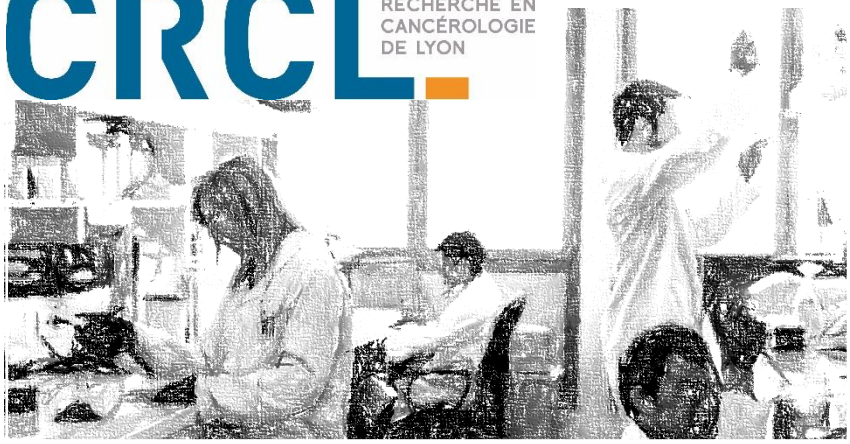
CRCL CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON



La Newsletter du CRCL n°28

Juillet – octobre 2019

EDITO

Cette rentrée 2019 aura été marquée par le dépôt du dossier d'évaluation Hcéres auprès de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et de l'Inserm. La prochaine étape sera la visite du comité d'experts international, présidé par René Medema, directeur du Netherlands Cancer Institute (Amsterdam), du 18 au 20 mars 2020.

Notre nouveau projet pour le contrat quinquennal 2021-2025 est marqué notamment par la restructuration de notre organisation scientifique avec la mise en place de deux nouveaux départements « Cancer initiation and tumor cell identity (CITI) » et « Tumor escape, resistance, immunity (TERI) ». Vous trouverez ce nouvel organigramme en page 2 de cette newsletter. La mise en place de cette nouvelle organisation s'accompagne de réunions de concertation organisées avec l'ensemble du personnel, avec pour objectif de faire évoluer le fonctionnement du CRCL. Les chercheurs ont ainsi été réunis début septembre pour réfléchir autour de grandes thématiques (animation scientifique, administration, vie commune, etc.), et ces discussions vont être reconduites auprès des personnels ITA et des post-doctorants/doctorants le 10 décembre (pour les ITA) et le 28 janvier 2020 (pour les doctorants et post-doctorants). Plus d'informations seront communiquées prochainement.

Comme vous avez pu le constater, cette période de changements est également symbolisée par le déploiement du nouveau logo du CRCL. Son environnement graphique va être décliné sur différents supports (masque de présentation ppt, signature de mail, etc.) et seront mis à votre disposition dans les prochaines semaines. Merci par avance d'utiliser ces nouveaux outils pour promouvoir la nouvelle image du CRCL !

Enfin, nous souhaitons la bienvenue à l'ensemble des nouveaux entrants CRCL 2019 que nous avons accueillis le 7 novembre à l'occasion de la première réunion d'accueil.

Excellente fin d'année à tous,
Patrick Mehlen

Organigramme scientifique prévisionnel 2021-2025 — Page 2

Prix Ruban Rose 2019 : P. Mehlen et M. Le Romancer lauréats! — Page 3

Publications scientifiques CRCL — Page 4-7

Symposium CRCL - Bilan — Page 8

Première réunion d'accueil des nouveaux entrants CRCL — Page 13

Université Claude Bernard Lyon 1 · cnrs · Inserm · Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard

ORGANIGRAMME PREVISIONNEL CONTRAT 2021-2025

Suite à la première évaluation des projets d'équipe qui avaient été présentés au Conseil Scientifique International du CRCL en septembre 2018, vous trouverez ci-dessous l'organigramme scientifique prévisionnel pour le contrat 2021-2025, tel que proposé pour l'évaluation Hcéres. Il faudra attendre la visite du comité d'expert international, ainsi que les analyses de nos tutelles pour connaitre l'organisation définitive.

CRCL CENTRE DE RECHERCHE EN CANCÉROLOGIE DE LYON

Cancer Research Centre of Lyon (2021-2025)

Dir. P. Mehlen – Dep. Dir. C. Dumontet

INSERM 1052 - CNRS UMR 5286 - CLB

"Tumor Escape, Resistance and Immunity" (TERI)

P. Mehlen team
Apoptosis, cancer and development

Ch. Caux team
Tumor Immune surveillance and Therapeutic targeting

L. P. Jordheim/C. Dumontet team
OncoPharmacology

J. Caramel/S. Dalle team
Cancer cell plasticity in melanoma

T. Renno team
Targeting non-canonical protein functions in cancer

P. Saintigny team
Integrated analysis of the dynamics of cancer

J. Marie team
TGF-beta and immuno-regulation

Y. Grinberg team
Molecular Regulation of Cancer Immunity

I. Krimm team
Small molecules for biological targets

L. Bartholin team
TGF-beta, Tumor Plasticity and Migration

"Cancer Initiation and Tumor cell Identity" (CITI)

