La Newsletter du CRCL n°23

Novembre - Février 2018

EDITO

Alain Puisieux, Directeur

Chers tous,

L'année 2018 sera rythmée par la préparation du prochain contrat quinquennal du CRCL. Comme annoncé lors de la cérémonie des vœux en janvier, un appel d'offre pour le recrutement d'un nouveau directeur a été publiée (en ligne sur NatureJobs.com, clôture le 15 juin). Par ailleurs, notre Conseil Scientifique International se positionnera sur les candidats déclarés, internes et externes, lors d'une visite de deux jours, programmée les 27 et 28 septembre prochain. Lors de celle-ci, les projets de plusieurs équipes seront présentés : éventuellement les nouvelles équipes postulantes et celles dont les contours auront été largement modifiées, tant au niveau de la direction qu'au niveau des thématiques scientifiques. Cette période de préparation de la prochaine évaluation du Centre ne doit cependant pas occulter les opportunités d'échanges et de discussion sur le développement de nos projets : tous les membres du CRCL sont ainsi conviés à la 5ème journée scientifique qui se tiendra le vendredi 8 juin à l'Amphithéâtre C. Mérieux, ENS Lyon. L'appel à communication et les inscriptions seront bientôt ouverts, nous comptons sur votre participation !

Articles Scientifiques CRCL

Pages 2-8

Nouvelle équipe : « Mort cellulaire et cancers pédiatriques »

Page 10

Bilan colloque Oncologie Pédiatrique

Page 10

Nouveaux équipements :

Page 11

Présentation du Groupe Réflexion Ethique CLB

Page 12

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

Cellular pliancy and the multistep process of tumorigenesis

Alain Puisieux, Roxane M. Pommier, Anne-Pierre Morel, Fabrice Lavial

Cancer Cell 2018 Feb 12;33(2):164-172.

Completion of early stages of tumorigenesis relies on the dynamic interplay between the initiating oncogenic event and the cellular context. Here, we review recent findings indicating that each differentiation stage within a defined cellular lineage is associated with a unique susceptibility to malignant transformation when subjected to a specific oncogenic insult. This emerging notion, named cellular pliancy, provides a rationale for the short delay in the development of pediatric cancers of prenatal origin. It also highlights the critical role of cellular reprogramming in early steps of malignant transformation of adult differentiated cells and its impact on the natural history of tumorigenesis.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438693

Immature CML cells Implement a BMP Autocrine Loop to Escape TKI Treatment

Elodie Grockowiak, Bastien Laperrousaz, Sandrine Jeanpierre, Thibault Voeltzel, Boris Guyot, Stéphanie Gobert, Franck E. Nicolini and Véronique Maguer-Satta.

Blood, 2017 Dec 28;130(26):2860-2871.

The BCR-ABL specific tyrosine kinase inhibitors (TKI) changed the outcome of chronic myeloid leukemia (CML), turning a life-threatening disease into a chronic illness. However, TKI are not yet curative, because most patients retain leukemic stem cells (LSC) and their progenitors in bone marrow and relapse following treatment cessation. At diagnosis, deregulation of the bone morphogenetic protein (BMP) pathway is involved in LSC and progenitor expansion. Here, we report that BMP pathway alterations persist in TKI-resistant patients. In comparison with patients in complete cytogenetic remission, TKI-resistant LSC and progenitors display high levels of BMPR1b expression and alterations of its cellular localization. In vitro treatment of immature chronic phase CML cells with TKI alone, or in combination with interferon-α, results in the preferential survival of BMPR1b$^+$ cells. We demonstrated persistent and increasing BMP4 production by patients' mesenchymal cells with resistance. Patient follow-up revealed an increase of BMPR1b expression and in BMP4 expression in LSC from TKI-resistant patients in comparison with diagnosis, while remaining unchanged in sensitive patients. Both leukemic and nonleukemic cells exhibit higher BMP4 levels in the bone marrow of TKI-resistant patients. Exposure to BMP2/BMP4 does not alter BCR-ABL transcript expression but is accompanied by the overexpression of TWIST-1, a transcription factor highly expressed in resistant LSC. By modulating BMP4 or BMPR1b expression, we show that these elements are involved in TKI resistance. In summary, we reveal that persistence of BMP alterations and existence of an autocrine loop promote CML-primitive cells' TKI resistance.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29138221#

Publications CRCL

Neutrophils protect lymphoma cells against cytotoxic and targeted therapies through CD11b/ICAM-1 binding.

Hirz T, Matera EL, Chettab K, Jordheim LP, Mathe D, Evesque A, Esmenjaud J, Salles G, Dumontet C.
Oncotarget, 2017; 8(42): 72818-72834.

Innate immune cells constitute a substantial proportion of the cells within the tumor microenvironment. Besides the contribution of the microenvironment to tumor proliferation and survival, there is direct evidence that interactions between tumor cells and their microenvironment alter sensitivity to anti-cancer agents. Neutrophils, a key player in the innate immune system, have been less studied than many other immune cells regarding their impact on cancer cell response to anti-cancer agents. In our 2D and 3D coculture systems, human neutrophils and differentiated HL60 cells attenuated the sensitivity of various lymphoma cell lines to several anti-cancer agents, including targeted therapies. Neutrophil-induced protection was dependent on cell-cell interaction between CD11b and ICAM-1 expressed by neutrophils and B cells, respectively and was shown to be Mcl-1-dependent. The protective effect of neutrophils was validated *in vivo* using immune-compromised mice inoculated with human NHL with our without neutrophils then followed by treatment with chemotherapy. Similar findings were made on primary cells purified from patients with chronic lymphocytic leukemia, treated with fludarabine or targeted agents in the presence of autologous neutrophils. In a clinical study, patients with non-Hodgkin's lymphoma with increased neutrophil counts displayed a reduced response rate to therapy. These findings reveal a novel protective mechanism of neoplastic B cells involving innate immune cells which could be pharmacologically targeted to enhance the antitumor effect of therapy.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641171/

The cytosolic 5 '-nucleotidase cN-II lowers the adaptability to glucose deprivation in human breast cancer cells.

