La Newsletter du CRCL n°25

Juillet - octobre 2018

EDITO

Alain Puisieux, Directeur

La période actuelle restera comme une étape importante de l'évolution à venir du CRCL. Comme vous le savez tous, le Conseil Scientifique International du CRCL (SAB : Scientific Advisory Board) s'est réuni sous la présidence du Professeur Eric Solary les 27 et 28 septembre derniers. Deux avis déterminants pour l'avenir de notre Centre leur étaient demandés : un avis sur le prochain Directeur pour le contrat 2021-2015 et un avis sur les équipes qui feront partie du projet qui sera présenté devant l'HCERES.

Concernant la Direction à venir du CRCL, 3 candidats étaient déclarés : Patrick Mehlen et Charles Dumontet, Directeurs adjoints actuels du CRCL, et Antonio Iavarone, Professeur à l'Université de Columbia (New York). Prenant en considération son implication dans la structuration du site et sa visibilité scientifique internationale, les membres du SAB ont retenu la candidature de Patrick Mehlen, tout en insistant sur la qualité des 3 candidats.

Concernant les équipes constituantes du CRCL dans le contexte du prochain contrat quinquennal et suite aux entretiens réalisés par le Conseil de Direction en 2017 avec tous les candidats chefs d'équipe et l'envoi de chacun des projets aux membres du SAB, 17 des 29 porteurs de projet ont été auditionnés. Douze ont été validés sur la base de critères très stricts de compétitivité internationale. Le Conseil de direction avait décidé de suivre l'intégralité des recommandations. Une étape importante du projet à construire concerne maintenant l'accompagnement de tous les membres des équipes non retenues. Je tiens personnellement à insister sur le fait que les projets étaient tous de qualité. C'est dans ce contexte que l'accompagnement à réaliser est essentiel afin de trouver les solutions les meilleures, tout en assurant le renouvellement indispensable à la vie de toute structure de recherche et une qualité de vie (locaux et fonctionnement) optimale.

Au total, 24 équipes sont donc aujourd'hui retenues pour participer au prochain contrat quinquennal du CRCL. Les responsables de ces 24 équipes se sont réunis le 5 novembre dernier pour élire le prochain Directeur. Suite au retrait de la candidature de A. Iavarone, Patrick Mehlen et Charles Dumontet ont décidé de se présenter ensemble, Patrick en qualité de Directeur et Charles en qualité de Directeur adjoint. Cette proposition a reçu un vote favorable à une très large majorité (20 oui, 4 blancs). Je tiens naturellement à féliciter très chaleureusement Patrick et Charles et je me réjouis de leur Direction à venir. Pour ma part, après plus de 15 ans de Direction d'unité dont déjà 7 de Direction du CRCL, je passerai le relais progressivement au cours de ces prochains mois avec une analyse sereine du chemin parcouru et une vision résolument ambitieuse et optimiste quant à l'avenir de notre Centre.

Articles Scientifiques CRCL

Page 2-10

Alain Puisieux Lauréat du Grand Prix Ruban Rose

Page 11

2nd édition du colloque « Comprendre pour soigner »

Page 11

Fête de la science, journée portes ouvertes : découvrez l'implication des membres du CRCL auprès du grand public

Page 12-13

Départ en retraite de Dominique Pianetti

Page 14

Université Claude Bernard Lyon 1 · cnrs · Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale · Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard

PUBLICATIONS CRCL

Release of c-FLIP brake selectively sensitizes human cancer cells to TLR3-mediated apoptosis.

Alkurdi L, Virard F, Vanbervliet B, Weber K, Toscano F, Bonnin M, Le Stang N, Lantuejoul S, Micheau O, Renno T, Lebecque S, Estornes Y.

Cell Death & Disease **volume 9**, Article number: 874 (2018)

Toll-like receptor 3 (TLR3) mediates innate immune responses by sensing viral dsRNA, but also induces apoptosis selectively in cancer cells. Our analysis by immunohistochemistry revealed that TLR3 is frequently overexpressed in 130 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients' samples compared with normal bronchial epithelium ($P < 0.0001$, Mann–Whitney test), supporting the therapeutic potential of TLR3 ligand for this type of cancer. However, a proportion of TLR3-expressing cancer cell lines, including NSCLC, remain resistant to TLR3-mediated apoptosis, and the underlying mechanism of resistance remains unclear. We here investigated the molecular basis conferring resistance to non-transformed vs. transformed cells against TLR3-mediated cell death. In non-transformed epithelial cells cellular FLICE-like inhibitory protein (c-FLIP) and cellular Inhibitor of APoptosis (cIAPs) ubiquitin ligases exerted an efficient double brake on apoptosis signaling. In contrast, releasing only one of these two brakes was sufficient to overcome the resistance of 8/8 cancer cell lines tested. Remarkably, the release of the c-FLIP, but not cIAPs, brake only results in the sensitization of all human cancer cells to TLR3-mediated apoptosis. Taking advantage of the difference between transformed and non-transformed cells, we developed a rational strategy by combining the chemotherapeutic agent paclitaxel, which decreases c-FLIP expression, with TLR3 ligand. This combination was highly synergistic for triggering apoptosis in cancer cells but not in non-transformed cells. In vivo, the combination of paclitaxel with dsRNA delayed tumor growth and prolonged survival in a mouse xenograft lung tumor model. In conclusion, combining the release of the c-FLIP brake with TLR3 ligand synergizes to selectively kill cancer cells, and could represent an efficient and safe therapy against TLR3-expressing cancers such as NSCLC.

Lien PubMed: https://www.nature.com/articles/s41419-018-0850-0

MAVS deficiency induces gut dysbiotic microbiota conferring a proallergic phenotype

Plantamura E, Dzutsev A, Chamaillard M, Djebali S, Moudombi L, Boucinha L, Grau M, Macari C, Bauché D, Dumitrescu O, Rasigade JP, Lippens S, Plateroti M, Kress E, Cesaro A, Bondu C, Rothermel U, Heikenwälder M, Lina G, Bentaher-Belaaouaj A, Marie JC, Caux C, Trinchieri G, Marvel J, Michallet MC.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Oct 9;115(41):10404-10409.