F. Zoulim team
Hepatitis Viruses and Pathobiology of Chronic Liver Diseases

M. Levrero team
Epigenetic and epigenomics of hepatocellular carcinoma

D. Bernard team
Senescence, Cancer and Aging

G. Ichim team
Cancer cell death

V. Petrilli team
Inflammasome and cancer

J.-J. Diaz team
Ribosome, translation and cancer

V. Maguer-Satta team
BMP: Ecosystem, Stemness & Dynamic in Cancer

M. Gabut/F. Ducray team
Stemness in Gliomas

F. Lavial team
Cellular reprogramming, stem cells and oncogenesis

F. Tirode team
Genetics, Epigenetics and Biology of Sarcoma

G. Gillet team
Signalling, metabolism and tumor progression

M. Castets – J.-Y. Blay team
Cell death and childhood cancers

2 Departments - 22 teams

Le CRCL à l'honneur à l'occasion des Prix Ruban Rose 2019 !

Patrick Mehlen et **Muriel Le Romancer** ont tous deux été primés, pour leurs travaux de recherche, à l'occasion des Prix Ruban Rose 2019.

Chaque année depuis 2003, en lancement de l'action Octobre Rose, l'association « Le Cancer du Sein, Parlons-en ! », met à l'honneur des travaux de recherche qui font avancer les connaissances dans la lutte contre le cancer du sein.

La Bourse de Recherche Ruban Rose 2019 a ainsi été décernée à Patrick Mehlen notamment pour ses travaux sur l'inhibition de la nétrine-1 qui ouvrent de réelles perspectives thérapeutiques. Celles-ci sont d'ailleurs en cours de développement avec la tenue, actuellement, au Centre Léon Bérard, d'un essai clinique sur l'effet d'un anticorps anti-netrin-1 sur différents types de cancer, dont des cancers du sein.

Muriel Le Romancer est quant à elle lauréate du **Prix Ruban Rose Avenir** destiné à des chercheurs présentant un programme novateur dans la recherche bénéficiant au cancer du sein. Les travaux menés par Muriel Le Romancer ont notamment contribué à mettre en évidence le rôle important de la signalisation non génomique des oestrogènes dans la tumorigenèse mammaire et permettent aujourd'hui d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques.

La remise des prix a eu lieu au cours de la soirée de lancement de la campagne Octobre Rose, à Paris, le 1er octobre.

Les lauréats des Prix Ruban Rose 2019

Découvrez les vidéos réalisée par l'association « Le Cancer du Sein, Parlons-en ! »
qui présentent les travaux de recherche qui ont été primés.
Muriel LE ROMANCER-CHERIFI - Prix Ruban Rose Avenir 2019
Patrick MELHEN - Bourse de la Recherche Ruban Rose 2019

PUBLICATIONS CRCL

Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade.

Tala Shekarian, Eva Sivado, Anne-Catherine Jallas, Stéphane Depil, Janice Kielbassa, Isabelle Janoueix-Lerosey, Gregor Hutter, Nadège Goutagny, Christophe Bergeron, Alain Viari, Sandrine Valsesia-Wittmann, Christophe Caux, and Aurélien Marabelle

Sci Transl Med. 2019 Oct 23;11(515). pii: eaat5025.

Although immune checkpoint–targeted therapies are currently revolutionizing cancer care, only a minority of patients develop durable objective responses to anti–PD-1, PD-L1, and CTLA-4 therapy. Therefore, new therapeutic interventions are needed to increase the immunogenicity of tumors and overcome the resistance to these immunotherapies. Oncolytic properties of common viruses can be exploited for the priming of antitumor immunity, and such oncolytic viruses are currently in active clinical development in combination with immune checkpoint–targeted therapies. However, the routine implementation of these therapies is limited by their manufacturing constraints, the risk of exposure of clinical staff, and the ongoing regulations on genetically modified organisms. We sought to determine whether anti-infectious disease vaccines could be used as a commercially available source of immunostimulatory agents for cancer immunotherapy. We found that rotavirus vaccines have both immunostimulatory and oncolytic properties. In vitro, they can directly kill cancer cells with features of immunogenic cell death. In vivo, intratumoral rotavirus therapy has antitumor effects that are dependent on the immune system. In several immunocompetent murine tumor models, intratumoral rotavirus overcomes resistance to and synergizes with immune checkpoint–targeted therapy. Heat- and UV-inactivated rotavirus lost their oncolytic activity but kept their synergy with immune checkpoint–targeted antibodies through the up-regulation of the double-stranded RNA receptor retinoic acid–induced gene 1 (RIG-I). Rotavirus vaccines are clinical-grade products used in pediatric and adult populations. Therefore, in situ immunization strategies with intratumoral-attenuated rotavirus could be implemented quickly in the clinic.