Bricard G, Cadassou O, Cassagnes LE, Cros-Perrial E, Payen-Gay L, Puy JY, Lefebvre-Tournier I, Tozzi MG, Dumontet C, Jordheim LP.
Oncotarget, 2017; 8(40): 67380-67393.

The cytosolic 5’-nucleotidase cN-II is a highly conserved enzyme implicated in nucleotide metabolism. Based on recent observations suggesting additional roles not directly associated to its enzymatic activity, we studied human cancer cell models with basal or decreased cN-II expression. We developed cancer cells with stable inhibition of cN-II expression by transfection of shRNA-coding plasmids, and studied their biology. We show that human breast cancer cells MDA-MB-231 with decreased cN-II expression better adapt to the disappearance of glucose in growth medium under normoxic conditions than cells with a baseline expression level. This is associated with enhanced *in vivo* growth and a lower content of ROS in cells cultivated in absence of glucose due to more efficient mechanisms of elimination of ROS. Conversely, cells with low cN-II expression are more sensitive to glucose deprivation in hypoxic conditions. Overall, our results show that cN-II regulates the cellular response to glucose deprivation through a mechanism related to ROS metabolism and defence.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620180/

Publications CRCL

CRISPR/Cas9 Editing of the Mouse Thra Gene Produces Models with Variable Resistance to Thyroid Hormone.

Markossian S, Guyot R, Richard S, Teixeira M, Aguilera N, Bouchet M, Plateroti M, Guan W, Gauthier K, Aubert D, Flamant F.
Thyroid. 2018 Jan;28(1):139-150.

BACKGROUND: Resistance to thyroid hormone due to THRA mutations (RTHα) is a recently discovered genetic disease, displaying important variability in its clinical presentation. The mutations alter the function of TRα1, one of the two nuclear receptors for thyroid hormone.
METHODS: The aim of this study was to understand the relationship between specific THRA mutations and phenotype. CRISPR/Cas9 genome editing was used to generate five new mouse models of RTHα, with frameshift or missense mutations.
RESULTS: Like human patients, mutant mice displayed a hypothyroid-like phenotype, with altered development. Phenotype severity varied between the different mouse models, mainly depending on the ability of the mutant receptor to interact with transcription corepressor in the presence of thyroid hormone.
CONCLUSION: The present mutant mice represent highly relevant models for the human genetic disease which will be useful for future investigations.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205102

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

IJC International Journal of Cancer

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

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

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

Publications CRCL

Sociodemographic and economic factors are associated with weight gain between before and after cancer diagnosis: results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort.

Fassier P, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Partula V, Hercberg S, Galan P, Cohen P, Hoarau H, Latino-Martel P, Srour B, Gonzalez R, Deschasaux M, Touvier M.
Oncotarget 2017, 8(33):54640-54653.

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

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589610/

Cancers in France in 2015 attributable to high body mass index.

Arnold M, Touillaud M, Dossus L, Freisling H, Bray F, Margaritis I, Deschamps V, Soerjomataram I.
Cancer Epidemiology 2018, 52:15-19.

BACKGROUND: Overweight, as defined by high body mass index (BMI), is an established risk factor for various morbidities including cancer. Globally, its prevalence has increased markedly over the past decades. The aim of this study was to estimate the proportion and number of cancers that were attributable to high BMI in France in 2015.
METHODS: Population attributable fractions (PAFs) and numbers of cancer cases attributable to high BMI (a population mean BMI above the optimum of 22kg/m^2) were estimated by age and sex, for cancer sites with convincing or probable evidence of an established causal link. Assuming a 10-year lag-period, PAFs were calculated using mean BMI estimates from a cross-sectional French population survey, and relative risk estimates from published meta-analyses.
RESULTS: An estimated 18,639 cancer cases diagnosed in France in 2015 were attributable to high BMI, corresponding to 5.3% of all cancer cases (6.7% in women and 4.1% in men). This included 4507 cases of postmenopausal breast and 3380 cases of colon cancer. The highest estimated PAFs were for oesophageal adenocarcinoma and corpus uteri cancer (37% and 34%, respectively).
CONCLUSION: High BMI is associated with a substantial number of cancer cases in France, a country with a low but increasing prevalence of overweight and obesity when compared to other European countries. Assuming that the association between high BMI and cancer is causal, these results highlight the need to prioritise the prevention of this risk factor as part of cancer control planning in France and elsewhere in Europe.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161609

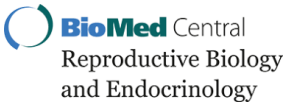
Publications CRCL

Prospective cohort study to assess systematically occupational exposures among lung cancer patients and cost of this process.

Perol O, Charbotel B, Perrier L, Bonnand S, Belladame E, Avrillon V, Rebattu P, Laudriant G, Perol M, Fervers B.
Int J Environ Res Public Health. 2018 Jan 4;15(1). pii: E65.

