# La Newsletter du CRCL n°26

novembre 2018 - mars 2019

## Inscriptions et dépôt des abstracts : cliquez ici

L'organisation du 4ème Symposium International du CRCL avance à grands pas. Le site internet de l'événement est désormais ouvert pour les inscriptions et soumissions d'abstracts (date limite de soumission 31 mai) et le programme scientifique va être complété dans les prochaines semaines. Une dizaine de scientifiques de renommée internationale ont déjà confirmé leur présence. Nous aurons notamment l'honneur d'accueillir le Pr. Ada Yonath, Prix Nobel de Chimie 2009 et le Pr. Robert Weinberg à l'occasion des keynotes lectures.

Le programme s'articule autour de 4 sessions thématiques :

- Stem cells and cancer cell plasticity;
- Tumor microenvironment and immunity;
- Ribosomes and cancer;
- Cancer genetics – *Gilles Thomas' Symposium*

A travers la session « Cancer genetics », le troisième jour de congrès sera dédié au Symposium « Gilles Thomas », organisé en mémoire du fondateur de la plateforme de bio-informatique de la Fondation Synergie Lyon Cancer.

**Les inscriptions sont ouvertes avec des tarifs préférentiels pour le CRCL!**

ITA, postdocs et chercheurs : **PROMOCRCL2019**

Stagiaires et doctorants : **STUDENTCRCL2019**


Publications scientifiques CRCL

Page 2-6

Interview Pr. Jack Tuszynski

Page 7

Evénements scientifiques

Page 8

Equipements : nouveautés sur le microscope confocal

Page 9

Nouvelle startup : ERKimmune

Page 9

A. Puisieux nommé à l'Académie nationale de médecine

Page 11


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

# PUBLICATIONS CRCL

**Externalized Keratin 8: A Target at the Interface of Microenvironment and Intracellular Signaling in Colorectal Cancer Cells**

Marie Alexandra Albaret, Claudine Vermot-Desroches, Arnaud Paré, Jean-Xavier Roca-Martinez, Lucie Malet, Jad Esseily, Laetitia Gerossier, Johan Brière, Nathalie Pion, Virginie Marcel, Frédéric Catez, Geneviève De Souza, Boris Vuillermoz, Franck Doerflinger, Emilie Lavocat, Olivier Subiger, Carine Rousset, Corinne Bresson, Elodie Mandon, Anass Jawhari, Pierre Falson, Mélissa Jasmin, Yohann Coute, Hichem-Claude Mertani, Pierre Saintigny, and Jean-Jacques Diaz.

*Cancers (Basel).* 2018 Nov 16;10(11), doi: 10.3390/cancers10110452.

Accumulating evidence supports the remarkable presence at the membrane surface of cancer cells of proteins, which are normally expressed in the intracellular compartment. Although these proteins, referred to as externalized proteins, represent a highly promising source of accessible and druggable targets for cancer therapy, the mechanisms via which they impact cancer biology remain largely unexplored. The aim of this study was to expose an externalized form of cytokeratin 8 (eK8) as a key player of colorectal tumorigenesis and characterize its mode of action. To achieve this, we generated a unique antagonist monoclonal antibody (D-A10 MAb) targeting an eight-amino-acid-long domain of eK8, which enabled us to ascertain the pro-tumoral activity of eK8 in both *KRAS*-mutant and wild-type colorectal cancers (CRC). We showed that this pro-tumoral activity involves a bidirectional eK8-dependent control of caspase-mediated apoptosis in vivo and of the plasminogen-induced invasion process in cellulo. Furthermore, we demonstrated that eK8 is anchored at the plasma membrane supporting this dual function. We, therefore, identified eK8 as an innovative therapeutic target in CRC and provided a unique MAb targeting eK8 that displays anti-neoplastic activities that could be useful to treat CRC, including those harboring *KRAS* mutations.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30453567

---

**LKB1 regulates PRMT5 activity in breast cancer.**

Hanine Lattouf, Loay Kassem , Julien Jacquemetton, Ali Choucair, Coralie Poulard, Olivier Trédan, Laura Corbo, Mona Diab-Assaf, Nader Hussein, Isabelle Treilleux and Muriel Le Romancer

*Int J Cancer.* 2019 Feb 1;144(3):595-606. doi: 10.1002/ijc.

Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) is the main enzyme responsible for the symmetrical dimethylation of arginine residues on target proteins in both the cytoplasm and the nucleus. Though its activity has been associated with tumor progression in various cancers, the expression pattern of this oncoprotein has been scarcely studied in breast cancer. In the current work, we analyzed its expression in a large cohort of breast cancer patients, revealing higher nuclear PRMT5 levels in ERα-positive tumors and an association with prolonged disease free and overall survival. Interestingly, high PRMT5 nuclear expression was also associated with higher nuclear liver kinase B1 (LKB1), suggesting that a functional relationship may occur. Consistently, several approaches provided evidence that PRMT5 and LKB1 interact directly in the cytoplasm of mammary epithelial cells. Moreover, although PRMT5 is not able to methylate LKB1, we found that PRMT5 is a bona fade substrate for LKB1. We identified T132, 139 and 144 residues, located in the TIM-Barrel domain of PRMT5, as target sites for LKB1 phosphorylation. The point mutation of PRMT5 T139/144 to A139/144 drastically decreased its methyltransferase activity, due probably to the loss of its interaction with regulatory proteins such as MEP50, pICln and RiOK1. In addition, modulation of LKB1 expression modified PRMT5 activity, highlighting a new regulatory mechanism that could have clinical implications.

Lien PubMed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30289978

*Publications*

**The arginine methyltransferase PRMT1 regulates IGF-1 signaling in breast cancer**

Ali Choucair , Thuy Ha Pham , Soleilmane Omarjee, Julien Jacquemetton, Loay Kassem , Olivier Trédan , Juliette Rambaud , Elisabetta Marangoni , Laura Corbo, Isabelle Treilleux and Muriel Le Romancer

*Oncogene (2019)*

Aside from its well-known nuclear routes of signaling, estrogen also mediates its effects through cytoplasmic signaling. Estrogen signaling involves numerous posttranslational modifications of its receptor ERα, the best known being phosphorylation. Our research group previously showed that upon estrogen stimulation, ERα is methylated on residue R260 and forms the mERα/Src/PI3K complex, central to the rapid transduction of nongenomic estrogen signals. Regulation of ERα signaling via its phosphorylation by growth factors is well recognized, and we wondered whether they could also trigger ERα methylation (mERα). Here, we found that IGF-1 treatment of MCF-7 cells induced rapid ERα methylation by the arginine methyltransferase PRMT1 and triggered the binding of mERα to IGF-1R. Mechanistically, we showed that PRMT1 bound constitutively to IGF-1R and that PRMT1 became activated upon IGF-1 stimulation. Moreover, we found that expression or pharmacological inhibition of PRMT1 impaired mERα and IGF-1 signaling. Our findings were substantiated in a cohort of breast tumors in which IGF-1R expression was positively correlated with ERα/Src and ERα/PI3K expression, hallmarks of nongenomic estrogen signaling, reinforcing the link between IGF-1R and mERα. Altogether, these results provide a new insight into ERα and IGF-1R interference, and open novel perspectives for combining endocrine therapies with PRMT1 inhibitors in ERα-positive tumors.

Lien : https://www.nature.com/articles/s41388-019-0694-9

---

**Glandular defects in the mouse uterus with sustained activation of TGFβ signaling is associated with altered differentiation of endometrial stromal cells and formation of stromal compartment**

Ni N, Gao Y, Fang X, Melgar M, Vincent DF, Lydon JP, Bartholin L, Li Q.

*PloS One* (2018), Dec 14; 13(12)

Uterine gland development, also known as adenogenesis, is a key uterine morphogenic process indispensable for normal uterine function and fertility. Our earlier studies have reported that overactivation of TGFB receptor 1 (TGFBR1) in the mouse uterus using progesterone receptor (Pgr)-Cre recombinase causes female infertility, defective decidualization, and reduced uterine gland formation, a developmental milestone of postnatal uterus. To understand mechanisms that underpin the disrupted uterine gland formation in mice with sustained activation of TGFBR1, we raised the question of whether early postnatal adenogenesis was compromised in these mice. Experiments were designed using mice with constitutive activation of TGFBR1 driven by Pgr-Cre to determine the timing of adenogenic defects and potential mechanisms associated with dysregulation of adenogenic genes, luminal epithelial cell proliferation and endometrial fibrotic changes. Uterine tissues from mice with constitutive activation of TGFBR1 were collected during the critical time window of adenogenesis and analyzed together with age-matched controls. Multiple approaches including immunohistochemistry, immunofluorescence, Trichrome staining, quantitative real-time PCR, western blot, conditional knockout and human endometrial cell culture were utilized. TGFBR1 activation in the mouse uterus suppressed adenogenesis during postnatal uterine development, concomitant with the aberrant differentiation of uterine stromal cells. Analysis of transcript expression of WNT pathway components revealed dysregulation of adenogenesis-associated genes. Notably, the adenogenic defects occurred in spite of the increased proliferation of uterine luminal epithelial cells, accompanied by increased expression of genes associated with fibrotic changes. Moreover, the adenogenic defects were alleviated in mice where TGFBR1 was activated in presumably half of the complement of uterine cells. Our results suggest that altered differentiation of endometrial stromal cells and formation of stromal compartment promote adenogenic defects

