patience. Je vous remercie tous, de vous être mobilisés dans l'urgence dans la mise en place du PCA, de vous être adaptés au télétravail mais aussi d'avoir participé à des missions transversales pour le CRCL ou pour soutenir l'activité du CLB.

La date du 11 mai a été annoncée comme celle d'une sortie progressive du confinement. Bien que tous impatients de reprendre nos activités, nous devons veiller, en lien avec vos chefs d'équipe et responsables de plateformes, à organiser ce retour dans les meilleures conditions pour assurer votre sécurité et respecter les mesures de distanciation, qui continueront à s'appliquer. Vos chefs d'équipe et responsables de plateformes sont déjà mobilisés pour organiser ce plan de retour à l'activité. Nous avons par ailleurs ouvert, depuis le 27 avril, l'accueil du Cheney D pour permettre la réception des colis, activité indispensable à une reprise progressive des activités de recherche.

Quelques informations concernant notre évaluation Hcéres : alors qu'elle était prévue mi-mars, la visite Hcéres n'a bien évidemment pas pu être organisée. L'évaluation s'est tout de même déroulée, et s'est basée sur le dossier ainsi que sur des questions qui ont été adressées à la direction du CRCL et à chacune des 22 équipes postulantes. De plus, la direction du CRCL a également été auditionnée le 27 mars, et nous avons avec Charles Dumontet défendu les réalisations du Centre sur le dernier contrat et notre projet pour les 5 années à venir. Par ailleurs, des questions spécifiques ont été posées aux personnels chercheurs et enseignants-chercheurs, ITA, doctorants et post-doctorants. Suite à cette évaluation, nous avons reçu, le 1er mai, le rapport préliminaire de l'Hcéres. Ce rapport très positif démontre la place prise aujourd'hui par le CRCL dans le paysage de la recherche française et nous permettra de défendre les différentes équipes postulantes du CRCL auprès de l'Inserm et du CNRS courant juin.

Les semaines à venir seront probablement encore contraignantes. Nous allons encore devoir faire preuve de patience et de bienveillance. Je compte sur l'implication de vous tous et je vous en remercie par avance.

Prenez bien soin de vous et de vos proches.

Bien à vous,
Patrick Mehlen.

Présentation équipe « BMP, Ecosystème, Cellules Souches & Dynamique du Cancer », Dir V. Maguer-Satta

Page 2

Présentation plateforme Anatomopathologie Recherche

Page 4

Publications CRCL

Page 6-9

CRCL : mise en place d'une cellule égalité professionnelle

Page 10

Plateforme de cytomérie : arrivée d'un nouveau manager opérationnel

Page 10

Université Claude Bernard Lyon 1 cnrs Inserm La science pour la santé From science to health CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

PRESENTATION D'EQUIPE

Découverte de l'équipe « BMP, Ecosystème, Cellules Souches & Dynamique du Cancer ».

Dirigée par Véronique Maguer-Satta (Directeur de Recherche CNRS), l'équipe « BMP, Ecosystème, Cellules Souches & Dynamique du Cancer » est basée au Cheney D, 4ème étage.

L'origine de l'équipe, initialement intitulée « BMP, Niche tumorale et résistance », remonte à l'arrivée de Véronique Maguer-Satta sur le site du Centre Léon Bérard, en 1998. Elle est alors accueillie dans l'unité dirigée par Jean-Pierre Magaud (Inserm U453), au sein de l'équipe dirigée par Ruth Rimokh en tant qu'allocataire de recherche du CLB.

Sa venue, à l'instigation de Thierry Philip (ancien Directeur du Centre Léon Bérard) et Eric Archimbaud, avait pour objectif le développement d'une nouvelle thématique de recherche autour de l'hématopoïèse, des cellules souches et de la transformation. Un groupe de recherche sur cette thématique est donc créé. Il intègrera par la suite l'équipe de Charles Dumontet avant d'incuber au sein de l'équipe alors dirigée par Jean-Yves Blay et Christophe Caux à la création du CRCL. L'équipe ainsi structurée a été reconnue par le CRCL en 2013, puis validée par l'AERES en 2015.

Partant du constat qu'il est important d'éradiquer les cellules souches cancéreuses (CSC), car ces rares cellules sont impliquées dans la résistance aux traitements et la rechute du cancer, l'équipe « BMP, Ecosystème, Cellules Souches & Dynamique du Cancer » explore la voie de signalisation BMP (Bone Morphogenetic Proteins, famille du TGF-β) dans la régulation des cellules souches (CS) normales et cancéreuses. Il s'agit notamment de caractériser le rôle de la voie des BMP dans l'orchestration de l'écosystème tumoral, en analysant le dialogue permanent des CSC avec leur micro- et macro-environnement (incluant les paramètres biomécaniques) au cours des phases précoces et du processus de résistance.