Occupational lung cancers are under-reported and under-compensated worldwide. We assessed systematic screening for occupational exposure to carcinogens combining a self-administered questionnaire and an occupational consultation to improve the detection of occupational lung cancers and their compensation. Social deprivation and the costs of this investigation were estimated. Patients with lung cancer received a self-administered questionnaire to collect their job history, potential exposure to carcinogens and deprivation. A physician assessed the questionnaire and recommended an occupational consultation if necessary. During the consultation, a physician assessed if the lung cancer was work-related and, if it was, delivered a medical certificate to claim for compensation. Over 18 months, 440 patients received the self-administered questionnaire: 234 returned a completed questionnaire and a consultation was required for 120 patients. Compensation was judged possible for 41 patients. Among the 35 medical certificates delivered, 19 patients received compensation. Nearly half the patients (46%) were assessed as socially deprived and these patients took significantly longer to return the questionnaire compared with those who were not deprived. The mean cost of the process was €62.65 per patient. Our results showed a systematic self-administered questionnaire can be used to identify patients potentially exposed to carcinogens and to improve compensation.

Disruption of postnatal folliculogenesis and development of ovarian tumor in a mouse model with aberrant transforming growth factor beta signaling.



Gao Y, Fang X, Vincent DF, Threadgill DW, Bartholin L, Li Q.
Reprod Biol Endocrinol (2017), 15(1): 94

Transforming growth factor beta (TGFB) superfamily signaling is implicated in the development of sex cord-stromal tumors, a category of poorly defined gonadal tumors. The aim of this study was to determine potential effects of dysregulated TGFB signaling in the ovary using Cre recombinase driven by growth differentiation factor 9 (Gdf9) promoter known to be expressed in oocytes by generating a mouse model containing constitutively active TGFBR1 ($TGFBR1^{CA}$) using Gdf9-iCre (termed $TGFBR1\text{-}CA^{G9Cre}$). Our results demonstrate that $TGFBR1\text{-}CA^{G9Cre}$ females were sterile. Sustained activation of TGFBR1 led to altered granulosa cell proliferation evidenced by high expression of Ki67. At an early age, these mice demonstrated follicular defects and development of ovarian granulosa cell tumors, which were immunoreactive for granulosa cell markers including FOXL2, FOXO1, and INHA. Further histochemical and molecular analyses provided evidence of overactivation of TGFBR1 in the granulosa cell compartment during ovarian pathogenesis in $TGFBR1\text{-}CA^{G9Cre}$ mice, along with upregulation of Gli1 and Gli2 and downregulation of Tgfbr3 in ovarian tumor tissues. These results reinforce the role of constitutively active TGFBR1 in promoting ovarian tumorigenesis in mice. The mouse model created in this study may be further exploited to define the cellular and molecular mechanisms of TGFB/activin downstream signaling in granulosa cell tumor development. Future studies are needed to test whether activation of TGFB/activin signaling contributes to the development of human granulosa cell tumors.

PubMed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/29221447

Publications CRCL

Genetic alterations and tumor immune attack in Yo paraneoplastic cerebellar degeneration.

Small M, Treilleux I, Couillault C, Pissaloux D, Picard G, Paindavoine S, Attignon V, Wang Q, Rogemond V, Lay S, Ray-Coquard I, Pfisterer J, Joly F, Du Bois A, Psimaras D, Bendriss-Vermare N, Caux C, Dubois B, Honnorat J, Desestret V.

Acta Neuropathol. Jan 3. doi: 10.1007/s00401-017-1802-y.

Paraneoplastic cerebellar degenerations with anti-Yo antibodies (Yo-PCD) are rare syndromes caused by an auto-immune response against neuronal antigens (Ags) expressed by tumor cells. However, the mechanisms responsible for such immune tolerance breakdown are unknown. We characterized 26 ovarian carcinomas associated with Yo-PCD for their tumor immune contexture and genetic status of the 2 onconeural Yo-Ags, CDR2 and CDR2L. Yo-PCD tumors differed from the 116 control tumors by more abundant T and B cells infiltration occasionally organized in tertiary lymphoid structures harboring CDR2L protein deposits. Immune cells are mainly in the vicinity of apoptotic tumor cells, revealing tumor immune attack. Moreover, contrary to un-selected ovarian carcinomas, 65% of our Yo-PCD tumors presented at least one somatic mutation in Yo-Ags, with a predominance of missense mutations. Recurrent gains of the CDR2L gene with tumor protein overexpression were also present in 59% of Yo-PCD patients. Overall, each Yo-PCD ovarian carcinomas carried at least one genetic alteration of Yo-Ags. These data demonstrate an association between massive infiltration of Yo-PCD tumors by activated immune effector cells and recurrent gains and/or mutations in autoantigen-encoding genes, suggesting that genetic alterations in tumor cells trigger immune tolerance breakdown and initiation of the auto-immune disease.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299667

Interaction between TLR9-CpG-ODNs and HBV virions leads to entry inhibition in hepatocytes and reduction of IFNa production by pDC.

Bonnin M, Aillot L, Ait-Goughoulte M, Maadadi S, Dimier L, Najera I, Bendriss-Vermare N, Zoulim F, Lucifora J, and Durantel D.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2018, in press.

We previously reported that TLR9 CpG-oligonucleotides could inhibit the establishment of HBV infections in hepatocytes. Our aim was to uncover the underlying mechanisms of this inhibition. HepaRG, RPMI-B lymphoblastoma and primary plasmacytoid dendritic cells exposed to HBV and TLR9 ligands/agonists in various configurations were used. We observed an inhibition of HBV infection upon TLR9 stimulations only when agonist was applied during inoculation. This inhibition was independent of IL6/IP10 production as well as of TLR9 expression in hepatocytes. We further demonstrated an entry inhibition mechanism by evidencing a non-covalent binding of TLR9 agonist to HBV particles. Besides inhibiting HBV entry into hepatocytes, this biophysical interaction between HBV virions and TLR9 agonist was responsible for a reduction of IFNα expression by pDCs. Interestingly subviral-particles composed of only HBsAg were capable to genuinely inhibit the TLR9 pathway, without “titering out” TLR9 ligands. To conclude, our data suggest that synthetic TLR9-CpG-oligonucleotides can strongly inhibit HBV entry by “coating” HBV virions and thereby preventing their interaction with cellular receptor. This titration effect of TLR9 agonist is also artefactually responsible for the inhibition of TLR9 engagement in pDC, whereas a genuine inhibition of this innate pathway was confirmed with HBsAg subviral-particles.