DOI: 10.1126/scitranslmed.aat5025

Cette publication a fait l'objet d'un communiqué du bureau de presse national de l'Inserm:
Un vaccin pour lever la résistance aux immunothérapies.

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 et M. Billaud

Science Advances 17 Jul 2019: Vol. 5, no.7,

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.

DOI: 10.1126/sciadv.aau5106

Cette publication a été relayée sur le site de l'INSB :
Le suppresseur de tumeur Lkb1, au carrefour des voies métaboliques contrôlant le développement.

Publications

Quantifying local malignant adaptation in tissue-specific evolutionary trajectories by harnessing cancer's repeatability at the genetic level

Natsuki Tokutomi, Caroline Moyret-Lalle, Alain Puisieux, Sumio Sugano, Pierre Martinez

Evol Appl. 2019 Jun; 12(5): 1062–1075.

Cancer is a potentially lethal disease, in which patients with nearly identical genetic backgrounds can develop a similar pathology through distinct combinations of genetic alterations. We aimed to reconstruct the evolutionary process underlying tumour initiation, using the combination of convergence and discrepancies observed across 2,742 cancer genomes from nine tumour types. We developed a framework using the repeatability of cancer development to score the local malignant adaptation (LMA) of genetic clones, as their potential to malignantly progress and invade their environment of origin. Using this framework, we found that premalignant skin and colorectal lesions appeared specifically adapted to their local environment, yet insufficiently for full cancerous transformation. We found that metastatic clones were more adapted to the site of origin than to the invaded tissue, suggesting that genetics may be more important for local progression than for the invasion of distant organs. In addition, we used network analyses to investigate evolutionary properties at the system-level, highlighting that different dynamics of malignant progression can be modelled by such a framework in tumour-type-specific fashion. We find that occurrence-based methods can be used to specifically recapitulate the process of cancer initiation and progression, as well as to evaluate the adaptation of genetic clones to given environments. The repeatability observed in the evolution of most tumour types could therefore be harnessed to better predict the trajectories likely to be taken by tumours and preneoplastic lesions in the future.

https://doi.org/10.1111/eva.12781

Cytosolic DNA sensing by the cGAS-STING pathway in cancer

Chanut R, Petrilli V

Med Sci (Paris). 2019 Jun-Jul;35(6-7):527-534

Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) is a universal cytosolic DNA sensor that detects nucleic acids of pathogens. Upon DNA sensing, cGAS triggers the formation of the second intracellular messenger, the cyclic GMP-AMP (cGAMP), which activates the adaptor STING. STING engagement induces the secretion of cytokines and type I interferons that contribute to pathogen clearance. However, there is emerging evidence that cGAS is activated by self DNA in cancer cells and in antigen-presenting cells to trigger an antitumoral response. In this review, we will highlight the current understanding of self DNA sensing by cGAS in the context of cancer.

https://doi.org/10.1051/medsci/2019095

Using proximity ligation assay to detect protein arginine methylation.

Poulard C, Jacquemetton J, Pham TH, Le Romancer M.

Methods. 2019 Sep 6. pii: S1046-2023(19)30191-4

Arginine methylation is now recognized as a major contributor to proteome diversity and is, as such, involved in a large range of cellular processes. There is a growing need for assessing endogenous protein arginine methylation in cells. Besides the classical immunoprecipitation, in situ proximity ligation assay (PLA) is a useful technique allowing at the same time the detection, localization and quantification of arginine methylation of a given protein within a cellular context. Here, we described in depth a standard PLA protocol applied to the detection of arginine methylation in combination with RNA interference and specific methyltransferase inhibitors. We demonstrated that the glucocorticoid receptor is methylated by the arginine methyltransferase PRMT5 inside the nucleus of MCF-7 cells. In addition, the automated quantification of protein arginine methylation performed using Image J is reported. Hence, we demonstrated that PLA offers a novel approach to study protein arginine methylation and could be extended to other post-translational modifications when specific antibodies are available.

https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.09.007

Publications

In vitro transformation of primary human hepatocytes: epigenetic changes and stemness properties

Pez F, Gifu P, Degli-Esposti D, Fares N, Lopez A, Lefrançois L, Michelet M, Rivoire M, Bancel B, Sylla B, Herceg Z, Merle P, Caron de Fromentel C