Prominent changes in the gut microbiota (referred to as "dysbiosis") play a key role in the development of allergic disorders, but the underlying mechanisms remain unknown. Study of the delayed-type hypersensitivity (DTH) response in mice contributed to our knowledge of the pathophysiology of human allergic contact dermatitis. Here we report a negative regulatory role of the RIG-I-like receptor adaptor mitochondrial antiviral signaling (MAVS) on DTH by modulating gut bacterial ecology. Cohousing and fecal transplantation experiments revealed that the dysbiotic microbiota of *Mavs* $^{-/-}$ mice conferred a proallergic phenotype that is communicable to wild-type mice. DTH sensitization coincided with increased intestinal permeability and bacterial translocation within lymphoid organs that enhanced DTH severity. Collectively, we unveiled an unexpected impact of RIG-I-like signaling on the gut microbiota with consequences on allergic skin disease outcome. Primarily, these data indicate that manipulating the gut microbiota may help in the development of therapeutic strategies for the treatment of human allergic skin pathologies.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249647

Publications CRCL

Increased expression of the thyroid hormone nuclear receptor TRα1 characterizes intestinal tumors with high Wnt activity.

Oncotarget

Uchuya-Castillo J, Aznar N, Frau C, Martinez P, Le Nevé C, Marisa L, Penalva LOF, Laurent-Puig P, Puisieux A, Scoazec JY, Samarut J, Ansieau S, Plateroti M.
Oncotarget. 2018 Jul 24;9(57):30979-30996.

Our previous work demonstrated a key function of the thyroid hormone nuclear receptor TRα1, a T3-modulated transcription factor, in controlling intestinal development and homeostasis *via* the Wnt and Notch pathways. Importantly, increased expression of TRα1 in the intestinal epithelium in a mutated *Apc* genetic background (*vil*-TRα1/Apc$^{+/1638N}$ mice) accelerated tumorigenesis and contributed to a more aggressive tumor phenotype compared to that of the *Apc* mutants alone. Therefore, the aim of this study was to determine the relevance of this synergistic effect in human colorectal cancers and to gain insights into the mechanisms involved. We analyzed cohorts of patients by *in silico* and experimental approaches and observed increased TRα1 expression and a significant correlation between TRα1 levels and Wnt activity. TRα1 loss-of-function and gain-of-function in Caco2 cell lines not only confirmed that TRα1 levels control Wnt activity but also demonstrated the role of TRα1 in regulating cell proliferation and migration. Finally, upon investigation of the molecular mechanisms responsible for the Wnt-TRα1 association, we described the repression by TRα1 of several Wnt inhibitors, including *Frzb*, *Sox17* and *Wif1*. In conclusion, our results underline an important functional interplay between the thyroid hormone nuclear receptor TRα1 and the canonical Wnt pathway in intestinal cancer initiation and progression. More importantly, we show for the first time that the expression of TRα1 is induced in human colorectal cancers.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123421

Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate.

Gastroenterology

Ducheix S, Peres C, Härdfeldt J, Frau C, Mocciaro G, Piccinin E, Lobaccaro JM, Desantis S, Chieppa M, Bertrand-Michel J, Plateroti M, Griffin JL, Sabbà C, Ntambi JM, Moschetta A.
Gastroenterology. 2018 Jul 29. pii: S0016-5085(18)34820-0.

BACKGROUND & AIMS:
The enzyme stearoyl-coenzyme A desaturase 1 (SCD or SCD1) produces monounsaturated fatty acids by introducing double bonds into saturated bonds between carbons 9 and 10, with oleic acid as the main product. SCD1 is present in the intestinal epithelium, and fatty acids regulate cell proliferation, so we investigated the effects of SCD1-induced production of oleic acid in enterocytes in mice.

METHODS:
We generated mice with disruption of Scd1 selectively in the intestinal epithelium (iScd1$^{-/-}$ mice) on a C57BL/6 background; iScd1$^{+/+}$ mice were used as controls. We also generated iScd1$^{-/-}$Apc$^{Min/+}$ mice and studied cancer susceptibility. Mice were fed a chow, oleic acid-deficient, or oleic acid-rich diet. Intestinal tissues were collected and analyzed by histology, reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, immunohistochemistry, and mass spectrometry, and tumors were quantified and measured.

RESULTS:
Compared with control mice, the ileal mucosa of iScd1$^{-/-}$ mice had a lower proportion of palmitoleic (C16:1 n-7) and oleic acids (C18:1 n-9), with accumulation of stearic acid (C18:0); this resulted a reduction of the Δ9 desaturation ratio between monounsaturated (C16:1 n-7 and C18:1 n-9) and saturated (C16:0 and C18:0) fatty acids. Ileal tissues from iScd1$^{-/-}$ mice had increased expression of markers of inflammation activation and crypt proliferative genes compared with control mice. The iScd1$^{-/-}$Apc$^{Min/+}$ mice developed more and larger tumors than iScd1$^{+/+}$Apc$^{Min/+}$ mice. iScd1$^{-/-}$Apc$^{Min/+}$ mice fed the oleic acid-rich diet had reduced intestinal inflammation and significantly lower tumor burden compared with mice fed a chow diet.

CONCLUSIONS:
In studies of mice, we found intestinal SCD1 to be required for synthesis of oleate in the enterocytes and maintenance of fatty acid homeostasis. Dietary supplementation with oleic acid supplementation reduces intestinal inflammation and tumor development in mice.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063922

Publications CRCL

A novel mouse model of testicular granulosa cell tumors.
Fang X, Ni N, Gao Y, Vincent DF, Bartholin L, Li Q.
Mol Hum Reprod (2018), 24(7): 343-356

In an earlier study, we demonstrated that constitutively active TGFB receptor 1 (TGFBR1) in ovarian somatic cells promotes the development of ovarian GrCTs. To identify the impact of dysregulation of TGFB signaling on the testis, we generated mice with constitutive activation of TGFBR1 using anti-Mullerian hormone receptor type 2 (Amhr2)-Cre recombinase. The effect of constitutively active TGFBR1 on testis development and the timeline of testicular tumor formation were examined. Mice harboring constitutively active TGFBR1 in the testes developed tumors resembling testicular GrCTs, a rare type of tumors in the testis. The formation of testicular tumors led to altered cell proliferation, loss of germ cells and defective spermatogenesis. Immunohistochemically, these tumors were positive for inhibin alpha (INHA), forkhead box O1 (FOXO1), and more importantly, forkhead box L2 (FOXL2), a protein specifically expressed in the ovary and required for normal granulosa cell differentiation and function. Consistent with the immunohistochemical findings, FOXL2 proteins were only detectable in testes of TGFBR1-CAAcre mice but not those of controls by western blotting, suggesting potential alteration of Sertoli cell fate. To explore mechanisms underlying the tumor-promoting effect of TGFBR1 overactivation, we examined the expression of beta-catenin (CTNNB1) known to be involved in testicular GrCT development. The results revealed increased expression of CTNNB1 in testicular tumors in TGFBR1-CAAcre mice. Collectively, this study uncovered tumorigenic function of enhanced TGFB signaling in the testis. Our finding that dysregulation of TGFB signaling results in the development of testicular GrCTs supports a common origin between Sertoli cells and granulosa cells, and highlights the paramount importance of balanced TGFB signaling in reproduction and development.