Publications CRCL

Intestinal dendritic cell licensing through TLR4 is required for oral tolerance in allergic contact dermatitis.

Hacini F., Gomez de Agüero M., Kanjarawi R., Moro-Sibilot L., Le Luduec J.B., Macari C., Boschetti G., Bardel E., Langella P., B. Dubois & D. Kaiserlian

J Allergy Clin Immunol., 141(1): 163-170.

BACKGROUND: Induction of oral tolerance to haptens is an efficient way to prevent allergic contact dermatitis (ACD) in mice. Toll-like receptor (TLR)-mediated sensing of the microbiota contributes to gut homeostasis, yet whether it contributes to induction of oral tolerance has not been documented.
OBJECTIVE: We examined whether oral tolerance to the contact sensitizer 2,4-dinitro-fluorobenzene (DNFB) depends on microbiota/TLRs and evaluated the role of TLR4 on the tolerogenic function of intestinal dendritic cells (DCs).
METHODS: Oral tolerance was induced by DNFB gavage in germ-free and mice deficient in several TLRs. Tolerance was assessed by means of suppression of contact hypersensitivity and hapten-specific IFN-γ-producing effector T cells. The tolerogenic function of intestinal DCs was tested by adoptive transfer experiments, ex vivo hapten presentation, and forkhead box p3 regulatory T-cell conversion.
RESULTS: Oral tolerance induced by DNFB gavage was impaired in germ-free mice and TLR4-deficient mice. Bone marrow chimeras revealed that TLR4 expression on hematopoietic cells was necessary for oral tolerance induction. TLR4 appeared to be essential for the ability of intestinal dendritic cells from DNFB-fed mice to inhibit ACD on adoptive transfer. Indeed, TLR4 conditioned the in vivo mobilization to mesenteric lymph nodes of intestinal migratory $CD103^+$ DCs carrying oral DNFB, especially the $CD103^+CD11b^+$ DC subset expressing the vitamin A-converting enzyme retinaldehyde dehydrogenase and specialized in forkhead box p3-positive regulatory T-cell conversion.
CONCLUSIONS: Our data demonstrate that TLR4 conditions induction of oral tolerance to DNFB through licensing tolerogenic gut DCs. Oral biotherapy with TLR4 ligands might be useful to potentiate oral tolerance to haptens and alleviate ACD in human subjects.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342908

BAD-LAMP controls TLR9 trafficking and signalling in human plasmacytoid dendritic cells.

Combes A, Camosseto V, N'Guessan P, Argüello RJ, Mussard J, Caux C, Bendriss-Vermare N, Pierre P & and Gatti E

Nature Comm. 8(1):913

Toll-like receptors (TLR) are essential components of the innate immune system. Several accessory proteins, such as UNC93B1, are required for transport and activation of nucleic acid sensing Toll-like receptors in endosomes. Here, we show that BAD-LAMP (LAMP5) controls TLR9 trafficking to $LAMP1^+$ late endosomes in human plasmacytoid dendritic cells (pDC), leading to NF-κB activation and TNF production upon DNA detection. An inducible $VAMP3^{+/}LAMP2^{+/}LAMP1^-$ endolysosome compartment exists in pDCs from which TLR9 activation triggers type I interferon expression. BAD-LAMP-silencing enhances TLR9 retention in this compartment and consequent downstream signalling events. Conversely, sustained BAD-LAMP expression in pDCs contributes to their lack of type I interferon production after exposure to a TGF-β-positive microenvironment or isolation from human breast tumours. Hence, BAD-LAMP limits interferon expression in pDCs indirectly, by promoting TLR9 sorting to late endosome compartments at steady state and in response to immunomodulatory cues.TLR9 is highly expressed by plasmacytoid dendritic cells and detects nucleic acids, but to discriminate between host and microbial nucleic acids TLR9 is sorted into different endosomal compartments. Here the authors show that BAD-LAMP limits type 1 interferon responses by sorting TLR9 to late endosomal compartments.

PubMed : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29030552

Publications CRCL

Neutrophil: an infiltrated agent with new antitumor skills.
Mazet J, Michallet MC.
Med Sci (Paris) 33(8-9): 744-47.

Infiltrated B cells promote pancreatic ductal adenocarcinoma.
Seillet C, Dubois B.
Med Sci (Paris) 33(10): 859-862.

Cancer immunotherapy via systemic RNA delivery to dendritic cells.
Richaud M and Bendriss-Vermare N.
Med Sci (Paris). 33(10):852-856.

Ces articles ont été réalisés dans le cadre d'un partenariat avec *médecine/sciences*. Des étudiants du module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon présentent des analyses d'articles scientifiques récents faisant état d'observations innovantes et importantes. Ce travail a été encadré par des chercheurs confirmés du département d'immunologie, virologie et inflammation du CRCL. Pour plus d'information : http://devwecan.universite-lyon.fr/formation/

Communications à des conférences

Advanced Stage Breast Cancer Lifestyle and Exercise (ABLE) Feasibility Study
Delrieu L, Pérol O, Friedenreich C, Febvey O, Martin A, Fervers B, Bachelot T, Dufresne A, Heudel P-E, Trédan O, Touillaud M, Pialoux V.
Présentation orale au 17ème Congrès international de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (ACAPS), Dijon, 29-31 octobre 2017

Advanced stage Breast cancer Lifestyle and Exercise (ABLE) feasibility study: preliminary results.
Delrieu L, Pérol O, Friedenreich C, Febvey O, Martin A, Fervers B, Bachelot T, Dufresne A, Heudel P-E, Trédan O, Touillaud M, Pialoux V.
Session de posters au 4th ESO-ESMO International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer (ABC4), Lisbonne, Portugal, 2-4 novembre 2017.