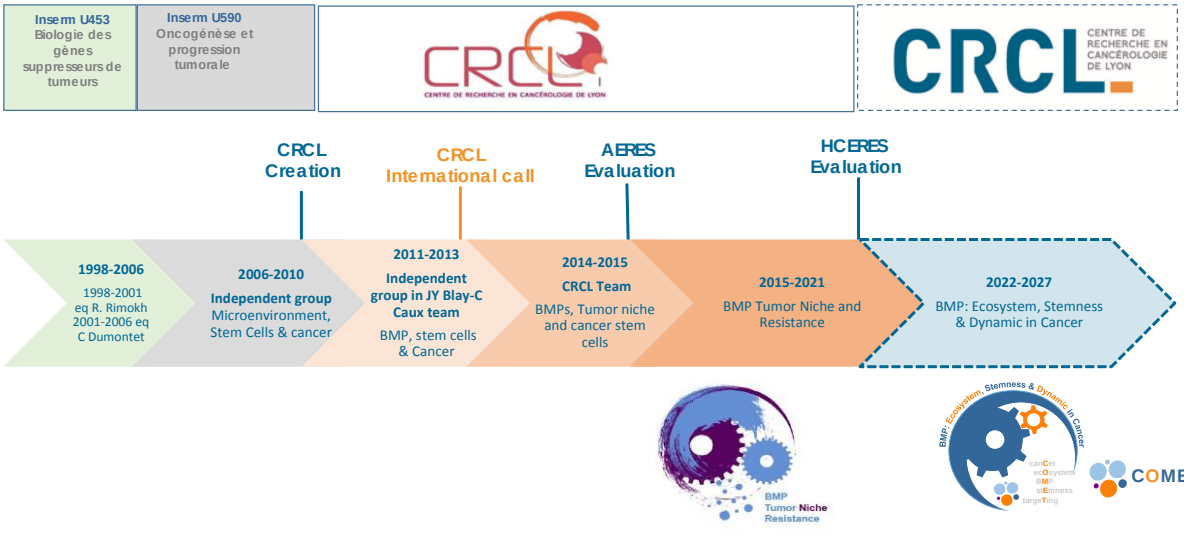
Les travaux réalisés ces dernières années ont ainsi permis d'identifier des dérégulations de la signalisation BMP au diagnostic dans les tissus humains hématopoïétiques et de la glande mammaire, à la fois dans les CS et leur microenvironnement (niche), et démontré leur implication dans l'émergence et l'expansion des CSC par l'amplification anormale d'un processus naturel. Ces données ont révélé l'implication des protéines BMP2 et BMP4 dans le contrôle des CS et du dialogue permanent avec leur microenvironnement ainsi que dans la tumorigenèse, en plus des effets connus aux stades ultérieurs de la transformation.

Au-delà de l'aspect purement scientifiques, certaines découvertes de l'équipe ont un impact sociétal. C'est le cas par exemple de la mise en évidence d'effets potentiellement cancérigènes du bisphénol S, à un degré similaire à celui du bisphénol A et à d'autres stress. Cette découverte remet en cause, dans une certaine mesure, la définition des perturbateurs endocriniens. Ceci pourrait apporter des éléments-clé de compréhension de l'impact des polluants environnementaux sur la santé, inciter à des actions de préventions adaptées, tout en clarifiant la définition réglementaire de la dysfonction endocrinienne.

A sa création, l'équipe dirigée par Véronique Maguer-Satta (DR1 CNRS), était composée d'un ingénieur titulaire (Thibault Voetzel, IR1 Inserm), d'une technicienne (Sandrine Jeanpierre, CLB), d'un CRCN (Boris Guyot, CNRS) et de trois Professeurs Hospitaliers du CLB (Emmanuel Delay, Franck Nicolini et Amine Belhabri). Elle s'est renforcée par la suite avec l'accueil en 2017 de Sylvain Lefort, chercheur post-doctoral, puis d'Eve-Isabelle Pécheur (CRCN CNRS) et du PRE Mauricette Michallet (CLB) en 2019. Leur expertise est aujourd'hui complétée par celle de quatre doctorants (Nora Jung, Kawtar Arizkane, Léa Barral et Emma Risson) et d'un assistant ingénieur (Kevin Geistlich). Enfin, l'équipe accueille régulièrement des stagiaires de différentes formations, médicales et scientifiques, françaises et étrangères, et attire des étudiants en programme Erasmus. Actuellement, l'équipe accueille deux étudiants en Master 2, dont une Erasmus (Simon Aho, Cristina Cuella-Martin).

Forte de cette organisation, l'équipe poursuis l'étude des effets des BMP sur les événements précoces de transformation à l'aide d'outils uniques conçus au laboratoire, tels que des lignées cellulaires et un modèle standardisé de moelle osseuse humaine en 3D. Ce dernier doit permettre d'étudier *in situ* l'efficacité de nouveaux médicaments ou stratégies thérapeutiques pour éradiquer les CSC en contexte leucémique ou pour déchiffrer les mécanismes de dormance au sein des métastases osseuses. L'équipe mène aussi des études intégrées et pluridisciplinaires dans le domaine de la biomécanique, afin d'analyser l'influence des BMP et de leur signalisation comme mécano-capteur dans la transformation et la persistance des CS, ainsi que dans la réponse au traitement. Enfin, des collaborations ont récemment permis la conception et le développement d'un nouvel outil biophysique pour étudier la signalisation biomécanique, notamment transduite *via* la voie BMP lors du confinement cellulaire. L'objectif ultime est de fournir des marqueurs précoces pour identifier les personnes à risque accru de cancer, ainsi que de développer des outils et stratégies innovants pour détecter et prévenir la croissance et l'échappement des tumeurs.