Exp. Cell Res. 2019

Human hepatocarcinogenesis is a complex process with many unresolved issues, including the cell of origin (differentiated and/or progenitor/stem cells) and the initial steps leading to tumor development. With the aim of providing new tools for studying hepatocellular carcinoma initiation and progression, we developed an innovative model based on primary human hepatocytes (PHHs) lentivirus-transduced with $SV40^{LT+ST}$, $HRAS^{V12}$ with or without hTERT. The differentiation status of these transduced-PHHs was characterized by RNA sequencing (including lncRNAs), and the expression of some differentiation markers confirmed by RT-qPCR and immunofluorescence. In addition, their transformation capacity was assessed by colony formation in soft agar and tumorigenicity evaluated in immune-deficient mice. The co-expression of $SV40^{LT+ST}$ and $HRAS^{V12}$ in PHHs, in association or not with hTERT, led to the emergence of transformed clones. These clones exhibited a poorly differentiated cell phenotype with expression of stemness and mesenchymal-epithelial transition markers and gave rise to cancer stem cell subpopulations. In vivo, they resulted in poorly differentiated hepatocellular carcinomas with a reactivation of endogenous hTERT. These experiments demonstrate for the first time that non-cycling human mature hepatocytes can be permissive to in vitro transformation. This cellular tool provides the first comprehensive in vitro model for identifying genetic/epigenetic changes driving human hepatocarcinogenesis.

https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111643

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

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

https://doi.org/10.1007/s12072-019-09950-7

Publications

Lipoic acid a multi-level molecular inhibitor of tumorigenesis

Farhat D. and Lincet H.

Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019 Oct 26:188317.

We discuss how lipoic acid (LA), a natural antioxidant, induces apoptosis and inhibits proliferation, EMT, metastasis and stemness of cancer cells. Furthermore, owing to its ability to reduce chemotherapy-induced side effects and chemoresistance, LA appears to be a promising compound for cancer treatment.

https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188317

Prognostic Relevance of CCDC88C (Daple) Transcripts in the Peripheral Blood of Patients with Cutaneous Melanoma.

Dunkel Y, Reid A, Ear J, Aznar N, Millward M, Gray E, Pearce R, Ziman M, and Ghosh P.

Scientific Reports, 2018 Dec 21;8(1):18036.

A loss of balance between G protein activation and deactivation has been implicated in the initiation of melanomas, and non-canonical Wnt signaling via the Wnt5A/Frizzled (FZD) pathway has been shown to be critical for the switch to an invasive phenotype. Daple [CCDC88C], a cytosolic guanine nucleotide exchange modulator (GEM) which enhances non-canonical Wnt5A/FZD signaling via activation of trimeric G protein, Gαi, has been shown to serve opposing roles-as an inducer of EMT and invasiveness and a potent tumor suppressor-via two isoforms, V1 (full-length) and V2 (short spliced isoform), respectively. Here we report that the relative abundance of these isoforms in the peripheral circulation, presumably largely from circulating tumor cells (CTCs), is a prognostic marker of cutaneous melanomas. Expression of V1 is increased in both the early and late clinical stages ($p < 0.001$, $p = 0.002$, respectively); V2 is decreased exclusively in the late clinical stage ($p = 0.003$). The two isoforms have opposing prognostic effects: high expression of V2 increases relapse-free survival (RFS; $p = 0.014$), whereas high expression of V1 tends to decrease RFS ($p = 0.051$). Furthermore, these effects are additive, in that melanoma patients with a low V2-high V1 signature carry the highest risk of metastatic disease. We conclude that detection of Daple transcripts in the peripheral blood (i.e., liquid biopsies) of patients with melanoma may serve as a prognostic marker and an effective strategy for non-invasive long-term follow-up of patients with melanoma.

https://doi.org/10.1038/s41598-018-36173-x

Two Isoforms of the Guanine Nucleotide Exchange Factor, Daple/CCDC88C Cooperate as Tumor Suppressors

Ear J, Dunkel Y, Mittal Y, Lim BBC, Liu L, Holda MK, Nitsche U, Barbazán J, Goel A, Janssen KP, Aznar N, Ghosh P

Scientific Reports. 2019 Aug 20;9(1):12124.

Previously, Aznar et al., showed that Daple/CCDC88C enables Wnt receptors to transactivate trimeric G-proteins during non-canonical Wnt signaling via a novel G-protein binding and activating (GBA) motif. By doing so, Daple serves two opposing roles; earlier during oncogenesis it suppresses neoplastic transformation and tumor growth, but later it triggers epithelial-to-mesenchymal-transition (EMT). We have identified and characterized two isoforms of the human Daple gene. While both isoforms cooperatively suppress tumor growth via their GBA motif, only the full-length transcript triggers EMT and invasion. Both isoforms are suppressed during colon cancer progression, and their reduced expression carries additive prognostic significance. These findings provide insights into the opposing roles of Daple during cancer progression and define the G-protein regulatory GBA motif as one of the minimal modules essential for Daple's role as a tumor suppressor.

https://doi.org/10.1038/s41598-019-48420-w

EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ORGANISES PAR DES MEMBRES DU CRCL

4ème Symposium CRCL - bilan

La 4ème édition du Symposium International du CRCL s'est déroulée du 2 au 4 octobre 2019 au Centre de Congrès de Lyon. Retour sur cet événement majeur pour le CRCL.