Prise en charge en activité physique pendant et après un cancer du sein par l'apport des objets connectés et de l'éducation thérapeutique : étude DISCO.
Touillaud M, Fournier B, Pérol O, Delrieu L, Perrier L, Préau M, Fervers B.
Session de posters au Colloque « Cancer : les actualités de la recherche en nutrition » du Réseau NACRe et de la Fondation ARC, Paris, 1er décembre 2017..

Valorisation clinique

Laurent Bartholin est Coordinateur des études ancillaires de l'essai clinique **APACaPOp PRODIGE,56** (Etude multicentrique de phase I randomisée d'évaluation d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des patients ayant un Cancer du Pancréas Opéré).

Laurent Bartholin est membre fondateur du groupe **DigIN-GERCOR** dont l'objectif est de promouvoir le GERCOR auprès de jeunes oncologues digestifs et gastroentérologues afin de développer les collaborations jeunes cliniciens/chercheurs

Nouvelle équipe

Avec l'équipe « mort cellulaire et cancers pédiatriques », le CRCL accueille sa 23ème équipe de recherche, la première entièrement dédiée à l'oncologie pédiatrique. Elle s'intègre dans le département « signalisation de l'échappement tumoral ».

Entre 1970 et 2000, le taux de guérison des cancers chez l'enfant a progressé de manière majeure, notamment grâce à l'avènement des chimiothérapies, mais il stagne depuis aux alentours de 75%. De plus, les traitements actuels sont à l'origine de séquelles plus ou moins invalidantes chez 2/3 des enfants. Il est donc urgent de mieux appréhender les causes spécifiques des cancers pédiatriques et d'identifier de nouveaux oncogènes responsables de la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses.

Le projet de recherche initié depuis septembre 2016 par le Dr. Marie Castets et le Pr Jean-Yves Blay, s'inscrit dans cette perspective avec une stratégie reposant sur deux axes : d'une part la réalisation d'études large échelle permettant d'identifier les points de blocage de la mort cellulaire dans les cancers pédiatriques et d'autre part l'étude approfondie des candidats identifiés et leur définition en tant que cible thérapeutique.

Aujourd'hui, ce projet scientifique se concrétise définitivement à travers l'émergence d'une équipe de recherche dédiée au sein du CRCL, sous la direction du Dr. Castets et du Pr. Blay. L'équipe est basée au Cheney A, 1er étage et est composée de 12 personnes.

Actuellement, l'équipe développe ses axes de recherche sur les typologies de sarcomes les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent et étend progressivement ses travaux à d'autres cancers pédiatriques pour lesquels les pédiatres oncologues de l'IHOPe possèdent une visibilité internationale, et notamment les neuroblastomes et les chordomes.

Bilan Colloque Oncologie Pédiatrique

Le 11 décembre dernier a eu lieu, au Centre International de Recherche sur le Cancer, le premier colloque de recherche fondamentale en oncologie pédiatrique.

Co-organisé par le Dr Christophe Bergeron, administrateur de l'IHOPe et Marie Castets, cet événement a rassemblé plus d'une centaine de personnes issues de différents horizons (chercheurs, cliniciens, responsables de tutelles, politiques et membres d'associations). Tous avaient fait le déplacement pour échanger sur les enjeux et les freins propres à la recherche dans le domaine de l'oncologie pédiatrique.

La matinée a été consacrée à la présentation de travaux de chercheurs et a permis de faire un tour d'horizon des programmes en cours sur le territoire national. Animée par différents spécialistes, l'après-midi a consisté en une discussion autour des leviers à activer pour dynamiser la recherche fondamentale en oncopédiatrie : les modalités de biobanking des biopsies et du partage des données –omiques ont ainsi fait l'objet d'une réflexion après exposé de la problématique par le Dr Rial-Sebbag, juriste et chercheur en SHS à Toulouse, alors que le rôle de l'industrie pharmaceutique a été débattu avec le Dr JC Barland, Directeur Général France de Bristol-Myers Squibb.

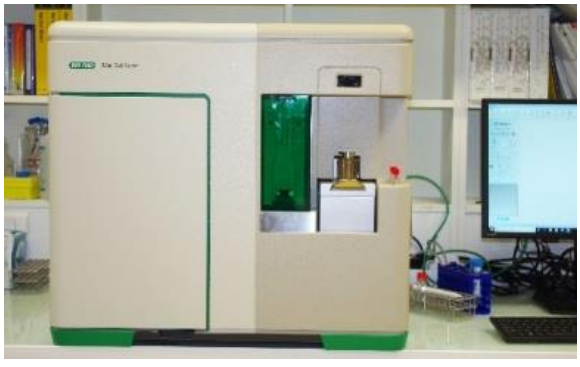
Ce colloque sera reconduit le 19 décembre prochain sous un format plus scientifique, afin de poursuivre la structuration d'un réseau de chercheurs en oncopédiatrie et de favoriser le développement de collaborations.

Bilan 5ème Colloque IARI

Co-organisée avec l'ENS et l'INSA dans le cadre du mémorandum signé entre l'Université de Tokyo et le master Cancer, la 5ème édition du colloque IARI (coopération internationale de l'Université de Lyon) s'est déroulée le 28 février au CLB. L'ensemble des intervenants ont présenté des travaux réalisés notamment grâce aux contributions des étudiants japonais et français ayant bénéficié de cette collaboration internationale.