En parallèle de ces activités de recherche, plusieurs membres de l'équipe participent activement à des activités d'enseignement dans des UE de Master, au niveau local et national, ainsi qu'à la formation d'étudiants de filières techniques dont plusieurs ont poursuivi une carrière scientifique. Les membres de l'équipe s'impliquent aussi dans de nombreuses actions de diffusion des connaissances vers le grand public (Marche pour la recherche de l'association « Déchaîne ton cœur »), de conférences grand public (Ma Thèse en 180 secondes, accueil de scolaires, Ligue contre le cancer, Comité féminin de dépistage du cancer du sein 74, Fondation de France …), de développement de la vie commune du CRCL (implication dans des groupes de travail et événements internes). L'équipe participe également à la bonne intégration du CRCL sur le site du CLB, avec la présence de 4 médecins parmi ses membres, et la participation à des groupes de travail communs tels que le Comité Informatique d'Établissement, le Comité Environnement et le Groupe de Réflexion Ethique.



Présentation de la plateforme Anatomopathologie Recherche Lyon-Est

La plateforme d'Anatomopathologie Recherche de Lyon-Est est située 3ème étage du Cheney B, sous la responsabilité opérationnelle de Nicolas Gadot et la responsabilité scientifique du Pr S Lantuejoul. Elle fait partie du CRCL dans le cadre du projet scientifique présenté à l'Hcéres pour le contrat 2021-2025.

La plateforme d'Anatomopathologie Recherche de Lyon-Est (AR) a été créé en 2016 à la suite de l'intégration sur le site du CLB de la plateforme Anipath, auparavant située à la Faculté de Médecine Laënnec et dirigée par le Pr JY Scoazec et N Gadot.
Sa mission est de permettre la collaboration entre les chercheurs et les pathologistes du Centre Léon Bérard, des HCL CHU Lyon- Est et VetAgroSup sur des projets de recherche fondamentale, préclinique et translationnelle, nécessitant la mise en œuvre de techniques histopathologiques sur échantillons humains ou animaux. La plateforme AR a collaboré avec 17 équipes de recherche CRCL. Chaque année, plus de 5000 échantillons murins et 1700 tumeurs humaines sont techniqués et analysés dans le cadre de projets de recherche sur le cancer.

Pour mener à bien ces collaborations, l'équipe de la plateforme AR s'appuie sur l'expertise de sa responsable scientifique, le **Pr. Sylvie Lantuejoul**, du responsable opérationnel et technique **Nicolas Gadot**, ainsi que de trois techniciennes : **Julie Valantin**, référente sur les techniques d'immunohistochimie (IHC) et d'hybridation *in situ*(HIS), **Laura Francols**, référente sur les techniques anatomopathologiques standards ainsi que sur la Qualité, et **Clémentine Le Nevé**, référente sur les techniques d'IF multiplex et DSP (NanoString), sous la responsabilité pour cette toute nouvelle plateforme technologique de **Francesca Damiola**, PhD.

S LANTUEJOUL

N GADOT

F DAMIOLA

J VALANTIN

C LE NEVE

L FRANCOLS

C ALTUN

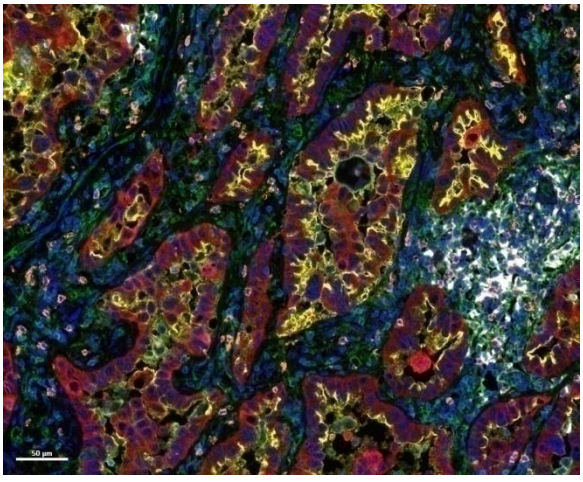
Une attachée de recherche clinique, Céline Altun, travaille également à mi-temps sur la plateforme .

Dès sa création, la plateforme a bénéficié du soutien de la Fondation Synergie Lyon Cancer pour l'acquisition d'équipements permettant de réaliser toutes les techniques d'histopathologie classiques ainsi que les techniques d'IHC et d'HIS. Un microdissecteur laser a été financé par le Programme Investissement d'Avenir « Phénocan ». Enfin, la sélection du projet LICL lors de l'appel à projet IRICE financé par la région Auvergne Rhône Alpes, a permis l'acquisition de la station d'immunohistochimie multiplex. Voir encadré ci-contre pour le détail des technologies / techniques accessibles.

- **Technique d'anatomie pathologique** permettant la caractérisation tumorale sur le plan morphologique sur tissus ou cellules humains ou animaux, congelés ou fixés, et grâce à des colorations standard ou spéciales (équipement complet en automates de déshydratation Leica ASP6025, d'inclusion en paraffine, de microtomes, de coloration de type Leica ST5010-CV5030)
- **Techniques d'immunohistochimie/immunocytochimie automatisées, chromogéniques ou à fluorescence,Technique d'Hybridation *In Situ* (HIS) :** Automates Roche Discovery XT, Roche Benchmark ULTRA, Leica Bond RX
- **Technique d'immunohistochimie multiplex** grâce à l'acquisition de la plateforme Vectra Polaris Akoya en 2019
- **Plateforme de pathologie digitale** incluant un scanner de lames en lumière blanche et à fluorescence 3D HISTECH
- **Plateformes d'analyses d'images** (n=3) utilisant les softwares Halo Indica labs et Inform
- **Réalisation de TMA** (Tissue MicroArray) grâce à un Tissue microarrayers (Excilone Minicore)
- **Macro/microdissection** par technologie PALM Laser UV (Microdissecteur Laser Leica LMD6)
- **Technologie Digital Spatial Profiling** (DSP) Nanostring acquise en 2020