Pour cette quatrième édition, le CRCL a eu l'honneur d'accueillir 20 conférenciers invités de renommée internationale, qui ont présenté leurs travaux sur les dernières avancées de la recherche en cancérologie. Le programme scientifique, articulé autour de 4 sessions plénières, a été complété par 13 présentations sélectionnées sur abstracts ainsi que par des sessions poster teasers.
Dans ce cadre, plusieurs membres du CRCL ont pu présenter leurs travaux : **Gabriel Ichim** (chef d'équipe), **Yenkel Grinberg-Bleyer** (chef d'équipe) et **Jean-Jacques Diaz** (chef d'équipe) dans le cadre de présentations invitées; **Carla Frau** (éq. Plateroti), **Anda Huna** (éq. Bernard), **Alexandra Lainé** (éq. Marie) et **Pierre Martinez** (éq. Saintigny) après sélection sur abstracts; et **Peter Mulligan** (chef d'équipe), **Agnès Tissier** (éq. Puisieux), **Camille Léonce** (éq. Saintigny), **Sophie Bachy** (éq. Rimokh/Gillet), **Paola Bonaventura** (éq. Caux), **Thomas Schott** (éq. Mehlen) pour les poster teasers.

Pour cette édition, 47 sponsors et partenaires ont apporté leur soutien à l'événement. Le CRCL remercie tout particulièrement le Centre Léon Bérard, le LYRICAN, la Fondation Synergie Lyon Cancer, le LabEx DevWeCan, l'Institut Convergence PLACAN ainsi que les Hospices Civils de Lyon pour leur aide précieuse.

©Romain Etienne / Item

Un grand merci aussi à l'ensemble des membres du comité d'organisation qui se sont impliqués dès fin 2018 pour mener à bien l'organisation de cet événement, merci à l'ensemble des bénévoles pour l'accueil des participants ainsi qu'aux membres des différents jurys posters!
Enfin bravo aux 4 lauréates des prix posters qui ont été décernés par le Cancéropôle CLARA et notamment à **Paola Bonaventura** (éq. Caux).

Cette édition aura été une réussite avec l'accueil de 550 participants en provenance de 17 pays et près de 130 posters scientifiques. Les résultats de l'enquête de satisfaction menée auprès des participants soulignent la qualité scientifique de l'événement

Rendez-vous à l'automne 2021 pour la 5ème édition du Symposium CRCL!

Retrouvez les photos de l'événement sur la galerie en ligne.
Vous pouvez les télécharger avec le code: **crcl**

Conférence Aurastem 2019

Michelina Plateroti, participant au bureau de l'Association Auvergne Rhône-Alpes pour le recherche sur les cellules souches, a co-organisé le premier congrès de l'association qui s'est tenu à Lyon le 8 juillet 2019. L'objectif de cette journée était de réunir autour de présentation scientifiques les équipes de recherche de la région travaillant sur les cellules souches.

PARTICIPATION AUX ACTIONS CARITATIVES / GRAND PUBLIC

Les P'tit Génies – Faites de la science à l'IHOPe !

A l'occasion de la Fête de la Science 2019, l'association Les P'tits Génies de l'IHOPe a proposé une après-midi d'animations le mercredi 16 octobre dans le hall d'entrée de l'IHOPe. Cet événement a été l'occasion pour les bénévoles de présenter de nombreux ateliers scientifiques sur les thèmes de la Chimie, de l'Astronomie et des Mathématiques aux enfants et à leurs parents et de faire découvrir leur action aux personnels du CLB et du CRCL. L'ensemble des participants a aussi pu assister - et participer ! - à une représentation d'un spectacle vivant autour de la Chimie.

Les P'tits Génies ont impliqué d'autres associations pour cette 2ème édition : (APPEL, Les Blouses Roses, Ebulliscience, Les Savants Fous et la Maison des Mathématiques et de l'Informatique) et ont reçu le soutien de nombreux partenaires (Action départementale de la Fête de la Science, Université de Lyon/POP Sciences, l'Atelier du Quai, CNRS, Poussières d'Etoiles, CNES et bien d'autres !).

L'association Les P'tits Génies de l'IHOPe anime des ateliers scientifiques tous les mercredis toute l'année. N'hésitez pas à les contacter par mail si vous souhaitez participer ou les soutenir : lespetitsgeniesihope@lyon.unicancer.fr

2500 Voix : Ensemble, unissons nos voix contre les cancers des enfants et adolescents

Lancé en janvier 2019, le collectif *2500 Voix* met en synergie des parents, des associations, d'anciens patients et les scientifiques du réseau national de recherche React-4Kids, pour communiquer sur les cancers pédiatriques et les enjeux de la recherche fondamentale au travers d'une démarche collective.