Lien PubMed: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/30550590

*Publications*

**The Antitumor Activity of Combinations of Cytotoxic Chemotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors is Model-Dependent**

Grasselly C, Denis M, Bourguignon A, Talhi N, Mathe D, Tourette A, Serre L, Jordheim LP, Matera EL, Dumontet C.

*Front Immunol. 2018 Oct 9;9:2100.*

In spite of impressive response rates in multiple cancer types, immune checkpoint inhibitors (ICIs) are active in only a minority of patients. Alternative strategies currently aim to combine immunotherapies with conventional agents such as cytotoxic chemotherapies. Here, we performed a study of PD-1 or PDL-1 blockade in combination with reference chemotherapies in four fully immunocompetent mouse models of cancer. We analyzed both the *in vivo* antitumor response, and the tumor immune infiltrate 4 days after the first treatment. *in vivo* tumor growth experiments revealed variable responsiveness to ICIs between models. We observed enhanced antitumor effects of the combination of immunotherapy with chemotherapy in the MC38 colon and MB49 bladder models, a lack of response in the 4T1 breast model, and an inhibition of ICIs activity in the MBT-2 bladder model. Flow cytometry analysis of tumor samples showed significant differences in all models between untreated and treated mice. At baseline, all the tumor models studied were predominantly infiltrated with cells harboring an immunosuppressive phenotype. Early alterations of the tumor immune infiltrate after treatment were found to be highly variable. We found that the balance between effector cells and immunosuppressive cells in the tumor microenvironment could be altered with some treatment combinations, but this effect was not always correlated with an impact on *in vivo* tumor growth. These results show that the combination of cytotoxic chemotherapy with ICIs may result in enhanced, similar or reduced antitumor activity, in a model- and regimen-dependent fashion. The present investigations should help to select appropriate combination regimens for ICIs.

Lien : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356816

---

**CD73 expression in normal and pathological human hepatobiliopancreatic tissues.**

Sciarra A, Monteiro I, Ménétrier-Caux C, Caux C, Gilbert B, Halkic N, La Rosa S, Romero P, Sempoux C, de Leval L.

***Cancer Immunol Immunother***. Janv. 4. doi: 10.1007/s00262-018-2290-1.

**BACKGROUND:**
The tumor-expressed CD73 ectonucleotidase generates immune tolerance and promotes invasiveness via adenosine production from degradation of AMP. While anti-CD73 blockade treatment is a promising tool in cancer immunotherapy, a characterization of CD73 expression in human hepatobiliopancreatic system is lacking.
**PATIENTS AND METHODS:**
CD73 expression was investigated by immunohistochemistry in a variety of non-neoplastic and neoplastic conditions of the liver, pancreas, and biliary tract.
**RESULTS:**
CD73 was expressed in normal hepatobiliopancreatic tissues with subcellular-specific patterns of staining: canalicular in hepatocytes, and apical in cholangiocytes and pancreatic ducts. CD73 was present in all hepatocellular carcinoma (HCC), in all pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and in the majority of intra and extrahepatic cholangiocellular carcinomas, whereas it was detected only in a subset of pancreatic neuroendocrine neoplasms and almost absent in acinar cell carcinoma. In addition to the canonical pattern of staining, an aberrant membranous and/or cytoplasmic expression was observed in invasive lesions, especially in HCC and PDAC. These two entities were also characterized by a higher extent and intensity of staining as compared to other hepatobiliopancreatic neoplasms. In PDAC, aberrant CD73 expression was inversely correlated with differentiation ($p < 0.01$) and was helpful to identify isolated discohesive tumor cells. In addition, increased CD73 expression was associated with reduced overall survival (HR 1.013) and loss of E-Cadherin.
**CONCLUSIONS:**
Consistent CD73 expression supports the rationale for testing anti-CD73 therapies in patients with hepatobiliopancreatic malignancies. Specific patterns of expression could also be of help in the routine diagnostic workup.