Technologies innovantes proposées par la plateforme AR

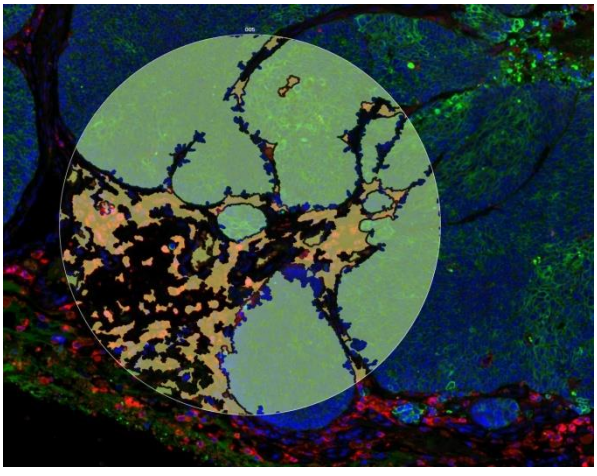
Plateforme Vectra Polaris Akoya:

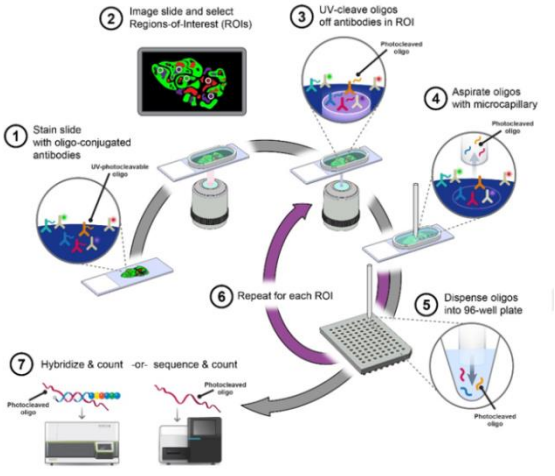


Cette plateforme permet de réaliser 6 à 8 immunomarquages multiplexes fluorescents sur une seule coupe tissulaire FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded), grâce à une immunohistochimie séquentielle permettant le dépôt de complexes tyramide-fluorochrome. Cette technologie nécessite la maitrise des techniques d'IHC conventionnelle mais permet de s'affranchir des problèmes de réactions croisées entre espèces. Le scanner Vectra Polaris permet l'acquisition des images sur 9 canaux de fluorescence. La quantification spectrale et l'analyse des marquages peuvent se faire avec les logiciels Inform ou Halo également disponibles.

Plateforme GeoMx Digital Spatial Profiling (DSP) NanoString:

Il s'agit d'une technologie innovante qui permet sur une seule coupe tissulaire FFPE une quantification spatiale de plus de 50 protéines ou jusqu'à 1830 ARNs dans des régions d'intérêt préalablement identifiées et allant de quelques cellules à 600µm de diamètre. Elle combine plusieurs techniques : **1-** une approche morphologique et immunohistochimique pour déterminer les régions d'intérêt, **2-** une technologie de type IHC ou HIS pour l'hybridation des anticorps ou des sondes couplés à des tag oligonucléotidiques, **3**- une étape de quantification de ces oligonucléotides pour obtenir une évaluation précise de l'abondance de chaque protéine ou ARN.





Conditions d'accès à la plateforme et à ses services / suivi des projets :

Selon les besoins, la plateforme peut apporter une aide technique à une étape précise ou gérer intégralement un projet. La collaboration avec le chercheur est un élément clé qui doit se faire dès l'initiation et tout au long du projet. Pour les études portant sur des cohortes de patients, l'implication d'un pathologiste est primordiale, autant pour la sélection des patients que pour la validation de marquages ou le suivi du projet. Un point essentiel est le respect des règles du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

En pratique, dès l'initiation d'un projet, il faut contacter la plateforme via le mail anapath.recherche@lyon.unicancer.fr et transmettre une fiche projet. Le microdissecteur et les stations d'analyse d'images sont ouverts aux utilisateurs, après formation et réservation sur les plannings. Toutes les informations pour la soumission d'un projet, ainsi que des protocoles sont disponibles sur *V:\DRTI Plateformes\Formulaires Anapath Recherche* (réseau CLB).

PUBLICATIONS CRCL

Netrin-1 promotes naive pluripotency through Neo1 and Unc5b co-regulation of Wnt and MAPK signalling

Aurélia Huyghe, Giacomo Furlan, Duygu Ozmadenci, Christina Galonska, Jocelyn Charlton, Xavier Gaume, Noémie Combémorel, Christina Riemenschneider, Nicolas Allègre, Jenny Zhang, Pauline Wajda, Nicolas Rama, Pauline Vieugué, Isabelle Durand, Marie Brevet, Nicolas Gadot, Thomas Imhof, Bradley J. Merrill, Manuel Koch, Patrick Mehlen, Claire Chazaud, Alexander Meissner & Fabrice Lavial

Nature Cell Biology, **22**, pages389–400(2020)

https://doi.org/10.1038/s41556-020-0483-2

Cette publication a fait l'objet d'un communiqué de presse du Centre Léon Bérard
Voir ici

Gene-specific actions of transcriptional coregulators facilitate physiological plasticity: Evidence for a physiological coregulator code

Michael R.Stallcup, Coralie Poulard

Trends in Biochemical Sciences, In press

https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.02.006

Intracellular Cytidine Deaminase Regulates Gemcitabine Metabolism in Pancreatic Cancer Cell Lines

Bjånes TK, Jordheim LP, Schjøtt J, Kamceva T, Cros-Perrial E, Langer A, Ruiz de Garibay G, Kotopoulis S, McCormack E, Riedel B.