2500 Voix organise notamment l'événement «Une Nuit pour 2500 Voix», le 15 février, à l'occasion de la journée mondiale des cancers pédiatriques. Destiné à porter la voix des enfants atteints de cancers et à soutenir la recherche, cette manifestation invite les acteurs de la lutte contre les cancers pédiatriques à s'unir pour organiser des concerts partout en France. Cette année, 2500 Voix propose également aux scolaires de créer le nouvel hymne de l'évènement en participant au concours « Tous en Choeur contre les cancers de l'enfant ! ».

Si vous souhaitez participer à ce projet vous pouvez contacter unenuitpour2500voix@gmail.com

Pour plus d'informations : http://2500voix.org/

Lancement de l'association Melarnaud

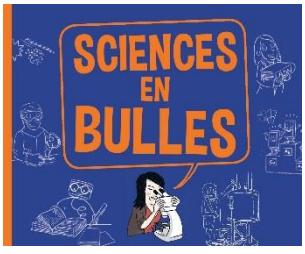
Julie Caramel et **Stéphane Dalle** ont participé à la soirée de lancement de l'association Melarnaud « une bouteille pour l'espoir » . Cette association, parrainée par Pierre Arditi, vise à soutenir la lutte contre le mélanome par la recherche médicale et l'accompagnement des personnes qui en sont atteintes. Cette soirée aura permis à l'association de des fonds au profit de la recherche sur le mélanome menée par l'équipe de Julie Caramel et Stéphane Dalle.

La Ligue Contre le Cancer - Repas dansants

Nicolas Aznar (éq. Renno) a participé au repas dansant de la Ligue de l'Ain, organisé par la délégation de Montrevel en Bresse, à Foissiat le dimanche 13 octobre. Il y a présenté officiellement le projet « Erk Protein-Protein Interaction Inhibitors in cancer » financé pour 3 ans par la Ligue.

Laurent Bartholin, **Nicolas Aznar** (éq. Renno) et **Anne-Laure Huber** (éq. Petrilli) vont participer au repas dansant du samedi 16 novembre 2019, organisé par la délégation de Chalamont, au profit de La Ligue contre le cancer

Sciences en bulles



Dans le cadre de la Fête de la science 2019, **Fleur Chapus** (éq. Zoulim) a participé à l'opération *Science en Bulles* qui édite depuis 4 ans un livre mettant en lumière des sujets de recherche universitaires conduits par des doctorants. Porté notamment par le groupe *Sciences pour tous* et le Ministère de la Culture et réalisé par le duo de bédéistes *Peb et Fox,* l'opus 2019 présente la démarche scientifique sous une forme qui se veut accessible, originale et distrayante : la bande dessinée.

Fleur Chapus a ainsi fait partie des 12 ambassadeurs 2019 à travers la présentation de son sujet de thèse, intitulé pour l'occasion « HBV, un virus bien caché ». La bande dessinée, éditée à 80 000 exemplaires, est aujourd'hui disponible dans de nombreuses librairies, dans les CDI des collèges et lycées français, mais aussi dans les bibliothèques universitaires et municipales.

Promotion de l'égalité homme/femme dans les filière scientifiques

Judith Fresquet (éq. Zoulim) participe depuis 3 ans au réseau *ITD Ingenieur.e Technicien.ne de Demain* qui promeut l'égalité homme/femme dans les filière scientifiques et technique auprès d'un public de collégiens et lycées.

Judith s'implique en participant à des demies journée d'intervention dans des établissements scolaires où elle présente son métier d'ingénieure ainsi que son parcours d'étude.

Plus d'information sur cette action sur *:* https://objectifpouremploi.fr/orientation/ingenieure-technicienne-demain-itd/

Un comité de réflexion sur la thématique de l'égalité homme/femme se met en place au CRCL, sous l'impulsion de Charles Dumontet (Directeur adjoint) et incluant notamment Virginie Petrilli et Isabelle Chemin, toutes deux référentes pour le CNRS.

FELICITATIONS !

Promotions, prix et autres distinctions

Prix René et Andrée Duquesne 2019 a été remis à **Alain Puisieux** le 09 septembre 2019 par le Comité de La Ligue Contre le Cancer de Paris, pour ses travaux sur la plasticité des cellules cancéreuses.

Jonathan Lopez (éq. Rimokh/Gillet) est lauréat du Prix « jeune chercheur en cancérologie » décerné par le comité de l'Ain de La Ligue contre le cancer et l'association des Amis de l'Université de Lyon, pour son projet de prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans les cancers ovariens avancés.

Marie Laure Plissonnier (équipe M Levrero) est lauréate du concours externe Ingénieure de recherche Inserm le 17 octobre dernier.

Le CRCL accueillera d'ici la fin de l'année **Karim Haidara**, lauréat du concours CNRS pour le poste d'Ingénieur d'Etude « administrateur des système d'information ».

Soutenances de thèses

Elodie Roger (éq. Bartholin), a soutenu sa thèse intitulée « Implication du TGFb dans le remodelage nerveux associé à l'adénocarcinome canalaire pancréatique » le 26 septembre.