Lien Pubmed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/29788434

Immune therapies in pancreatic ductal adenocarcinoma: where are we now?
Hilmi M, Bartholin L, Neuzillet C.
World J Gastroenterol (2018), 24 (20): 2137-2151

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the deadliest cancers, mostly due to its resistance to treatment. Of these, checkpoint inhibitors (CPI) are inefficient when used as monotherapy, except in the case of a rare subset of tumors harboring microsatellite instability (< 2%). This inefficacy mainly resides in the low immunogenicity and non-inflamed phenotype of PDAC. The abundant stroma generates a hypoxic microenvironment and drives the recruitment of immunosuppressive cells through cancer-associated-fibroblast activation and transforming growth factor β secretion. Several strategies have recently been developed to overcome this immunosuppressive microenvironment. Combination therapies involving CPI aim at increasing tumor immunogenicity and promoting the recruitment and activation of effector T cells. Ongoing studies are therefore exploring the association of CPI with vaccines, oncolytic viruses, MEK inhibitors, cytokine inhibitors, and hypoxia- and stroma-targeting agents. Adoptive T-cell transfer is also under investigation. Moreover, translational studies on tumor tissue and blood, prior to and during treatment may lead to the identification of biomarkers with predictive value for both clinical outcome and response to immunotherapy.

Lien Pubmed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/29853732

Publications CRCL

TGFβ inhibition restores a regenerative response in acute liver injury by suppressing paracrine senescence.

Bird TG, Müller M, Boulter L, Vincent DF, Ridgway RA, Lopez-Guadamillas E, Lu WY, Jamieson T, Govaere O, Campbell AD, Ferreira-Gonzalez S, Cole AM, Hay T, Simpson KJ, Clark W, Hedley A, Clarke M, Gentaz P, Nixon C, Bryce S, Kiourtis C, Sprangers J, Nibbs RJB, Van Rooijen N, Bartholin L, McGreal SR, Apte U, Barry ST, Iredale JP, Clarke AR, Serrano M, Roskams TA, Sansom OJ, Forbes SJ.

Sci Transl Med (2018), 10 (454)

Liver injury results in rapid regeneration through hepatocyte proliferation and hypertrophy. However, after acute severe injury, such as acetaminophen poisoning, effective regeneration may fail. We investigated how senescence may underlie this regenerative failure. In human acute liver disease, and murine models, p21-dependent hepatocellular senescence was proportionate to disease severity and was associated with impaired regeneration. In an acetaminophen injury mouse model, a transcriptional signature associated with the induction of paracrine senescence was observed within 24 hours and was followed by one of impaired proliferation. In mouse genetic models of hepatocyte injury and senescence, we observed transmission of senescence to local uninjured hepatocytes. Spread of senescence depended on macrophage-derived transforming growth factor-β1 (TGFβ1) ligand. In acetaminophen poisoning, inhibition of TGFβ receptor 1 (TGFβR1) improved mouse survival. TGFβR1 inhibition reduced senescence and enhanced liver regeneration even when delivered beyond the therapeutic window for treating acetaminophen poisoning. This mechanism, in which injury-induced senescence impairs liver regeneration, is an attractive therapeutic target for developing treatments for acute liver failure.

Lien PubMed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30111642

Prognostic stratification of resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Past, present and future.

Barhli A, Cros J, Bartholin L, Neuzillet C.

Dig Liver Dis (2018), 50(10): 979-990.

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is the digestive cancer with the poorest prognosis, with a 5-year overall survival rate of 7%. Complete surgical resection followed by adjuvant chemotherapy is the only treatment with curative intent. However, many patients with an apparently localized disease who may undergo primary tumor resection already have micro-metastatic disease and will promptly develop metastases. Considering the significant rate of morbidity and mortality upon pancreatic surgery, the pre-operative identification of patients with an aggressive disease is therefore a major clinical issue. Although tumor size, differentiation, margins, and lymph node invasion are the main "classical" prognostic factors, they are not sufficient to fully predict early disease recurrence. In the last decade, multi-omics high-throughput analyses have provided a new insight into PDAC biology and have led to the description of multiple molecular subtypes, with a significant prognostic value for most of them, but that have not yet been transposed to routine clinical practice, mainly due to poor availability of tumor tissue material prior to surgical resection. In this review, we provide an overview of the current status of clinico-pathological and molecular biomarkers (tumor and blood) to predict early recurrence, and their implications for clinical practice and future research development.

Lien PubMed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30205952

Publications CRCL

CD73 inhibition by purine cytotoxic nucleoside analogue-based diphosphonates.
Dumontet C, Peyrottes S, Rabeson C, Cros-Perrial E, Geant PY, Chaloin L, Jordheim LP
Eur J Med Chem. 2018 Sep 5;157:1051-1055. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.035.
Epub 2018 Aug 17.

The ecto-5'-nucleotidase CD73 has emerged as an important drug target in oncoimmunology as well as in other diseases. We describe new ADP analogues as CD73 inhibitors based on the replacement of the adenosine moiety, in the reference inhibitor APCP, by purine nucleoside analogues. Compounds were assessed for CD73 inhibition both on purified recombinant protein and on CD73-expressing cancer cells. The clofarabine-containing compound (2) was shown to be more potent than APCP with IC50 values of 0.18 µM (vs. 3.8 µM) on purified protein and 0.24 µM (vs. 23.6 µM) on CD73 expressed on cells. This work gives additional insights into structure-activity relationship of substrate-analogues as CD73 inhibitors.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176535

Targeting the phospholipase A2 receptor ameliorates premature aging phenotypes.
Griveau A, Wiel C, Le Calvé B, Ziegler DV, Djebali S, Warnier M, Martin N, Marvel J, Vindrieux D, Bergo MO, Bernard D.
Aging Cell, 2018 Sep 14:e12835. doi: 10.1111/acel.12835.