Drug Metab Dispos. 2020 Mar;48(3):153-158.

https://doi.org/10.1124/dmd.119.089334

ATF4-Dependent *NRF2* transcriptional regulation promotes antioxidant protection during endoplasmic reticulum stress

Sarcinelli C, Dragic H, Piecyk M, Barbet V, Duret C, Barthelaix A, Ferraro-Peyret C, Fauvre J, Renno T, Chaveroux C, Manié SN

https://doi.org/10.3390/cancers12030569

SRF-FOXO1 and SRF-NCOA1 Fusion Genes Delineate a Distinctive Subset of Well-differentiated Rhabdomyosarcoma

THE AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGY

Karanian M, Pissaloux D, Gomez-Brouchet A, Chevenet C, Le Loarer F, Fernandez C, Minard V, Corradini N, Castex MP, Duc-Gallet A, Blay JY, Tirode F.

Am J Surg Pathol. 2020 Mar 16

https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001464

Netrin-1 and Its Receptor DCC Are Causally Implicated in Melanoma Progression

Cancer Research

Boussouar A, Tortereau A, Manceau A, Paradisi A, Gadot N, Vial J, Neves D, Larue L, Battistella M, Leboeuf C, Lebbé C, Janin A, Mehlen P.

Cancer Res. 2020 Feb 15;80(4):747-756

https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1590

Generation of an Fsp1 (fibroblast-specific protein 1)-Flpo transgenic mouse strain

genesis The Journal of Genetics and Development

Cardot-Ruffino V, Chauvet V, Caligaris C, Bertrand-Chapel A, Chuvin N, Pommier RM, Valcourt U, Vincent D, Martel S, Aires S, Kaniewski B, Dubus P, Cassier P, Sentis S, Bartholin L

Genesis. 2020 Mar 19:e23359

https://doi.org/10.1002/dvg.23359

We created a transgenic mouse strain ([Fsp1-Flpo]) expressing the Flpo recombinase in fibroblasts. The [Fsp1-Flpo] strain represents a genuine tool to further target the recombination of transgenes with Frt sites specifically in cells of mesenchymal origin or with a fibroblastic phenotype.

Generation of a conditional Flpo/FRT mouse model expressing constitutively active TGFβ in fibroblasts

SCIENTIFIC REPORTS

Cardot-Ruffino V, Chauvet V, Caligaris C, Bertrand-Chapel A, Chuvin N, Pommier RM, Valcourt U, Vincent DF, Martel S, Aires S, Kaniewski B, Dubus P, Cassier P, Sentis S, Bartholin L.

Sci Rep. 2020 Mar 3;10(1):3880

https://doi.org/10.1038/s41598-020-60272-3

In order to analyze the effects of increased microenvironmental TGFβ concentration *in vivo*, we developed an original conditional transgenic mouse model (Flpo/Frt system) expressing bioactive TGFβ in fibroblasts, a cell population present in the microenvironment of almost all tissues.

Comprehensive molecular and pathological evaluation of transitional mesothelioma assisted by deep learning approach: a multi institutional study of the International Mesothelioma Panel from MESOPATH Reference Center

Journal of Thoracic Oncology

Salle FG, Le Stang N, Tirode F, Courtiol P, Nicholson AG, Tsao MS, Tazelaar HD, Churg A, Dacic S, Roggli V, Pissaloux D, Maussion C, Moarii M, Beasley MB, Begueret H, Chapel DB, Copin MC, Gibbs AR, Klebe S, Lantuejoul S, Nabeshima K, Vignaud JM, Attanoos R, Brcic L, Capron F, Chirieac LR, Damiola F, Sequeiros R, Cazes A, Damotte D, Foulet A, Giusiano-Courcambeck S, Hiroshima K, Hofman V, Husain AN, Kerr K, Marchevsky A, Paindavoine S, Picquenot JM, Rouquette I, Sagan C, Sauter J, Thivolet F, Brevet M, Rouvier P, Travis WD, Planchard G, Weynand B, Clozel T, Wainrib G, Fernandez-Cuesta L, Pairon JC, Rusch V, Girard N.

J Thorac Oncol. 2020 Mar 9

https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.025

High levels of plasma interleukin-17A are associated with severe neurological sequelae in Langerhans cell histiocytosis.

Ismail MB, Åkefeldt SO, Lourda M, Gavhed D, Aricò M, Henter JI, Delprat C, Valentin H.

Cytokine. 2020 Feb;126:154877

https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154877

Hepatitis B Core-Related Antigen: An Alternative to Hepatitis B Virus DNA to Assess Treatment Eligibility in Africa

Clinical Infectious Diseases

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. 2020 Mar 17;70(7):1442-1452

https://doi.org/10.1093/cid/ciz412

The purpose of this study is to find markers of HBV replication as surrogates of viral load, difficult and expensive to set up in low/middle income countries; This may help improving HBV diagnosis in highly endemic areas and patient's linkage to care.

Full-length 5'RACE identifies all major HBV transcripts in HBV-infected hepatocytes and patient serum.

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Stadelmayer B, Diederichs A, Chapus F, Rivoire M, Neveu G, Alam A, Fraisse L, Carter K, Testoni B, Zoulim F.