Lien : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30607549

*Publications*

**Circulating and hepatic BDCA1+, BDCA2+, and BDCA3+ dendritic cells are subverted in patients with chronic HBV infection**

Ouaguia L, Leroy V, Dufeu-Duchesne T, Durantel D, Decaens T, Hubert M, Valladeau-Guilemond J, Bendriss-Vermare N, Chaperot L, Aspord C

*Front Immunol. 2019 Feb 4;10:112.*

**Background and aims:** Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is a major health burden potentially evolving toward cirrhosis and hepatocellular carcinoma. HBV physiopathology is strongly related to the host immunity, yet the mechanisms of viral evasion from immune-surveillance are still misunderstood. The immune response elicited at early stages of viral infection is believed to be important for subsequent disease outcome. Dendritic cells (DCs) are crucial immune sentinels which orchestrate antiviral immunity, which offer opportunity to pathogens to subvert them to escape immunity. Despite the pivotal role of DCs in orientating antiviral responses and determining the outcome of infection, their precise involvement in HBV pathogenesis is not fully explored. **Methods:** One hundred thirty chronically HBV infected patients and 85 healthy donors were enrolled in the study for blood collection, together with 29 chronically HBV infected patients and 33 non-viral infected patients that were included for liver biopsy collection. In a pioneer way, we investigated the phenotypic and functional features of both circulating and intrahepatic BDCA1+ cDC2, BDCA2+ pDCs, and BDCA3+ cDC1 simultaneously in patients with chronic HBV infection by designing a unique multi-parametric flow cytometry approach. **Results:** We showed modulations of the frequencies and basal activation status of blood and liver DCs associated with impaired expressions of specific immune checkpoints and TLR molecules on circulating DC subsets. Furthermore, we highlighted an impaired maturation of circulating and hepatic pDCs and cDCs following stimulation with specific TLR agonists in chronic HBV patients, associated with drastic dysfunctions in the capacity of circulating DC subsets to produce IL-12p70, TNFα, IFNα, IFNλ1, and IFNλ2 while intrahepatic DCs remained fully functional. Most of these modulations correlated with HBsAg and HBV DNA levels. **Conclusion:** We highlight potent alterations in the distribution, phenotype and function of all DC subsets in blood together with modulations of intrahepatic DCs, revealing that HBV may hijack the immune system by subverting DCs. Our findings provide innovative insights into the immuno-pathogenesis of HBV and the mechanisms of virus escape from immune control. Such understanding is promising for developing new therapeutic strategies restoring an efficient immune control of the virus.

Lien : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30778353

---

**Cold tumors: a therapeutic challenge for immunotherapy.**

Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, Valladeau-Guilermond J, Valsesia-Wittmann S, Amigorena S. et al.

*Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:168.

Therapeutic monoclonal antibodies targeting immune checkpoints (ICPs) have changed the treatment landscape of many tumors. However, response rate remains relatively low in most cases. A major factor involved in initial resistance to ICP inhibitors is the lack or paucity of tumor T cell infiltration, characterizing the so-called "cold tumors." In this review, we describe the main mechanisms involved in the absence of T cell infiltration, including lack of tumor antigens, defect in antigen presentation, absence of T cell activation and deficit of homing into the tumor bed. We discuss then the different therapeutic approaches that could turn cold into hot tumors. In this way, specific therapies are proposed according to their mechanism of action. In addition, ''supra-physiological'' therapies, such as T cell recruiting bispecific antibodies and Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells, may be active regardless of the mechanism involved, especially in MHC class I negative tumors. The determination of the main factors implicated in the lack of preexisting tumor T cell infiltration is crucial for the development of adapted algorithms of treatments for cold tumors

Lien : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30800125

*Publications*

**A novel combination of chemotherapy and immunotherapy controls tumor growth in mice with a human immune system**

OncoImmunology

Burlion A, Ramos RN, Pukar KC, Sendeyo K, Corneau A, Ménétrier-Caux C, Piaggio E, Olive D, Caux C and Marodon G.