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a lethal premature aging that recapitulates many normal aging characteristics. This disorder is caused by mutation in the LMNA gene leading to the production of progerin which induces misshapen nuclei, cellular senescence, and aging. We previously showed that the phospholipase A2 receptor (PLA2R1) promotes senescence induced by replicative, oxidative, and oncogenic stress but its role during progerin-induced senescence and in progeria is currently unknown. Here, we show that knockdown of PLA2R1 prevented senescence induced by progerin expression in human fibroblasts and markedly delayed senescence of HGPS patient-derived fibroblasts. Whole-body knockout of Pla2r1 in a mouse model of progeria decreased some premature aging phenotypes, such as rib fracture and decreased bone content, together with decreased senescence marker. Progerin-expressing human fibroblasts exhibited a high frequency of misshapen nuclei and increased farnesyl diphosphate synthase (FDPS) expression compared to controls; knockdown of PLA2R1 reduced the frequency of misshapen nuclei and normalized FDPS expression. Pamidronate, a FDPS inhibitor, also reduced senescence and misshapen nuclei. Downstream of PLA2R1, we found that p53 mediated the progerin-induced increase in FDPS expression and in misshapen nuclei. These results suggest that PLA2R1 mediates key premature aging phenotypes through a p53/FDPS pathway and might be a new therapeutic target.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216637

The nuclear receptor RXRA controls cellular senescence by regulating calcium signalling.
Ma X, Warnier M, Raynard C, Ferrand M, Kirsh O, Defossez PA, Martin N, Bernard D.
Aging Cell. 2018 Sep 14:e12831. doi: 10.1111/acel.12831.

Calcium signaling is emerging as a key pathway controlling cellular senescence, a stable cell proliferation arrest playing a fundamental role in pathophysiological conditions, such as embryonic development, wound healing, cancer, and aging. However, how calcium signaling is regulated is still only partially understood. The inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor type 2 (ITPR2), an endoplasmic reticulum calcium release channel, was recently shown to critically contribute to the implementation of senescence, but how ITPR2 expression is controlled is unclear. To gain insights into the regulation of ITPR2 expression, we performed an siRNA screen targeting 160 transcription factors and epigenetic regulators. Interestingly, we discovered that the retinoid X receptor alpha (RXRA), which belongs to the nuclear receptor family, represses ITPR2 expression and regulates calcium signaling though ITPR2 and the mitochondrial calcium uniporter (MCU). Knockdown of RXRA induces the production of reactive oxygen species (ROS) and DNA damage via the ITPR2-MCU calcium signaling axis and consequently triggers cellular senescence by activating p53, whereas RXRA overexpression decreases DNA damage accumulation and then delays replicative senescence. Altogether, our work sheds light on a novel mechanism controlling calcium signaling and cellular senescence and provides new insights into the role of nuclear receptors.

Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216632

Publications CRCL

Instructive power of senescence.
Bernard D.
Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2018 Oct;19(10):618.

Since its discovery more than 50 years ago and until recently, cellular senescence has been primarily associated with permanent withdrawal from the cell cycle, which was suggested to contribute to organismal ageing in a cell-autonomous manner, whereby senescent cells accumulate during ageing and prevent tissue self-renewal. Concomitantly, this stable cell cycle arrest was viewed as a barrier to aberrant cell proliferation during tumour initiation, raising the question of how the accumulation of senescent cells during ageing and the increased susceptibility to cancer with age could be reconciled.
In the past 10 years our understanding of the impact of cellular senescence on cancer development and ageing has largely evolved owing to the discovery of paracrine effects associated with senescence, known as the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Numerous proteins covering a wide range of biological activities, such as inflammation, immunity, fibrosis, wound healing and reprogramming, have been shown to be secreted by senescent cells (Coppé et al., 2008). Recently, these senescent-associated secreted factors (SASFs) have been extended to lipids (Loo et al., 2017).
Even though the details of the SASF profiles of different cell types remain unknown, it is now apparent that SASP does not comprise a single response but rather that SASF expression and thus the SASP secretome can be flexibly regulated, resulting in different types of SASP (Herranz et al., 2015; Laberge et al., 2015; Hoare et al., 2016). Accordingly, depending on SASF composition and signal duration, local tissue environment and the type of the signal-receiving cell, senescent cells might communicate largely different, even opposing, instructions; for instance, tissue fibrosis versus wound healing or paracrine senescence and degeneration versus cell proliferation and reprogramming.
In summary, the discovery that senescent cells communicate with their environment to control different behaviours largely modifies the previous dogma of cell senescence as a dormant state and advocates for its multifunctionality, which now needs to be explored in more detail.
Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30018342

CD73 inhibition by purine cytotoxic nucleoside analogue-based diphosphonates.
Dumontet C, Peyrottes S, Rabeson C, Cros-Perrial E, Geant PY, Chaloin L, Jordheim LP
Eur J Med Chem. 2018 Sep 5;157:1051-1055. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.08.035.

The ecto-5'-nucleotidase CD73 has emerged as an important drug target in oncoimmunology as well as in other diseases. We describe new ADP analogues as CD73 inhibitors based on the replacement of the adenosine moiety, in the reference inhibitor APCP, by purine nucleoside analogues. Compounds were assessed for CD73 inhibition both on purified recombinant protein and on CD73-expressing cancer cells. The clofarabine-containing compound (2) was shown to be more potent than APCP with IC50 values of 0.18 µM (vs. 3.8 µM) on purified protein and 0.24 µM (vs. 23.6 µM) on CD73 expressed on cells. This work gives additional insights into structure-activity relationship of substrate-analogues as CD73 inhibitors.
Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176535

2'-O-Methylation of Ribosomal RNA: Towards an Epitranscriptomic Control of Translation?
Lo Monaco, P., Marcel, V., Diaz, JJ. and Catez, F.
Biomolecules 2018 Oct 3;8(4). pii: E106. doi: 10.3390/biom8040106.

Ribosomal RNA (rRNA) undergoes post-transcriptional modification of over 200 nucleotides, predominantly 2'-O-methylation (2'-O-Me). 2'-O-Methylation protects RNA from hydrolysis and modifies RNA strand flexibility but does not contribute to Watson-Crick base pairing. The contribution of 2'-O-Me to the translational capacity of ribosomes has been established. Yet, how 2'-O-Me participates in ribosome biogenesis and ribosome functioning remains unclear. The development of 2'-O-Me quantitative mapping methods has contributed to the demonstration that these modifications are not constitutive but rather provide heterogeneity to the ribosomal population. Moreover, recent advances in ribosome structure analysis and in vitro translation assays have proven, for the first time, that 2'-O-Me contributes to regulating protein synthesis. This review highlights the recent data exploring the impact of 2'-O-Me on ribosome structure and function, and the emerging idea that the rRNA epitranscriptome is involved in translational control.
Lien PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30282949

Publications CRCL

Druggable Nucleolin Identifies Breast Tumours Associated with Poor Prognosis That Exhibit Different Biological Processes

Flora Nguyen Van Long, Audrey Lardy-Cleaud, Susan Bray, Sylvie Chabaud, Thierry Dubois, Alexandra Diot, Alastair M. Thompson, Jean-Christophe Bourdon, David Perol, Philippe Bouvet, Jean-Jacques Diaz and Virginie Marcel