Mario Flores Violante (éq.Maguer-Satta), a soutenu sa thèse intitulée "Role of the Bone Morphogenetic Proteins pathway in leukemic stem cell regulation and resistance in acute myeloid leukemia" le 16 septembre.

Matthias Godart, éq. Plateroti a soutenu sa thèse intitulée « Interactions fonctionnelles entre voies signalétiques intrinsèques et voie des hormones thyroïdiennes dans les cellules souches et progéniteurs de l'épithélium intestinal » le 20 septembre.

Yajie Zhao (éq. Rimokh/Gillet) a soutenu sa thèse intitulée « Etude du rôle des voies de signalisation des Activins dans l'initiation du cancer du pancréas » le 27 septembre.

Karam Yacoub (éq. Blay/Castets) a soutenu sa thèse intitulée « role of TGF-b in pancreatic adenocarcinoma and Rhbdomyosarcoma, exploration of cytokine with many facets » le 9 octobre

Lucie Malbeteau (éq. Le Romancer) a soutenu sa thèse intitulée « PRMT1, un nouveau corégulateur de la signalisation de la progestérone dans le cancer du sein » le 11 octobre.

Alexandra Lainé (éq. Marie) a soutenu sa thèse intitulée « Étude du rôle de l'intégrine αvβ8 exprimée par les lymphocytes T régulateurs en contextes physiologique et tumoral » le 17 octobre.

Romain Barnault (éq. Zoulim) soutiendra sa thèse sur le thème de la régulation de la netrine-1 par l'inflammation hépatique le 19 décembre, au cours Albert Thomas.

Jean-Yves Blay élu président d'Unicancer pour 3 ans

Le **Pr Jean-Yves Blay**, Directeur du Centre Léon Bérard et Co-directeur, avec Marie Castets, de l'équipe « Mort cellulaire et cancers pédiatriques », a été élu président de la Fédération nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer Unicancer pour un mandat de 3 ans. En expliquant les grandes orientations qu'il souhaitait mettre en œuvre pour le plan 2019-2022 d'Unicancer, Jean-Yves Blay a indiqué qu'il développerait rapidement un programme stratégique à la hauteur des nombreux défis de notre système de santé.

Appels à projets

Le projet IP-cure-B coordonné par **Fabien Zoulim** a été retenu dans le cadre de l'appel à projets H2020-SC1-2019. Ce projet vise à évaluer de nouveaux concepts thérapeutiques « HBV cure ».

L'équipe Caramel/Dalle a obtenu un financement à l'AO Sign it 2019, Signatures de réponse à l'immunothérapie, de la Fondation ARC pour son projet "BIRDMAN: Biomarkers of Response to Adjuvant Immunotherapy in Melanoma".

Le projet « Erk Protein-Protein Interaction Inhibitors in cancer » porté par **Toufik Renno** et **Nicolas Aznar** (éq. Renno) est lauréat de la Ligue de l'Ain. Le projet est financé sur 3 ans à partir de Janvier 2020.

Le projet « Phenotypic Diversity and Dynamics of Resistance in Breast Cancer » porté par **Pierre Martinez** (éq. Saintigny), a été sélectionné dans le cadre de l'appel d'offres 2019 « Approches *Single Cell* pour l'étude des processus oncogéniques » (Plan Cancer).

Le projet « Ré-évaluation des co-infections HBV et HDV en Amazonie Brésilienne : rôle des interactions génotypiques et des facteurs immunologiques dans l'histoire naturelle » porté par **Isabelle Chemin** et Maria Isabel Schinoni (Universidade Federal da Bahia, Brésil) a été retenu dans le cadre du 2ème appel à projet Recherche cliniques 2019 de l'ANRS pour un financement de 24 mois.

Le programme collaboratif « Importance de l'interaction entre le gène homéotique Cdx2 et le récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes TRα1 dans la détermination et la sensibilité/résistance aux traitements anticancereux des cellules souches cancéreuses de l'intestin », porté par **Michelina Plateroti** a été retenu pour un financement de 36 mois dans le cadre de l'appel d'offre INCA PLBIO2019.

Vie Interne CRCL

2ème rencontre des doctorants du CRCL

La deuxième rencontre des doctorants du CRCL, sur le thème « Public/Privé », se déroulera le mardi 19 novembre à 9h30 en amphithéâtre de physique sur le site de la faculté Rockefeller. Trois conférenciers interviendront dans le cadre de cette rencontre :

- **Toufic Renno**, Directeur de Recherche Inserm, responsable d'équipe au CRCL et fondateur et CSO de la société ERKimmune
- Mathieu Nivon, responsable relations entreprises pour le doctorat à l'Université de Lyon
- Julien Chlasta, président co-fondateur de BioMeca SAS

Par ailleurs la communauté des doctorants du CRCL dispose désormais d'un groupe LinkedIn (https://www.linkedin.com/groups/13753784/) animé par **Ingrid Masse** et **Caroline Moyret-Lalle**. Un bon moyen de rester informé !