*OncoImmunology In press 2019*

Mice reconstituted with a human immune system and bearing human tumors represent a promising model for developing novel cancer immunotherapies. Here, we used mass cytometry and multi-parametric flow cytometry to characterize human leukocytes infiltrating a human breast cancer tumor model in immunocompromised NOD.SCID.gc-null mice reconstituted with a human immune system and compared it to samples of breast cancer patients. We observed highly activated human CD4+ and CD8+ T cells in the tumor, as well as minor subsets of innate immune cells in both settings. We also report that ICOS+ CD4+ regulatory T cells (Treg) were enriched in the tumor relative to the periphery in humanized mice and patients, providing a target to affect Treg and tumor growth. Indeed, administration of a neutralizing mAb to human ICOS reduced Treg proportions and numbers and improved CD4+ T cell proliferation in humanized mice. Moreover, a combination of the anti-ICOS mAb with cyclophosphamide reduced tumor growth, and that was associated with an improved CD8 to Treg ratio. However, depletion of human CD8+ T cells only marginally affected tumor control whereas depletion of murine myeloid cells abrogated the effect of the combination therapy. Altogether, our results indicate that a combination of anti-ICOS mAb and chemotherapy controls tumor growth in humanized mice and highlight the crucial implication of innate immunity in treatment efficacy, opening new perspectives for the treatment of breast cancer.

---

**Neoepitopes-based vaccines: challenges and perspectives.**

EJC EUROPEAN JOURNAL OF CANCER

Alcazer V, Bonaventura P, Tonon L, Wittmann S, Caux C, Depil S.

*Eur J Cancer* Janv 12;108:55-60.

First generations of cancer vaccines using shared tumour antigens have been associated with disappointing clinical results. However, the paradigm shift introduced by immune checkpoint inhibitors has led to a renewed interest on anti-tumoural vaccination based on mutation-associated neoantigens. First clinical results are encouraging with some signs of clinical activity associated with induction of a specific immune response. In advanced or metastatic diseases, vaccination may either enhance the response to Programmed cell death 1 (PD-1/-L1) antagonists by increasing the number of effectors within the tumour or induce an anti-tumoural T-cell response in immunologically 'cold' tumours. There is also a strong rationale to use cancer vaccines in an adjuvant setting to induce a long-term control of the residual disease. Prediction of neoepitopes efficiently presented by Human Leukocyte Antigen (HLA) molecules remains a challenge, as well as identification of clonal neoantigens. Some mechanisms of resistance are already identified, such as tumour loss of neoepitopes-presenting HLA class I molecules. In this context, the role of CD4+ T cells induced by different cancer vaccines should be clarified. Finally, although studies have focused on mutated epitopes corresponding to single nucleotide variants, other neoantigens could be of strong interest such as those linked to tumour specific RNA-splicing abnormalities or associated with insertions-deletions.

Lien : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648630

---

M. Plateroti and J. Samarut Guest Editors. Thyroid Hormone Nuclear Receptor, Methods in Molecular Biology book series.

M. Plateroti, appointed Editorial board member of Molecular and Cellular Endocrinology.

# Interview Pr. Jack Tuszynski

**Nous avons eu l'honneur de recevoir au CRCL durant le mois de février, le Pr. Jack Tuszynski. Physicien de renommée dans le domaine de la biophysique et du drug design, le Pr. Tuszynski a récemment rejoint l'Institut Polytechnique de Turin après avoir passé 14 ans au Cross Cancer Institute (Universityt of Alberta, Edmonton, Canada).**

**Le paysage des thérapies anti-cancéreuses évolue très rapidement depuis quelques années, avec notamment l'émergence des immunotherapies et de la médecine personnalisée. Qu'en est-il de l'évolution des chimiothérapies et de l'apport du drug design ?**

Je dois dire que les immunothérapies sont absolument bluffantes, je pense que c'est une approche très prometteuse. Je travaille dans le domaine du drug design depuis mon arrivée au Cross Cancer Institute et je pense qu'il y a eu de réels progrès dans la manière de concevoir de nouvelles molécules thérapeutiques. Les chimiothérapies traditionnelles ont donc encore leur place mais nous devons continuer à progresser dans notre compréhension des molécules cibles. Pour moi, nous faisons face à deux challenges. Le premier est la spécificité, ce qui signifie identifier des biomarqueurs et concevoir des molécules qui y sont très sensibles. Le second est la résistance aux traitements, liée en particulier à l'hétérogénéité tumorale, ce qui nous impose d'être extrêmement ingénieux dans la conception des thérapies. Je pense que la recherche devrait s'orienter vers la conception de cocktails de molécules. Des progrès très significatifs ont été faits de cette manière dans la recherche sur le VIH. Le cancer représente un challenge encore plus grand.