Cancers 2018, 10, 390; doi:10.3390/cancers10100390

Nucleolin (NCL) is a multifunctional protein with oncogenic properties. Anti-NCL drugs show strong cytotoxic effects, including in triple-negative breast cancer (TNBC) models, and are currently being evaluated in phase II clinical trials. However, few studies have investigated the clinical value of NCL and whether NCL stratified cancer patients. Here, we have investigated for the first time the association of NCL with clinical characteristics in breast cancers independently of the different subtypes. Methods: Using two independent series (n = 216; n = 661), we evaluated the prognostic value of NCL in non-metastatic breast cancers using univariate and/or multivariate Cox-regression analyses. Results: We reported that NCL mRNA expression levels are markers of poor survivals independently of tumour size and lymph node invasion status (n = 216). In addition, an association of NCL expression levels with poor survival was observed in TNBC (n = 40, overall survival (OS) p = 0.0287, disease-free survival (DFS) p = 0.0194). Transcriptomic analyses issued from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database (n = 661) revealed that breast tumours expressing either low or high NCL mRNA expression levels exhibit different gene expression profiles. These data suggest that tumours expressing high NCL mRNA levels are different from those expressing low NCL mRNA levels. Conclusions: NCL is an independent marker of prognosis in breast cancers. We anticipated that anti-NCL is a promising therapeutic strategy that could rapidly be evaluated in high NCL -expressing tumours to improve breast cancer management.

Caspase-independent cell death does not elicit a proliferative response in melanoma cancer cells.

Ahlima Roumane, Kevin Berthenet, Chaïmaa El Fassi and Gabriel Ichim

BMC Cell Biology 2018**19**:11 https://doi.org/10.1186/s12860-018-0164-1

Background

Apoptosis, the most well-known type of programmed cell death, can induce in a paracrine manner a proliferative response in neighboring surviving cells called apoptosis-induced proliferation (AiP). While having obvious benefits when triggered in developmental processes, AiP is a serious obstacle in cancer therapy, where apoptosis is frequently induced by chemotherapy. Therefore, in this study, we evaluated the capacity of an alternative type of cell death, called caspase-independent cell death, to promote proliferation.

Results

Using a novel in vitro isogenic cellular model to trigger either apoptosis or caspase-independent cell death, we found that the later has no obvious compensatory proliferation effects on neighboring cells.

Conclusions

This study enforces the idea that alternative types of cell death such as caspase-independent cell death could be considered to replace apoptosis in the context of cancer treatment.

Developmental and cancer-associated plasticity of DNA replication preferentially targets GC-poor, lowly expressed and late-replicating regions.

Wu X, Kabalane H, Kahli M, Petryk N, Laperrousaz B, Jaszczyszyn Y, Drillon G, Nicolini FE, Perot G, Robert A, Fund C, Chibon F, Xia R, Wiels J, Argoul F, Maguer-Satta V, Arneodo A, Audit B, Hyrien O.

(2018) *Nucleic Acids Res.* Sep 13. doi: 10.1093/nar/gky849. PMID: 30212853

Publications CRCL

L'équipe de Véronique Maguer Satta a récement publié un article dans la revue Cell Death and Disease décrivant une nouvelle cascade de signalisation impliquant BMP4, BMPR1A, ΔNp73 et NANOG. L'activation de cette cascade est associée à la présence de cellules souches et à une baisse de la survie dans les leucémies aigues myéloblatiques (LAM).

A new signaling cascade linking BMP4, BMPR1A, DNp73 and NANOG impacts on stem-like human cell properties and patient outcome.

Thibault Voeltzel, Mario Flores-Violante, Florence Zylbersztejn, Sylvain Lefort, Marion Billandon, Sandrine Jeanpierre, Stéphane Joly, Gaelle Fossard, Milen Milenkov, Frédéric Mazurier, Ali-Hassan Nehme, Amine Belhabri, Etienne Paubelle, Xavier Thomas, Mauricette Michallet, Fawzia Louache, Franck-Emmanuel Nicolini, Claude Caron de Fromentel, and Véronique Maguer-Satta

Cell Death & Disease volume 9, Article number: 1011 (2018)

In a significant number of cases, cancer therapy is followed by a resurgence of more aggressive tumors derived from immature cells. One example is acute myeloid leukemia (AML) where an accumulation of immature cells responsible for relapse following treatment. We previously demonstrated in Chronic Myeloid Leukemia that the bone morphogenetic proteins (BMP) pathway is involved in stem cell fate and contributes to transformation, expansion and persistence of leukemic stem cells. Here, we have identified intrinsic and extrinsic dysregulations of the BMP pathway in AML patients at diagnosis. BMP2 and BMP4 protein concentrations are elevated within patients' bone marrow with a BMP4-dominant availability. This over-production likely depends on the bone marrow microenvironment, since mononuclear cells do not over-express BMP4 transcripts. Intrinsically, the receptor BMPR1A transcript is increased in leukemic samples with more cells presenting this receptor at the membrane. This high expression of *BMPR1A* is further increased upon BMP4 exposure, specifically in AML cells. Downstream analysis demonstrated that BMP4 controls the expression of the survival factor ΔNp73 through its binding to BMPR1A. At the functional level, this results in the direct induction of NANOG expression and an increase of stem-like feature in leukemic cells, as shown by ALDH and functional assays. In addition, we identified for the first time a strong correlation between ΔNp73, BMPR1A and NANOG expression with patient outcome. These results highlight a new signaling cascade initiated by tumor environment alterations leading to stem-cell features and poor patients' outcome.

http://www.nature.com.gate2.inist.fr/articles/s41419-018-1042-7.pdf

---

A minimal rupture cascade model for living cell plasticity.

Polizzi S, Laperrousaz B, Perez-Reche FJ, Nicolini FE, MaguerSatta V, Arneodo A and Argoul F. (2018) **New J Phys.** 20 053057.

Under physiological and pathological conditions, cells experience large forces and deformations that often exceed the linear viscoelastic regime. Here we drive $CD34^+$ cells isolated from healthy and leukemic bone marrows in the highly nonlinear elasto-plastic regime, by poking their perinuclear region with a sharp AFM cantilever tip. We use the wavelet transform mathematical microscope to identify singular events in the force-indentation curves induced by local rupture events in the cytoskeleton (CSK). We distinguish two types of rupture events, *brittle* failures likely corresponding to irreversible ruptures in a stiff and highly cross-linked CSK and *ductile* failures resulting from dynamic cross-linker unbindings during plastic deformation without loss of CSK integrity. We propose a stochastic multiplicative cascade model of mechanical ruptures that reproduces quantitatively the experimental distributions of the energy released during these events, and provides some mathematical and mechanistic understanding of the robustness of the log-normal statistics observed in both brittle and ductile situations. We also show that brittle failures are relatively more prominent in leukemia than in healthy cells suggesting their greater fragility.