Lors de ce colloque ont été initiées également les discussions sur le projet de co-diplomation entre le master Cancer et le master Biosciences de la Graduate School of Frontiers Sciences de l' Université de Tokyo.

Nouveaux équipements



La plateforme de cytométrie est équipée depuis le 15 janvier 2018 d'un trieur de paillasse Biorad SE3, capable de trier sur 2 voies, en tubes 5ml, barrette de 8 micro-tubes et sur lame. Sa configuration permet de trier, par exemple, sur les canaux GFP/FITC, PE/DsRed, PI/mCherry, PE-Cy5,5/7-AAD. Il est en libre service après une formation, qui se fera sur vos échantillons.

Pour plus d'informations techniques, consulter la fiche appareil sur le site de réservation de la cytométrie ou les personnels de la plateforme. Dans tous les cas, par curiosité, passez voir l'équipement dans la salle de tri de la plateforme au RDC du Cheney D.

Appel d'offre Equipement du Plan Cancer

Dans le cadre de l'évolution des équipements de nos plateformes techniques, il a été décidé de répondre à l'appel d'offre « Equipement » du Plan Cancer, avec pour objectif de financer la mise à niveau du microscope confocal acquis fin 2011. Ce système entre en effet dans sa 8ème année d'activité et son évolution semble nécessaire afin de disposer d'un équipement plus performant répondant aux exigences actuelles de publication.

Présentation du Groupe Réflexion EThique du CLB (GRET-CLB)

Le groupe de réflexion éthique au Centre Léon Bérard, le GRET-CLB, s'est formé suite à un appel à volontaires que vous avez pu voir il y a quelques mois. Ce groupe, à visée interdisciplinaire et interprofessionnelle, est constitué de 8 membres extérieurs (philosophes, économiste de la santé, avocats, représentants de patients,...) et 16 membres intérieurs du CLB et du CRCL et presque tous les métiers du CLB et du CRCL y sont représentés. Sa constitution doit être au moins en partie renouvelée tous les 2 ans.

Ce Groupe qui se réunit environ tous les 2 mois, a pour mission de mener des réflexions sur des questions relevant de la pratique médicale et de la recherche. Les sujets peuvent être amenés par l'étude de situations cliniques ou de recherche concrètes présentées par plusieurs membres d'un service ou par des chercheurs, le but étant toujours d'apporter une aide à la réflexion. Le groupe doit aussi participer à la diffusion de la culture éthique au sein de l'établissement et dans les laboratoires de recherche.

Les membres du CRCL participant à ce groupe sont : **Marc Billaud, Virginie Marcel, Delphine Poncet, Pierre Sujobert et Thibault Voeltzel**.

Questionnaire Ethique au CLB et CRCL

En ce début d'année, les personnes travaillant sur le site du CLB ont été sollicitées pour répondre à un questionnaire sur l'éthique. Près de 380 personnes ont répondu à ce questionnaire dont environ 90 du secteur de la recherche, principalement CRCL. Parmi celles-ci, 93,9% estiment qu'un tel groupe de travail est utile ou nécessaire au sein du CRCL (96,3% au sein du CLB). Les résultats plus complets seront présentés dans le prochain numéro de On'Léon et d'autres informations devraient être présentées dans les Newsletters du CRCL.

Si vous souhaitez proposer des thèmes ou des cas particuliers ou poser des questions, vous pouvez joindre les responsables du GRET de façon confidentielle à l'adresse : GRET-CLB@lyon.unicancer.fr

Règlement Intérieur CRCL

Après révision par nos différentes instances CRCL (Conseil de direction, Comité stratégique, Conseil de centre) et validation par nos tutelles CLB, Inserm, CNRS et UCBL, la version finalisée du **Règlement Intérieur CRCL** est disponible sur l'extranet. Vous pouvez aussi le télécharger directement (sans nécessité de connexion via le lien suivant :

cliquez ici.

Salle de réunion Cheney D 5ème, nouveaux équipements informatiques

La salle de réunion située au Cheney D 5ème étage est désormais équipée d'un poste informatique (accès avec des identifiants informatique CLB) et d'un vidéoprojecteur. Merci de penser à éteindre le matériel après utilisation.

Participations aux actions caritatives/ grand public

L'association « Les P'tits Génies – IHOPe » fête ses un an !

Il y a tout juste un an, l'association « les P'tits Génies- IHOPe » a été officiellement créée ! « Officiellement », car cette action a été initiée voilà plus de 10 ans…. L'objectif de cette association est de faire découvrir la magie de la science aux enfants hospitalisés à l'IHOPe à travers des ateliers scientifiques animés par les membres du CRCL et du CLB. Cette action, largement soutenue par le CRCL, le CLB et l'IHOPe, compte fièrement aujourd'hui plus de 80 donateurs et 30 bénévoles qui participent activement à l'animation des travaux pratiques. Cette année, l'association a pu mettre en place de nouvelles activités à travers lesquelles les enfants peuvent voyager dans le temps à la découverte des dinosaures, mener des enquêtes et analyser des indices comme la police scientifique ou encore partir à la découverte du monde microscopique qui les entourent ! La création de ses travaux pratiques a été possible grâce au soutien de nos adhérents, de nos institutions (CRCL, CLB, IHOPe) mais aussi aux dons des associations APPEL et Poussières d'étoiles ainsi qu'à la compagnie ZEISS qui nous a généreusement donner un microscope tout neuf pour les enfants. Pour la nouvelle année qui démarre, l'association va encore innover dans les thématiques scientifiques et organiser sa première Fête de la Science !