**Vous vous intéressez aussi à la modélisation des systèmes biologiques, comme les voies de signalisation. Quelles sont les possibilités que cela apporte à la recherche sur le cancer ?**

C'est un domaine encore peu exploré où l'on cherche à identifier des cibles potentielles. Mais dans le cancer il y a des centaines de molécules cibles. C'est un concept difficile à appréhender car il s'agit en fait d'un réseau où tout est interconnecté. Cette approche nous permet de classer les cibles et d'analyser la typologie des ces réseaux de molécules afin de sélectionner celles qui semblent jouer un rôle clé. Nous avons notamment utilisé cette approche pour mieux comprendre l'évolution de certains types de cancers, en les comparant et en prenant en compte notamment la complexité de ces réseaux. Par ailleurs, ce travail sur les systèmes biologiques permet d'envisager de nouvelles utilisations pour des molécules thérapeutiques existantes, incluant dans certains cas des molécules utilisées pour d'autres pathologies.

**Quel est votre regard sur ce qui pourrait être amélioré dans la recherche sur le cancer de façon à accélérer le développement de nouvelles thérapies pour les patients ?**

Vous avez mentionné les patients et je pense que c'est la clé. Souvent nous oublions qu'il y a un patient car nos recherches sont centrées sur des cellules. Je pense que nous devons combler le fossé existant entre la recherche et l'hôpital. C'est un vrai enjeu de définir comment nous pourrions arriver à concevoir des thérapies à la demande, basées sur les biopsies des patients et l'analyse rapide de données, notamment grâce à l'utilisation d'outil informatiques tels que l'intelligence artificielle. Je pense que nous allons dans cette direction mais je vois deux obstacles importants. Le premier est que la collaboration entre la recherche d'un côté et la clinique de l'autre n'est pas assez inscrite dans notre culture. Les médecins sont très occupés par les patients et n'ont que trop peu de temps à consacrer à la science et les chercheurs sont trop éloignés des aspects cliniques et croulent sous le rythme des publications et la course au meilleur facteur d'impact. Mais pour le patient cela n'a aucune importance, les gens veulent juste être guéris. Je pense qu'il est donc nécessaire de définir de nouveaux critères d'évaluation favorisant les initiatives de collaborations créatives entre chercheurs et médecins. Je trouve que vous avez, ici à Lyon, une remarquable infrastructure avec des chercheurs et médecins de haut niveau et qu'il pourrait s'agir de l'un de ces lieux privilégiés montrant une nouvelle dynamique dans la manière d'accélérer la conception de nouvelles thérapies au bénéfice des patients.

# EVENEMENTS SCIENTIFIQUES ORGANISES PAR DES MEMBRES DU CRCL

## Bilan 2nd colloque OncoPédiatrie

A l'initiative du réseau français de recherche REACT-4KIDS (REsearchers in oncology ACTing for kids), et co-organisé par l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOPe), le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (**Marie Castets** fait partie du comité d'organisation) et le Centre Léon Bérard, le 2e colloque de recherche fondamentale et translationnelle en oncopédiatrie « Understand to Treat » s'est tenu à Lyon mercredi 18 décembre 2018 au Centre Léon Bérard.

Cette journée a été l'occasion pour près d'une centaine de scientifiques issus de 27 centres de recherche français et étrangers de partager et d'échanger sur leurs travaux, en présence d'associations, de membres de l'industrie pharmaceutique et de représentants des tutelles académiques.

Ce colloque s'inscrit dans la droite ligne des objectifs du réseau REACT-4KIDS qui vise à renforcer le maillage des acteurs de la recherche fondamentale et translationnelle en oncopédiatrie. Les objectifs sont de favoriser la mise en place de collaborations, pour améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la survenue des cancers de l'enfant et de l'adolescent et d'accélérer le transfert de ces découvertes vers la clinique. Cet événement sera reconduit l'an prochain afin de poursuivre cet effort collectif en faveur de la recherche sur les cancers pédiatriques.