Publications CRCL

MDR1 in immunity: friend or foe ?
Bossennec M, Di Roio A, Caux C, Ménétrier Caux C.
(2018) *OncoImmunology* September 7;7 : e1499388-1-11.

MDR1 is an ATP-dependent transmembrane transporter primarily studied for its role in the detoxification of tissues and for its implication in resistance of tumor cells to chemotherapy treatment. Several studies also report on its expression on immune cells where it plays a protective role from xenobiotics and toxins. This review provides an overview of what is known on MDR1 expression in immune cells in human, and its implications in different pathologies and their treatment options.

The Proto-oncogene c-Kit Inhibits Tumor Growth by Behaving as a Dependence Receptor.
Wang H, Boussouar A, Mazelin L, Tauszig-Delamasure S, Sun Y, Goldschneider D, Paradisi A, Mehlen P
Mol Cell. 2018 Sep 25. pii: S1097-2765(18)30700-7.
doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.040.

c-Kit is a classic proto-oncogene either mutated or upregulated in cancer cells, and this leads to its constitutive kinase activation and, thus, to uncontrolled proliferation. Although the pro-oncogenic role of c-Kit is of no doubt, some observations do not fit well with c-Kit solely as a tumor-promoting moiety. We show here that c-Kit actively triggers cell death in various cancer cell lines unless engaged by its ligand stem cell factor (SCF). This pro-death activity is enhanced when the kinase activation of c-Kit is silenced and is due to c-Kit intracellular cleavage by caspase-like protease at D816. Moreover, in vivo, overexpression of a c-Kit kinase-dead mutant inhibits tumor growth, and this intrinsic c-Kit tumor-suppressive activity is dependent on the D816 cleavage. Thus, c-Kit acts both as a proto-oncogene via its kinase activity and as a tumor suppressor via its dependence receptor activity.

Notch Signaling in the Tumor Microenvironment.
Meurette O, Mehlen P.
Cancer Cell. 2018 Oct 8;34(4):536-548. doi: 10.1016/j.ccell.2018.07.009.

The Notch signaling pathway regulates many aspects of cancer biology. Most attention has been given to its role in the transformed cell. However, it is now clear that cancer progression and metastasis depend on the bidirectional interactions between cancer cells and their environment, forming the tumor microenvironment (TME). These interactions are mediated and constantly evolve through paracrine and juxtacrine signaling. In this review, we discuss how Notch signaling takes an important part in regulating the crosstalk between the different compartments of the TME. We also address the consequences of the Notch-TME involvement from a therapeutic perspective.

Alain Puisieux lauréat du Grand Prix Ruban Rose de la Recherche 2018

Le Grand Prix Ruban Rose de la Recherche 2018 (125 000€), a été décerné à **Alain Puisieux** par l'association « Le Cancer du Sein, Parlons-en ! » pour l'ensemble de ses travaux et de son programme de recherche sur le cancer du sein. Le prix lui a été remis au cours de la soirée de lancement de la campagne Octobre Rose, à Paris, le 1er octobre.

EVENEMENTS SCIENTIFIQUES

2ème colloque « Comprendre pour soigner »

Le colloque « Comprendre pour Soigner » est l'occasion pour les scientifiques développant des programmes de recherche fondamentale en oncologie pédiatrique d'échanger sur leurs travaux, avec un seul objectif: mieux comprendre les bases moléculaires des cancers des enfants et adolescents, afin de pouvoir dans l'avenir mieux les soigner.

Inscriptions gratuite mais obligatoire. Lieu : Salles Multimédia, Centre Léon Bérard Plus d'information

Retraite du département « Immunité, Virus, Inflammation »

Pour la quatrième fois, le département Immunité, Virus, Inflammation du CRCL a organisé les 15 et 16 octobre ses journées scientifiques à l'extérieur de Lyon. Cette année, nous avons investi le village vacances L'Escandille à Autrans dans le Vercors. Le programme scientifique a démarré avec des présentations flashs des responsables du département puis des équipes sous la forme de « Mon département/équipe CRCL en 180 secondes », et a continué avec 4 sessions sur deux demi-journées. En plus des présentations de chercheurs des équipes rattachées au département ont été présentées les plateformes *C3D* (Stéphane Giraud) et *Ex Vivo* (Sophie Léon), ainsi que les enjeux des études de Phase I au CLB par l'oncologue médical Philippe Cassier.

Une excellente animation a été organisée par une équipe de doctorants et post-doctorants (Marion Bossennec, Alexandra Lainé, Chloé Goldsmith), avec concert piano/guitare/chant à l'apéritif (Pacôme Lecot, Ramdane Igalouzene), un jeu de killing sur 24 heures et un jeu en équipe après le diner. Un beau soleil automnal a permis à ceux qui le souhaitaient de découvrir les alentours le mardi après-midi (randonnées libres ou jeu d'orientation), alors que d'autres ont préféré rester en terrasse ou au spa.

Le comité d'animation scientifique du département remercie cette année aussi le CRCL et sa direction pour le soutien à cette retraite, et tous les participants pour leur implication ! Le département IVI remercie ensuite les organisateurs, Isabelle Coste, Nathalie Bendriss-Vermare, Marie-Cécile Michallet, Anna Salvetti, Mirjam Zeisel et Lars P Jordheim.

PARTICIPATION AUX ACTIONS CARITATIVES / GRAND PUBLIC

Journée portes ouvertes au CLB

Pour fêter ses 60 ans d'installation sur son site actuel, le Centre Léon Bérard s'est associé pour la première fois aux Journées européennes du patrimoine le samedi 15 septembre dernier. Deux parcours de visite ont été proposés au grand public. Le premier permettait de visiter le bloc opératoire, le second proposait de découvrir le service de radiothérapie, la recherche translationnelle, la recherche fondamentale et l'hôpital de jour. Un grand merci aux membres de l'équipe Caux (Cheney D, 3ème) qui se sont investis sur l'ensemble de la journée pour faire découvrir la recherche fondamentale à près de 200 curieux. Ce sont en tout plus de 400 personnes qui sont venus découvrir le Centre Léon Bérard et ses activités lors de cette journée. Un véritable succès !

Faites de la Science à l'IHOPe

A l'occasion de la Fête de la Science, l'association Les P'tits Génies de l'IHOPe a proposé une après-midi d'animations le mercredi 10 octobre dans le hall d'entrée de l'IHOPe. Cet événement a été l'occasion pour les bénévoles de proposer de nombreux ateliers scientifiques aux enfants et à leurs parents et de faire découvrir leur action aux personnels du CLB et du CRCL. L'ensemble des participants ont aussi pu assister à une représentation d'un spectacle vivant du collectif « Les cellules déambulent », un projet ludique et pédagogique issu d'une collaboration entre scientifiques et artistes.