Notre action vous intéresse ? Vous désirez la soutenir ou participer à nos ateliers ?
N'hésitez plus et rejoignez-nous au plus vite !
Pour plus d'infos et adhérer à l'Association (cotisation : 2€/an) : une page web sur le site du CRCL (lien en fin de la page présentation, voir ici) et un mail (lespetitsgeniesihope@lyon.unicancer.fr) !

Visite Institut Télémaque

Nous avons eu la visite, le mercredi 24 janvier, d'un groupe d'une de collégiens venus découvrir les métiers du soins et de la recherche sur le site du Centre Léon Bérard. Cette visite a été organisée suite à la sollicitation de l'Institut Télémaque, association qui agit pour l'égalité des chances dans l'éducation en accompagnant des jeunes issus de milieux modestes dès le collège. Ceux-ci ont pu donc découvrir différents services de l'hôpital ainsi que nos laboratoires du Cheney D 2ème étage et du Cheney A 4ème étage où ils ont été accueillis respectivement par deux binômes : **Laurent Serre et Maxime Grimont** (éq. Puisieux) d'un côté et **Virginie Marcel** (éq. Diaz) et **Fleur Bourdelais** (éq. Gabut) de l'autre. Merci beaucoup à eux quatre pour leur implication dans cette visite !

Ma Thèse en 180 secondes

Hadrien De Blander (Eq. Puisieux) a été sélectionné pour participer à la finale de l'Université de Lyon du concours *Ma Thèse en 180 secondes.* Il défendra ses chances aux côtés des 13 autres candidats le jeudi 29 mars à 18h au Grand Amphithéâtre de l'Université de Lyon (90 rue Pasteur, Lyon 7ème). Entrée gratuite, inscription obligatoire ici.

Divers

Frank Tirode s'est rendu le 1 er mars à la remise de chèque de l'association Agir Contre le Cancer ACC26 à Romans sur Isère. Tous les ans depuis 2011, cette association reverse ses bénéfices au profit de la recherche menée au Centre Léon Bérard.

Le groupe du Pr Béatrice Fervers (Eq. Le Romancer) a participé à la soirée-débat grand public Cancer et Environnement : comprendre et agir, le 21 décembre 2017 à la Maison de l'environnement à Lyon.

Marina Touillaud (Eq. Le Romancer) participe au travail d'expertise INCa, "Impact des facteurs nutritionnels pendant et après cancer", 2017-2019.

Inserm / CNRS : nouveaux intranets

Nos tutelles Inserm et CNRS (délégation régionale) ont toutes deux procédé à un renouvellement de leur intranet respectif. Dans les deux cas il s'agit de rassemble à terme l'ensemble des ressources utiles à la pratique quotidienne de leurs agents.

Accès Intranet Inserm

Accès Intranet CNRS Délégation Rhône-Auvergne

Journée d'équipe

Chaque semestre, l'équipe Anticorps Anticancer organise une journée d'équipe : après une matinée de présentations des différents projets menés au sein du groupe, toute l'équipe se retrouve autour d'un repas puis participe à une activité culturelle ou sportive.

Pour cette session du 26 janvier, l'équipe a été accueillie par Sébastien CORNET, dans son espace Esprit PADEL à Saint-Priest pour une initiation à un drôle de sport, le padel, savant mélange de tennis et de squash !

Sébastien, spécialiste en immunologie, est un ancien post-doctorant de l'équipe Anticorps Anticancer. Il a travaillé pendant 2 ans sur la vectorisation de molécules anticancéreuses et leur effet anti-tumoral (2012-2014).

Félicitations !

Soutenances de thèses / HDR

Mathieu Deygas (Eq. Rimokh/Gillet) a soutenu sa thèse intitulée « Mise en évidences des capacités chimiotactiques de l'oxygène pour des cellules épithéliales. Rôle du récepteur à l'EGF dans l'aérotaxie » le 21 novembre.

Hanine Lattouf, (Eq. Le Romancer) a soutenu sa thèse intitulée « Crosstalk entre la kinase LKB1 et l'arginine methyltransferase PRMT5 dans le cancer du sein » le 24 novembre.

Elodie Grockowiak (Eq. Maguer-Satta) a soutenu sa thèse intitulée « Rôle des bone morphogenetic proteins dans la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique » le 30 novembre.

Ivana Spasevska (Eq. Dumontet) a soutenu sa thèse intitulée « The role of EGR-1 and calcium influx in antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies » le 1er décembre.

Rémy Robinot (Eq. Genestier) a soutenu sa thèse intitulée « Lymphomes NKT : impact des stimulations antigéniques chroniques et mécanismes de lymphomagenese » le 5 décembre.

Morgane Monchanin (Eq. Castets) a soutenu sa thèse intitulée « Effets de la combinaison de la doxorubine et de l'interférence à la NTN1 sur la progression tumorale et l'infiltrat immunitaire de l'ostéosarcome » le 5 décembre.

Patricia Gifu (Eq. Chemin/Merle) a soutenu sa thèse intitulée « Study of the emergence of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma and development of innovative models of the disease » le 14 décembre.

Marion Bruelle (Eq. Gabut) a soutenu sa thèse intitulé « Implication de la protéine de biogenèse des ribosomes Rsl24d1 dans l'homéostasie des cellules souches embryonnaires murines » le 19 février.

Promotions, prix et autres distinctions

Bertrand Dubois (Eq. Caux) et **David Durantel** (Eq. Zoulim) sont tous deux lauréats du concours DR2 Inserm.

Maria Guadalupe Martinez (Eq. Zoulim) est lauréate d'une subvention dans le cadre du programme PRESTIGE pour son projet de recherche « cccDNA minichromosome Cas9 accessibility and single molecule imaging ».