## 18th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man

Le 18ème Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man se tiendra du 12 au 14 juin 2019 à Lyon au Centre International de Recherche sur le Cancer. **Lars Peter Jordheim et Charles Dumontet** font partie du comité d'organisation.
Inscriptions et soumissions d'abstract sur le site : http://ppsociety.org/symposium/pp19.php

## Cancer Cell on Chip 2

The workshop « Cancer Cell on Chip 2 » se tiendra à Lyon sur le site de la faculté Rockefeller les 28-29 mars 2019.
Co-organisé par des équipes du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, de l'Institut des Nanotechnologies de Lyon (INL) et de l'institut Lumière matière (ILM), ce workshop vise à favoriser les échanges et collaborations entres physiciens et biologistes afin de faire émerger de nouveaux concepts dans la compréhension des mécanismes du cancer et dans le développement des futures thérapies ciblées.
**Hichem Mertani** (éq. Diaz) fait partie du comité d'organisation.
https://cancercellchip2.sciencesconf.org/

## Participation à des colloques / conférences

**Véronique Maguer-Satta** a participé à l'organisation de deux colloques :

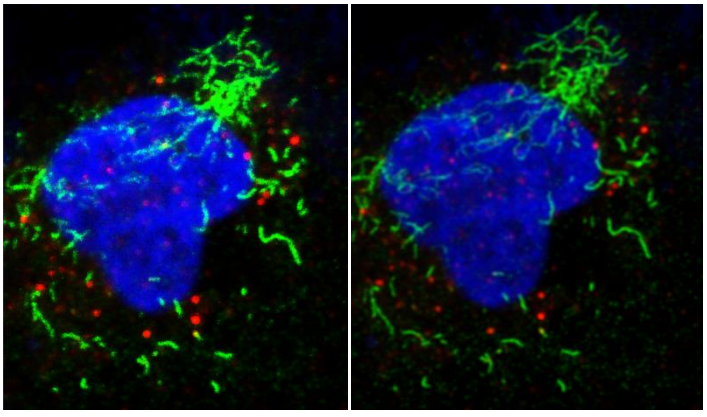
- 3ème conférence internationale sur les cellules souches, développement et Cancer, Montréal 18,19 octobre 2018.
- 4ème édition du workhop «Mechanobiology and Physics of Life», Lyon 28 janvier 2019.

# EQUIPEMENTS

## Mise à niveau du microscope confocal

Suite au succès à l'appel d'offre « Equipement pour la recherche en cancérologie 2018» du plan cancer 2014-2020, porté par l'ITMO Cancer, le CRCL a pu procéder à la jouvence du microscope confocal Zeiss LSM 780, vieux de 7 ans, pour évoluer vers un Zeiss LSM 880 airyscan. Nous avons choisi de remplacer le 780 et non de s'équiper d'un 2ème système pour des raisons de manque de place et de coût de gestion financière. Le LSM 880 demeure un équipement mutualisé avec et géré par la SFR Santé Lyon-Est. L'opération s'élève à 400 000 € et a été coordonnée par Frédéric Catez, Christophe Vanbelle et Julie Pourchet.

Toutes les fonctionnalités ont été préservées et deux nouveautés vous attendent. Premièrement l'amélioration de la résolution d'un facteur 1.5 en X,Y et Z, ainsi que la possibilité d'imager 4 fois plus rapidement, sans compromis à la résolution et au contraste (mode Airyscan). Deuxièmement, un dispositif de maintien de focus en temps réel qui garantit la stabilité des mesures en timelapse et annule les effets de défocalisation dans la période de mise en chauffe du microscope (système Definite Focus).



*Avant (à gauche) et après (à droite) activation du mode Airyscan*

D'un point de vue pratique, les personnes qui étaient habilitées sur le 780 doivent suivre une formation collective de 30 minutes pour être de nouveau habilitées sur le 880. La date des formations est disponible sur la page d'accueil du site de réservation du CIQLE et du CRCL. Les personnes qui n'étaient pas habilitées sur le 780 doivent suivre la formation théorique puis pratique. L'inscription à cette formation se fait via le formulaire du site de réservation du CRCL.