Les P'tits Génies ont impliqué d'autres associations dans cette grande première : (APPEL, Les Blouses Roses, Planet Science) 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, CNES).

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

Fête de la Science

Dorian Ziegler (équipe Bernard) a participé à une session scientific-dating le 13 octobre à la médiathèque de Bron. Ce format de médiation propose à des petits groupes de 5 personnes de rencontrer un chercheur de façon intimiste et de pouvoir échanger avec lui sur son activité de recherche. Afin d'initier les échanges avec le public, il était proposé aux chercheurs participants d'apporter des objets illustrant leur travail quotidien.

DIVERS

Formation SUNRISE

La formation SUNRISE « Cellules souches dans les tumeurs solides : de la biologie à la thérapeutique » se déroulera les **6 et 7 février 2019** au Centre Léon Bérard. Plus d'informations et inscriptions (jusqu'au 30 décembre) sur le site du CLARA: https://www.canceropole-clara.com/agenda/formation-sunrise/

Appels d'offre

L'équipe **Salles/Genestier** a obtenu un financement européen TRANSCAN2 ERANET-PLL pour l'étude de la leucémie prolymphocytaire T.

L'équipe de **Gabriel Ichim** a obtenu une subvention ANR 2018 « Jeunes Chercheuses et Jeunes Chercheurs (JCJC) » pour son projet « Death-Fate – Vivre avec la mort cellulaire : les effets non conventionnels de la mort cellulaires sur le devenir des cellules survivantes ».

Participation à des congrès

Carla Frau (équipe Plateroti) a donné une présentation orale intitulé: ''Unveiling the mechanisms of the RNA-binding protein Musashi1 in stemness and drug resistance of intestinal epithelial cells'' à l'occasion du ''3rd International Conference on Stem Cells, Development and Cancer'', 18 - 19 Octobre Montreal, Canada.

Michela Plateroti a donné une présentation orale intitulée : *''The intestinal epithelium stem cells are highly sensitive to thyroid hormone-dependent signal alteration''* à l'occasion du 13th International Workshop on Resistance to Thyroid Hormone in the Netherlands.

Anne-Laure Huber (équipe Petrilli) a donné une présentation intitulée « Circadian Clock and Cancer: the molecular connexion" à l'occasion 25ème congrès annuel du Club Hématopoïèse et Oncogénèse où elle été invitée.

DIVERS

Master Cancer - Accueil d'étudiants de l'Université de Tokyo

Dans le cadre du Master Cancer, et des échanges existants entre l'Université de Lyon, l'UCBL et l'Université de Tokyo, le CRCL est heureux d'accueillir actuellement 3 stagiaires de M1 en provenance du Japon.

Ces échanges bénéficient d'une subvention « Soutien aux Coopérations Universitaires et Scientifiques Internationales » accordée par la Région Auvergne Rhône-Alpes.

Bienvenue à, de gauche à droite sur la photo, **Ayaka KASHIWAGI** (encadrants **Agnès Tissier, Caroline Moyret-Lalle**), **Kanaho WAKAYAMA** (encadrant **Anca Hennino**) et **Alex PEH** (encadrants **Janet Hall, Isabelle chemin**).

Départ en retraite

Arrivée en 2011, peu de temps après la création du CRCL, et après avoir ainsi passé 7 années parmi nous comme agent d'accueil, **Dominique Pianetti** a pris sa retraite le 31 octobre. Nous la remercions chaleureusement pour l'ensemble de son travail et lui souhaitons une très bonne retraite !
Elle est remplacée à l'accueil du Cheney D par Gertrude Ngontsouini, qui nous a rejoint au mois d'Août.

Déménagement

L'équipe Anticorps Anticancer a déménagé fin juin 2018. Elle a investi le couloir CD du 4ème étage de la faculté de médecine et pharmacie Rockefeller, dans des locaux refaits à neuf et très chaleureux.

FELICITATIONS !

Soutenances de HDR

Virginie Marcel (équipe Diaz) a soutenu son HDR le 10 juillet, et a présenté ses travaux intitulés « Ribosome et cancer - Le ribosome, un élément novateur en cancérologie pour améliorer la prise en charge des patients ? ».

Julie Lucifora (équipe Zoulim) a soutenu son HDR « Study of the interplay between Hepatitis B Virus, Hepatitis Delta Virus and liver cells for the development of new antiviral strategies » le 6 septembre.

Julie Caramel (équipe Puisieux) a soutenu son HDR « Plasticité phénotypique des cellules de mélanome : mécanismes et conséquences sur la réponse aux traitements » le 5 octobre.

Emmanuel Bachy (équipe Salles/Genestier) soutiendra son HDR intitulé « Mécanismes oncogéniques et cibles thérapeutiques dans les lymphomes T matures » le 14 décembre à 9H faculté Lyon Sud, Salle des Thèses.

Soutenances de thèses

Xingjie Ma (équipe Bernard) a soutenu sa thèse intitulée « Indentification d'un nouveau régulateur et d'une nouvelle fonction de la sénescence cellulaire » le 13 septembre.

Maëlle Locatelli (équipe Zoulim) a soutenu sa thèsé intitulée « La chaperone d'histones, HIRA, est essentielle dans l'établissement précoce du minichromosome du virus de l'hépatite B » le 18 septembre.

Marion Bossennec (équipe Caux) a soutenu sa thèse intitulée « Caractérisation et régulation des lymphocytes T $CD4^+CD73^+$ en contextes physiologique et pathologique » le 19 septembre.

Octavia Cadassou (équipe Dumontet) a soutenu sa thèse intitulée « Cancer et microenvironnement: dialogue fonctionnel entre les métabolismes nucléotidiques intracellulaire et extracellulaire » le 5 octobre.

Amélie Boespflug (équipe Puisieux) a soutenu sa thèse intitulée « Thérapies ciblées dans le mélanome : mécanismes impliqués dans les effets paradoxaux, les résistances et évaluation de nouvelles combinaisons » le 10 octobre.

Hong Wang (équipe Mehlen) a soutenu sa thèse intitulée « Le proto-oncogène c-Kit inhibe la croissance tumorale en agissant comme un récepteur à dépendance » le 16 octobre.

Elsa Charignon (équipe Diaz) a soutenu sa thèse intitulée « Évaluation de nouveaux sels de platine liés a des carbenes N hétérocycliques (NHC) pouvant combiner des effets chimio toxiques et radio toxiques pour le traitement du mélanome cutané métastatique » le 25 octobre.