J Hepatol. 2020 Feb 20. pii: S0168-8278(20)30102-1

https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.028

Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F

J Hepatol. 2020 Mar;72(3):539-557

https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.003

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Targeting p53 and histone methyltransferase restores exhausted CD8+ T cells in HCV infection

Barili V, Fisicaro P, Montanini B, Acerbi G, Filippi A, Forleo G, Romualdi C, Ferracin M, Guerrieri F, Pedrazzi G, Boni C, Rossi M, Vecchi A, Penna A, Zecca A, Mori C, Orlandini A, Negri E, Pesci M, Massari M, Missale G, Levrero M, Ottonello S, Ferrari C

Nat Commun. 2020 Jan 30;11(1):604

https://doi.org/10.1038/s41467-019-14137-7

nature communications

Hepatitis C virus (HCV) infection spontaneously resolves in 20–40% of the cases whereas in 60–80% of infected patients the virus is not cleared, and the infection becomes chronic. The different disease outcomes can be identified at early stages of infection making hepatitis C an ideal model to study the process of T cells differentiation from early exhaustion-committed to late fully exhausted CD8+ T cells in humans. In this work, the result of a long lasting and ongoing collaboration with the immunology team lead by Carlo Ferrari at the Parma University in Italy, we show that in early HCV infection, exhaustion-committed virus specific CD8+ T cells display a marked upregulation of transcription associated with impaired glycolytic and mitochondrial functions, that are linked to enhanced ataxia-telangiectasia mutated (ATM) and to p53 signalling. After evolution to chronic infection, exhaustion of HCV-specific T cell responses is instead characterized by a broad gene downregulation associated with a wide metabolic and anti-viral function impairment, which can be rescued by inhibitors of the EZH2 and the G9a histone methyltransferase (HMT). These results suggest that HMTs/p53 inhibitors might be valuable not only for treatment of HCV positive patients not responding to last-generation antivirals, but also for other chronic pathologies characterized by chronic inflammation and associated with T cell dysfunction, including cancers and not restricted to virus-related hepatocellular carcinoma.

Hepatitis B protein HBx binds the DLEU2 lncRNA to sustain cccDNA and host cancer-related gene transcription

Salerno D, Chiodo L, Alfano V, Floriot O, Cottone G, Paturel A, Pallocca M, Plissonnier ML, Jeddari S, Belloni L, Zeisel M, Levrero M, Guerrieri F

Gut. 2020 Feb 29.

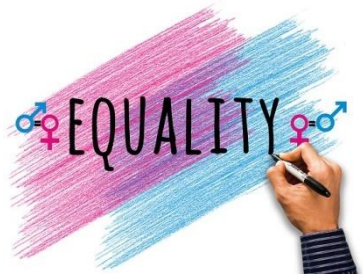
https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319637

Gut

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents the fourth leading and fastest rising cause of cancer death (841,000 new cases and 782,000 deaths annually; GLOBOCAN: http://globocan.iarc.fr) and hepatitis B virus (HBV), with 250 million people chronically infected at risk to develop HCC, accounts for >50% of the cases. Here we show that: a) the viral protein HBx binds the promoter region, increases its transcription and induces the accumulation of the DLEU2 lncRNA in infected hepatocytes; b) nuclear lncRNA DLEU2 directly binds HBx and the histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 (EZH2), the catalytic active subunit of the polycomb repressor complex 2 (PRC2) complex; c) HBx and DLEU2 co-recruitment on the cccDNA displaces EZH2 from the viral chromatin to boost transcription and viral replication; d) DLEU2-HBx association with target host promoters re-wires EZH2 repressive function to favor the non-canonical transcriptional activation of a subset of cancer related EZH2/PRC2 target genes in HBV-infected cells and HBV-related HCCs. Our results highlight the ability of HBx to bind host lncRNAs to impact on the epigenetic control of both viral cccDNA and host genes and provide a new key to understand the role of DLEU2 and EZH2 overexpression in HBV-related HCCs and HBx contribution to hepatocytes transformation.

VIE INTERNE CRCL

Le CRCL pilote pour la mise en place d'une cellule égalité professionnelle (CEP) pour l'Inserm



Dans le cadre de sa politique volontariste en matière de Parité et d'Egalité Professionnelle et de lutte contre les discriminations, permettant de s'assurer que l'ensemble de ses personnels bénéficient d'un parcours professionnel en pleine adéquation avec leurs compétences, l'Inserm a nommé Marianne Desmedt, chargée de mission pour l'égalité professionnelle. Celle-ci a réuni un groupe de travail, dont **Sophie Gomez** fait partie, pour proposer des actions qui s'inscriront dans un plan pluriannuel et s'intègreront dans la stratégie de l'établissement. Dans ce cadre, l'Inserm envisage de créer une cellule égalité professionnelle (CEP) au sein de chaque structure.

Sous l'impulsion de Sophie Gomez, le CRCL s'est porté volontaire pour participer à une action pilote de création d'une CEP. Elle sera composée de quatre correspondants, dont un binôme homme/femme appartenant au corps des chercheurs et un binôme homme/femme appartenant au corps des ITAs, désignés par **Patrick Mehlen**. **Virginie Petrilli** a été désignée coordonnatrice des correspondant.s.es. **Cédric Duret** (corps des ITAs) et **Olivier Meurette** (corps des chercheurs) ont déjà manifesté leur intérêt pour être correspondants de la CEP. Ils et elles pourront s'appuyer sur le comité de réflexion mis en place au CRCL sous l'impulsion de **Charles Dumontet** annoncé dans la Newsletter CRCL N°28.