1ère réunion d'accueil des nouveaux entrants CRCL

La première réunion d'accueil des nouveaux entrants CRCL s'est déroulée le jeudi 7 novembre. Plus de 40 personnes ont assisté à cette matinée introduite par **Jean-Yves Blay**, qui, en tant que Directeur Général de du Centre Léon Bérard, a souhaité la bienvenue aux nouveaux entrants et a souligné l'importance de la recherche menée au CRCL.

Patrick Mehlen, Directeur du CRCL, a ensuite présenté le CRCL, son organisation ainsi que son environnement institutionnel avant que **Charles Dumontet,** Directeur adjoint, introduise les Hospices Civils de Lyon (partenaire hospitalier du CRCL) ainsi que le Cancéropôle CLARA.

La seconde partie de la cette réunion a été dédiée à la présentation des outils d'information communs (site extranet et Pass'CRCL), permettant aux différents intervenants de l'équipe de gestion d'aborder des sujets transversaux : **Cécile Vercherat** pour les plateformes technologiques, **Blandine Bruneel** pour les ressources humaines, **Cathy Biota** pour l'hygiène et sécurité, et **Pierre Chaumont** pour la communication.

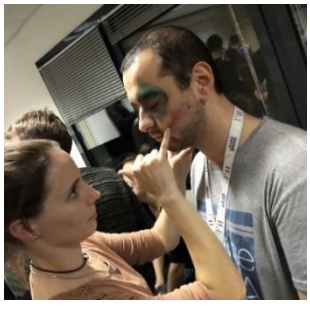
Pour conclure cette matinée les personnes présentes ont pu assister à une présentation de l'action de valorisation scientifique menée par la direction de la recherche du CLB (présentation par **Loic Sebileau/Cécile Tardy**) ainsi que de l'association Les P'tits Génies de l'IHOPe (**Anne Vincent/Caroline Isaac**) et des Afterworks CRCL (**Dorian Ziegler/Caroline Isaac**). Cette réunion d'accueil a vocation à être organisée régulièrement. N'hésitez pas à nous faire remonter vos commentaires et suggestions d'amélioration.

Retour sur l'Afterwork Halloween & Prochaines Dates

Vous avez été près de 80 à participer à la soirée spéciale Halloween, organisée par la Team Afterwork le 29 octobre. Les déguisements horrifiques étaient au rendez-vous et l'atelier maquillage ainsi que le quizz sur les films d'horreur ont remporté un franc succès.

Les afterworks auront lieu désormais tous les mois. **Prochains rendez-vous le 21 jeudi 21 novembre (thème surprise) et le 17 décembre pour l'afterwork de Noël !**

N'oubliez pas de vous inscrire en envoyant un mail à **moveyourcrcl@hotmail.com**



A vos agendas

8-10 juin 2020 : 2nd Symposium on Immune Response in Cancer and Infection.
Les inscriptions et soumissions d'abstratcs sont ouvertes sur www.irci2020.insight-outside.fr

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

Ils arrivent…

… ils partent

Joseph Trojani a rejoint **le CRCL** au poste d'agent d'accueil.

Le **Dr. Flor Pujol** (IVIC, Caracas, Vénézuela) rejoint l'équipe Merle/Chemin pour 5 mois (Septembre-Janvier), dans le cadre du programme d'accueil de l'Institut d'Etudes Avancées de l'Université de Lyon Collegium. Le **Dr Davi Kuhn**, (Campus France, Porto Alegre) et **Rayan Maryse Toyé** (3ème année de thèse) ont aussi rejoint l'équipe.

L'équipe Caramel/Dalle accueille **Simon Durand** en post-doctorat ainsi que **Noémie Lopez-Ramirez** qui démarre sa thèse (bourse BMIC) sous la direction de Ingrid Masse.

Guilhem Lalle et **Allison Voisin** commencent respectivement une thèse et un postdoctorat au sein de l'équipe Grinberg-Bleyer.

Théo La Rosa rejoint l'équipe Plateroti en tant que Assistant Ingénieur.

Après l'obtention de sa thèse au sein de l'équipe Plateroti, **Matthias Godart** rejoint l'équipe Renno pour travailler avec **Nicolas Aznar** sur "la preuve de concept: optimisation de la culture organoïdes/tumoroïdes" en partenariat avec la SATT Pulsalys et la plateforme ex vivo/organoïdes.

L'équipe Maguer-Satta accueille **Emma Risson** et **Léa Barral**, dans le cadre de leur doctorat, ainsi que **Simon Aho**, étudiant en Master 2.

Après 5 années passées au CRCL et notamment sa thèse dans l'équipe Le Romancer, **Lucie Malbéteau** quitte le CRCL.

Nous souhaitons une excellente retraite à **Robert Dante**, DR Inserm dans l'équipe Mehlen depuis la création du CRCL en 2011.

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