Florence Zylbersztejn (équipe Maguer-Satta) soutiendra sa thèse intitulée « Etude du rôle du récepteur à la Vitamine D dans l'hématopoïèse normale et dans les Leucémies Aigues Myéloïdes – Interactions avec la voie des Bone Morphogenetic Proteins » le 23 novembre 2018 à Paris.

Mélissa Jasmin soutiendra sa thèse intitulée « Le couple Netrin-1/DCC : nouvelle piste thérapeutique contre la maladie de Parkinson ? » le 12 décembre.

Promotions, prix et autres distinctions

Véronique Maguer-Satta a été promue au rang de DR1 du CNRS en octobre 2017.

Virginie Petrilli a participé à la soirée de remise des prix de la FRM le 20 septembre, en tant que lauréate du label Equipe FRM.

Anaïs Eberhardt (équipe Caux) a obtenu le prix de la meilleure communication orale au congres Natural Killer Cell Symposium, Hamburg (Germany), en septembre 2018.

La Métropole de Lyon en partenariat avec l'Université de Lyon, a décerné le 9 octobre, à l'occasion de la 27ème édition de la Fête de la Science, le Prix du jeune chercheur 2018 à trois scientifiques ayant effectué leur thèse dans des laboratoires lyonnais. Parmi eux, **Sarah Huet**, qui a réalisé sa thèse dans l'équipe Salles/Genestier.

Le prix du Jeune Chercheur en Cancérologie, doté par la Région Auvergne Rhône-Alpes et le comité de l'Ain de la Ligue contre le cancer sera remis à **Carine Halfon-Domenech** (équipe Mehlen) lors d'une soirée grand public qui se déroulera le jeudi 15 novembre 2018, à 18h (Rockefeller, amphi C).

L'équipe « Développement, cancer et cellules souches » dirigée par **Michela Plateroti** a obtenu le label « Equipe Labellisée FRM 2018 ».

Matthias Godart, doctorant en 3ème année dans l'équipe Plateroti a obtenu le financement pour la 4ème année de thèse par la Fondation pour la Recherche Médicale.

RECRUTEMENT

Dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'INCa, les équipes « Ciblage thérapeutique des cellules tumorales et de leur stroma immunitaire » (Dr C Caux) et « Anticorps Anticancer » (Pr C. Dumontet) du CRCL recherchent un **assistant ingénieur ou un ingénieur d'étude** pour un CDD de 18 mois. Plus d'information

Dans le cadre d'un projet de recherche sur le rôle de la biogenèse des ribosomes dans le cancer du sein, l'équipe "Domaines Nucléaires et Pathologies" dirigée par le Dr. Jean-Jacques Diaz, ouvre un **poste de technicien / technicienne** pour une mission de 18 mois.
Plus d'information

A **postdoctoral position** is open for a motivate candidate to join the team Development, cancer and stem cell. Plus d'information.

Open call for a **research associate position** in the team of Dr. G. Ichim at the CRCL (Lyon, France) for the study of mitochondrial regulation of cell death and non-lethal caspase activation with a wide-range of implication in cancer cell invasiveness, resistance to therapy or cancer stem cells.
More information.

The research laboratory on Viral Hepatitis, directed by Prof. F. Zoulim, is opening a 2-years **Post-Doctoral position**.
More information.

Retrouvez tous les offres d'emploi sur www.crcl.fr

A vos agendas

15 Novembre : soirée grand public (2 conférences)/remise du prix Jeune Chercheur en Cancérologie, début des conférences à 18h, Rockefeller, Amphi C. Plus d'informations et inscriptions.

20 novembre : 1er Workshop LYriCAN « l'immunomonitoring dans les essais cliniques d'aujourd'hui », Auditorium du CIRC, Lyon. Plus d'informaiton et inscription

19 décembre : 2ème colloque de recherche fondamentale et translationnelle en oncologie pédiatrique, Centre Léon Bérard , Lyon. Plus d'information et inscription.

10-11 décembre : 2ème congrès sur les immunothérapies pour les maladies infectieuses, Matmut Stadium, Lyon https://i4id.org/

2-4 octobre 2019 : 4ème Symposium International du CRCL, Centre de Congrès de Lyon

Ils arrivent…

… ils partent

Arrivées

Sarah Bettini (Post-doctorante), **Ossama Labiad** (Doctorant) et **Shiqiang XU** (Master 2, Chine) rejoignent l'équipe de Julien Marie.

L'équipe de Laurent Bartholin accueille **Adrien Bertrand,** étudiant en 1ère année de thèse. Adrien est diplômé du Master Cancer et a obtenu un financement de thèse suite à la réussite du concours de l'école doctorale BMIC.

Déborah Monchiet, Technicienne de laboratoire, a rejoint l'équipe Diaz pour un contrat de 18 mois.

L'équipe Merle/Chemin accueille **Victor Gasque**, étudiant en master à l'Ecole de l'Inserm, **Alex Peh Cheng Guan,** étudiant en master dans le cadre de l'échange Lyon-Tokyo et **Chloé Goldsmith**, postdoc ANRS sous la supervision de Hector Vargas (équipe Marie).

Après y avoir effectué son stage de M2, **Kawtar Arizkane** revient au sein de l'équipe de Véronique Maguer-Satta pour réaliser sa thèse grâce à un financement obtenu auprès de la Ligue contre le cancer: Rôle des voies de signalisation BMP non canoniques dans la persistance des cellules souches leucémiques dans la Leucémie Myéloïde Chronique.

L'équipe Caux accueille **Maude Ardin** en tant que post-doctorante en bio-informatique, **Yasmine Lounici** pour un doctorat (groupe de B.Dubois), **Elisa Gobbini** pour stage de master d'un an dans le cadre d'une bourse ESMO (groupe de J.Valladeau-Guilemond) et **Giuseppina REA**, ingénieure dans le Laboratoire de S. Scala à Naples, qui rejoint le groupe de B.Dubois pour travailler sur le projet TRANSCAN-2 « REVOLUTION ».

Romain Chanut rejoint l'équipe de Virginie Petrilli pour sa première année de thèse.

Céline Patte (Technicienne), **Verena Neururer** (Doctorante) et **Sarah Maaoui** (Service support CLB) rejoignent l'équipe de Patrick Mehlen.

Départs

Ivana Spasevska, post-doctorante, a quitté l'équipe Anticorps Anticancer fin septembre 2018. Elle rejoint le K.G. Jebsen Center for B cell malignancies au sein de l'université d'Oslo.

Suzanne Faure-Dupuy (équipe Zoulim) part en post doc à l'université d'Heidelberg chez Mathias Heikenwalder.

Ludovic Aillot part en post doc à l'IOCB à Prague chez Ivan Hirsch après l'obetntion de sa thèse le 7 décembre dernier.

Nous leur souhaitons une bonne continuation !

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