Les correspondants de la CEP suivront une formation à l'égalité et à la sensibilisation à la lutte contre les violences sexistes et sexuelles dans l'année suivant leur nomination. La CEP aura vocation à proposer des actions concrètes permettant de faire progresser l'égalité hommes femmes au sein du CRCL, à suivre l'évolution du Genderscore[1] du CRCL, à participer activement à la diffusion de l'information, à soutenir les campagnes de communication, à maintenir un affichage physique et web à jour. Sa mission, à l'ordre du jour du dernier Comité Stratégique, sera discutée lors de la retraite du CRCL les 16-18 septembre 2020.

[1] *Genderscore: un index égalité, en cours de réflexion au sein de l'Inserm, selon 4 à 5 critères : 1) Taux de féminisation encadrement; 2) Taux de féminisation invitations aux séminaires; 3) Taux de féminisation pilotage projet; 4) Taux de féminisation des fonctions supports ; 5) critère au choix de la structure à définir par la CEP.*

EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ORGANISES PAR DES MEMBRES DU CRCL

Le 2nd Symposium on Immune Responses in cancer and Infection (IRCI) est reporté au 21-23 Juin 2021

Face à la crise sanitaire du Covid-19, le comité d'organisation de l'événement a pris la décision de reporter cette seconde édition. Initialement prévue du 8 au 10 juin 2020, elle se déroulera finalement du **21 au 23 juin 2021 à l'espace Charles Mérieux, ENS Lyon.**
Ces dates ont été retenues afin de garantir le maintien du programme scientifique.

Pour les participants déjà inscrits, et dans l'impossibilité d'assister aux nouvelles dates, il est possible de demander un remboursement en adressant une demande à : irci2021@insight-outside.fr
Toutes les informations mises à jours sont disponibles sur le site internet de l'événement :

https://irci2020.insight-outside.fr/

L'appel à communication est à nouveau ouvert jusqu'au 31 mars 2021 !
Les personnels CRCL bénéficient d'un tarif préférentiel avec le code : PROMOIRCI2020

PLATEFORMES ET EQUIPEMENTS

La plateforme de cytométrie va accueillir un nouveau manager opérationnel

Afin de répondre aux enjeux actuels de la cytométrie à haut contenu d'information, la plateforme de cytométrie se renforce avec la venue au 1er septembre 2020 de **Thibault Andrieu**.

De formation initiale en Biophysique, puis en virologie dans différentes unités de recherche et laboratoires cliniques et suite à la réussite à un concours d'entrée à l'INSERM, Thibault rejoint la SFR BioSciences (UMS3444/US8) à Lyon pour prendre la direction de la plateforme de cytométrie et favoriser son évolution au niveau que nous lui connaissons actuellement. L'arrivée de nouvelle technologie au CRCL, telle que la cytométrie spectrale, ainsi que l'envie de s'impliquer dans la recherche translationnelle ont amené Thibault à nous rejoindre.

Ses missions de manager opérationnel de la plateforme de cytométrie du CRCL lui permettront de vous assister au quotidien, avec **Priscilla Battiston-Montagne**, pour le support de toute la cytométrie multi-paramétrique, et la mise en place des panels (« panel design ») jusqu'à l'assistance dans le traitement des données. De nouvelles formations seront également déployées et une démarche qualité sera engagée.

En parallèle de son activité au sein du CRCL, Thibault sera conseiller auprès de la plateforme de recherche translationnelle du Centre Léon Bérard P3I (Innovation en Immunomonitoring et Immunothérapies).

C'est donc avec joie et grande hâte que nous accueillerons Thibault à la rentrée de septembre, afin qu'il mette toutes ses compétences au service des ambitions fortes de la cytométrie du CRCL, et que sa présence renforce les liens entre les plateformes de cytométrie recherche et translationnelle, sous la responsabilité scientifique respective de **Christophe Vanbelle** et de **Christine Caux**.

PARTICIPATION AUX ACTIONS CARITATIVES / GRAND PUBLIC

Actions du collectif « Les cellules déambulent »

Le collectif « Les cellules déambulent » (LCD) propose une **pièce de théâtre intitulée « Voyage au cœur des cellules »** qui a pour objectif le partage de connaissances dans le domaine de la biologie cellulaire. Les moyens de communication favorisent une participation active de chacun concernant les cellules, leur fonction et les techniques de culture de cellules utilisées en laboratoire. Dans des contextes et lieux très différents, le public touché par le collectif est large: familles, scolaires (primaires, collèges, lycées), enfants malades de l'IHOP, fête de la science, Science Week Irlande et conférences scientifiques (France, Canada)...

Le spectacle, d'une durée de 45 min, a été **produit plus de 20 fois par 2 comédiens professionnels**. Cette année, il aurait dû être produit 2 fois en français et 1 fois en anglais. Annulés à cause du Covid-19, ils seront reportés en 2021. Une **analyse critique et statistique de l'évaluation du spectacle** réalisée par 2 étudiants en M1 de didactique des sciences a permis de montrer **l'intérêt de la démarche du collectif** où le spectacle est perçu comme instructif, divertissant, interactif et amusant aussi bien par les enfants, les adolescents que par les adultes, y compris des scientifiques.

Le collectif propose également ce spectacle lors de conférences scientifiques à l'occasion de moments de convivialité. Si vous êtes intéressés pour le proposer à des congrès, conférences ou autres évènements scientifiques, contactez helene.valentin@inserm.fr (référente scientifique du collectif LCD et chercheur au sein de l'équipe Merle/Chemin).