Victoire Cardot, étudiante en 3ème année de thèse (Eq. Bartholin), a obtenu en janvier 2018 le prix de la 10 000ème thèse financée par la Ligue Nationale contre le Cancer lors du XXème colloque annuel de la Recherche de la Ligue Contre le Cancer à Lyon.

Margaux Hubert (Eq. Caux) a reçu le prix de la meilleure communication orale au congrès annuel de la Société Française d'Immunologie

Carla Frau (Eq. Plateroti) a été sélectionnée pour présenter oralement ses travaux dans le cadre des Journées Jeunes Chercheurs ARC qui se sont tenues à Paris fin Novembre 2017.

Michela Plateroti a été invitée au Congrès Annuel de la Société Italienne de la Thyroïde, qui a eu lieu à Torino du 30 Novembre au 2 Décembre 2017.

Appels d'offre

L'équipe de **Michela Plateroti** a reçu une allocation de recherche par le Comité du Rhône de la Ligue contre le cancer, suite à l'avis favorable du Conseil Scientifique Interrégional.

L'équipe **Muriel Le Romancer** a obtenu un financement PRTK 2017 pour le projet « Nouvelle thérapie anti-tumorale grâce à la production d'un ADC ciblant ERa-36 à la membrane des cellules tumorales mammaires. »

Dans le cadre du projet « CONECT-AML » porté par Arnaud Petit (Hopital Trousseau) et financé par le PAIR pédiatrie (1,9 M€), **Véronique Maguer-Satta** est co-leader du WP2 : « Modulation NK/LCS synapse by Bone Marrow Microenvironment ».

Le projet « Rôle du contrôle par BRCA1/2 de la voie BMP4 dans l'émergence du Cancer du sein du sous-type basale » porté par **Véronique Maguer-Satta** a été retenu par la fondation ARC pour un financement de 50k€.

Sylvain Lefort (Eq.Maguer-Satta) a obtenu l'allocation Post-Doctorale de la Fondation de France (170k€) pour développer le projet : « Rôle des forces mécaniques au sein des cellules souches leucémiques et de leur niche tumorale dans le processus de résistance des leucémies aiguës myéloïdes ».

A vos agendas

14 – 16 mars : 7ème Colloque Génomique Fonctionnelle du Foie. http://gff2018.insight-outside.fr/

3 – 4 avril : Forum du CLARA, Lyon, France . Inscriptions jusqu'au 22 mars. https://forum.canceropole-clara.com/

8 juin : 5ème Journée scientifique du CRCL

30 juin – 3 juillet : 25ème congrès de l'EACR, Amsterdam, Pays-Bas. Inscriptions à tarif préférentiel jusqu'au 15 mars. http://www.eacr25.org/

19 décembre 2018 : 2nd Colloque Oncologie Pédiatrique

2 – 4 octobre 2019 : 4ème Symposium International du CRCL

Recrutements

L'Institut Cochin (Paris) lance un appel d'offre pour le recrutement de deux nouveaux chef d'équipe. L'annonce est consultable sur leur site internet via ce lien. Les candidatures sont acceptées jusqu'au **15 avril 2018**.

Ils arrivent…

… ils partent

Arrivées

Anaïs Trento, lauréate du concours externe CNRS 2017, a rejoint le CRCL au poste de gestionnaire en décembre.

Maxime Sanchez lauréat du concours externe Inserm 2017, a rejoint le CRCL au poste d'animalier à ANICAN en janvier.

Roberta Zerlotin, étudiante en thèse à l'Université de Bari, Italie, a rejoint l'équipe de Michela Plateroti pour un stage de trois mois (Fevrier-Avril) dans le cadre d'une collaboration avec le laboratoire du Professeur Antonio Moschetta.

Huong Hoang et **Marie Brunchault** étudiantes M2 du Master Biologie Moléculaire et Cellulaire ont rejoint l'équipe de Michela Plateroti pour réaliser leur stage de recherche.

Suite à son stage de M2 réalisé au sein de l'équipe de Muriel Le Romancer en 2017, **Razan Abou ziki** est maintenant titulaire d'un financement du gouvernement libanais pour réaliser sa thèse sous la direction du Dr Chang Zhang.

Ausra Surmielova, assistante ingénieur, a rejoint l'équipe de Muriel Le Romancer sous la direction du Dr Chang Zhang.

Julien Nadjar, Ingénieur d'étude, et **Romain Chanut,** étudiant en Master 2 à l'ENS, rejoignent l'équipe de Virginie Petrilli.

L'équipe de Véronique Maguer-Satta accueille **Sylvain Lefort,** Post-Doctorant en provenance du laboratoire de Connie Eaves (Terry Fox laboratory, Vancouver) et **Kévin Geistlich,** assistant ingénieur dans le cadre du projet projet « CONECT-AML » financé par le PAIR Pédiatrie.

Fanny Onodi (Ingenieure d'étude), **Anthony Di Roio** (thèse financée par La ligue contre le Cancer) et **Paola Bonaventura** (post-doctorante) ont rejoint l'équipe de Christophe Caux.

Marion Delphin et **Manon Desmares** ont rejoint l'équipe de Fabien Zoulim comme doctorante.

Anaëlle Dubois (AI Inserm) a été titularisée en janvier au sein de l'équipe I.Chemin / P.Merle.

Départs

Après 4 années passées au CRCL, **Hanine Lattouf** (Eq. Le Romancer), doctorante en cotutelle avec l'université libanaise et l'université Lyon 1, est repartie pour le Liban.

Elodie Grockowiak (Eq. Maguer-Satta) a quitté le CRCL fin novembre à l'issue de sa thèse.

Helene Lopez-Mestre, bio informaticienne quitte l'équipe de Christophe Caux.

Nous leur souhaitons une bonne continuation !

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