Vous pouvez prendre connaissance des action du collectif via les contenus web accessibles ci-dessous :
Page internet : https://www.inmg.fr/vie-du-labo/les-cellules-deambulent/
Chaine Youtube : https://www.youtube.com/channel/UCw9ey1H_H4ClsvlqMgc0w4Q
Page FaceBook : https://fr-fr.facebook.com/Les-Cellules-Déambulent-LCD-745939642221229/

La Scitoyenne : une newsletter de médiation scientifique

Editée par le CERCLE Fser, *La Scitoyenne* est une lettre d'information mensuelle de médiation scientifique à l'attention des personnels de recherche.
Chaque mois *La Scitoyenne* référence des nombreuses actions de médiation, toutes disciplines scientifiques confondues, portées par des personnels de recherche. Un bon moyen de prendre connaissance d'une large panel d'actions et éventuellement de s'impliquer dans certains projets.

Consulter le dernier numéro de la Scitoyenne :
https://mailchi.mp/cerclefser.org/scitoyenne6?e=8955e7fb8b
S'abonner :
http://bit.ly/AboScitoyenne

DIVERS

Formation « Bonnes pratiques de culture de lignées cellulaires : de la génération au maintien de la lignée cellulaire ».

Une formation permanente de 1 jour dans le cadre de CNRS Formation Entreprise (CFE) est dispensée 2 fois par an (printemps, automne) **sur le site Inserm du 151 cours Albert Thomas** par **Hélène VALENTIN** (éq Merle/Chemin). Cette formation qui se déroule sur 1 journée est intitulée **« Bonnes pratiques de culture de lignées cellulaires : de la génération au maintien de la lignée cellulaire ».**
Vous pouvez **consultez le catalogue** sur **cnrsformation.cnrs.fr**, rubrique « Biologie cellulaire et microbiologie » et vous inscrire si vous êtes intéressés.

Formations et MOOC

De nombreuses formations et MOOC sont disponibles et peuvent être très utiles dans l'analyse de données notamment.

Formation à R :
https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:UPSUD+42001+session13/about

Formation à R en anglais :
Certaines formations existent sur www.datacamp.com mais elles sont payantes. Si vous avez connaissance de MOOC gratuits en anglais, n'hésitez pas à les partager.

Formation de statistiques :
https://www.fun-mooc.fr/courses/VirchowVillerme/06002S02/Trimestre_1_2015/about

Formation sur l'analyse de données :
https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:agrocampusouest+40001EN+session06/about

MOOC sur l'éthique de la recherche :
https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:universite-lyon+91001+session04/about

Formations à Columbus par Christophe Vanbelle
Prochaines sessions encore disponibles : **4-7 mai.**
Contacter Christophe directement : christophe.vanbelle@lyon.unicancer.fr

Formation continue en expérimentation animale entrant dans le cadre des formations obligatoires à accomplir par les personnes ayant accès à l'animalerie :
Des formations en e-learning sont proposées par Charles River, elles rentrent dans le cadre de la formation continue (contact aurelie.girod@crl.com et geraldine.enault@crl.com).

2nd Symposium IRCI : 21-23 juin 2021 https://irci2021.insight-outside.fr/

Rappel des dates du concours BMIC :
Les dates du concours de l'ED BMIC sont maintenues, a priori les 1, 2 et 3 juillet 2020

Les personnels ITA (Ingénieurs, Techniciens, Administratifs) titulaires de la fonction publique sont en période d'entretiens professionnels. Un rapide rappel des dates et/ou des modalités d'entretiens. Bons entretiens à tous !

1. Campagne GAIA Inserm
Date de fin de campagne : 12 juin 2020. En raison du confinement, il est possible de proposer des entretiens individuels soit en visioconférences, soit par téléphone.

2. Campagne Sirhus CNRS
La date limite de signature des dossiers et des propositions d'avancement a été fixée au 12 juin 2020 et la période du 15 au 22 juin est réservée à la signature des agents.

3. Entretiens professionnels des BIATSS UCBL
Compte tenu du contexte actuel lié à l'épidémie de Covid-19, la campagne des entretiens professionnels 2019 - 2020 est reportée. Toutefois, nous vous invitons à mettre à jour les fiches de postes sur le logiciel GECO (accessible sur l'intranet) afin de préparer au mieux les entretiens professionnels à venir. Vous avez également la possibilité d'effectuer durant cette période les entretiens professionnels par visioconférence.
https://intranet.univ-lyon1.fr/ressources-humaines/mobilite/l-entretien-professionnel-annuel-1057417.kjsp?RH=RH_EMP

FELICITATIONS !

Soutenances de thèses

Yan SUN (équipe Mehlen), Récepteurs à dépendance et Tumorigenèse, le 24 mars.

Ils arrivent…

… ils partent

Rita FREM rejoint l'équipe Renno dans le cadre d'une thèse subventionnée par la Ligue de l'Ain.

Après 4 ans passés dans l'équipe de Laurent Bartholin, **Cassandre CALIGARIS** a terminé son contrat de post-doctorante fin mars 2020. Ce fut un plaisir d'accueillir Cassandre dans l'équipe dont le professionnalisme et la gentillesse ont énormément apporté à tous les membres de l'équipe et aux différents projets scientifiques que nous développons. Nous lui souhaitons bonne chance pour la poursuite de sa carrière professionnelle.

Directeur de la publication : Patrick Mehlen
Rédaction : Pierre Chaumont / Blandine Bruneel