## Nouvelle centrifugeuse haute vitesse

Une nouvelle centrifugeuse à haute vitesse a été installée dans la pièce bactério au Cheney D 4ème. Si vous souhaitez l'utiliser merci de contacter Julien.JACQUEMETTON@lyon.unicancer.fr ou cecile.languilaire@lyon.unicancer.fr pour qu'ils vous montrent son fonctionnement.

# DIVERS

## Création de la start up ERKimmune

Après la société TOLLYS en 2015, l'équipe de Toufic Renno annonce le début des activités de la société **ERKimmune**. Cette spinoff a pour mission d'emmener en clinique de nouveaux inhibiteurs protéine-protéine de la voie des MAPK dans le cancer. ERKimmune sera hébergée au Centre Léon Bérard et adossée à l'équipe Signalisation de l'Immunité Innée et Oncogénèse au sein du CRCL.

## L'Inserm a un nouveau PDG

Gilles Bloch a été nommé Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale en conseil des ministres. Il a pris ses fonctions le 2 janvier 2019, devenant ainsi le neuvième PDG de l'Inserm depuis la création de l'Institut en 1964. Ce Polytechnicien, médecin et chercheur, spécialiste d'imagerie médicale, remplace à la tête de l'Inserm Yves Lévy qui aura dirigé l'Institut de 2014 à 2018.

# PARTICIPATION AUX ACTIONS CARITATIVES / GRAND PUBLIC

## Ma Thèse en 180 secondes

**Dorian Ziegler** (éq. D. Bernard) a été sélectionné pour participer à la finale Université de Lyon de l'édition 2019 du concours *Ma Thèse en 180s.* Il fait partie des 14 doctorants qui présenteront en public et face à un jury leur projet de recherche en seulement trois minutes le 28 mars 2019 à 18h dans le Grand amphithéâtre de l'UdL.
N'hésitez pas à vous inscrire pour venir soutenir Dorian et les autres candidats :
https://www.universite-lyon.fr/inscription-a-la-finale-locale-ma-these-en-180-secondes

## Reportage Fondation de France

Dans le cadre de son soutien à la recherche en cancérologie, la Fondation de France a réalisé un reportage sur les travaux réalisés par **Sylvain Lefort**, chercheur post-doctorant dans l'équipe de Véronique Maguer-Satta.

## Atelier BARCamp

**Clotilde Raynard** et **Dorian Ziegler**, doctorants au sein de l'équipe de David Bernard, ont participé à l'atelier BARCamp à la BU Santé Rockefeller le 29 janvier. Ce dispositif permet à des doctorants de présenter leurs travaux de recherche au grand public. Vous pouvez revoir leurs interventions ci-dessous :

## Accueil de stagiaires de 3ème

Suite à des initiatives de l'Inserm et du Centre Léon Bérard, 8 stagiaires issus de classes de 3ème ont pu découvrir les laboratoires du CRCL le temps d'une journée (12 et 14 février). Il ont été accueillis au sein des équipes **Castets/Blay, Caux, Chemin/Merle, Petrilli, Maguer-Satta, Renno et Zoulim**. Merci à l'ensemble des personnes qui ont consacré du temps pour leur faire découvrir le milieu de la recherche scientifique.

## Vidéo - Prévoir l'imprévisible : Un chercheur vous présente sa recherche

**Lars Petter Jordheim** (éq. Dumontet) intervient dans une vidéo réalisée par l'Université Claude Bernard Lyon 1 où il présente une partie des activités de recherche de son équipe.

# FELICITATIONS !

## Promotions, prix et autres distinctions

**Alain Puisieux** a été nommé membre titulaire de l'Académie nationale de médecine le 12 février 2019 dans la 3ème division des Sciences biologiques et pharmaceutiques. Déjà membre correspondant de cette institution de 2011 à 2018, Alain Puisieux est aussi membre titulaire de l'Académie nationale de pharmacie depuis 2012 et fait désormais partie des rares scientifiques titulaires de ces deux Académies. L'Académie nationale de médecine compte 135 membres titulaires et 160 membres correspondants.
La remise officielle de ce titre de membre titulaire aura lieu au cours de la séance annuelle de l'Académie de Médecine le 19 décembre prochain.

**Margaux Hubert** (éq. Caux) a été récompensée par le Prix Hélène Starck dans la catégorie « doctorant » pour son travail de caractérisation des cellules dendritiques cDC1 dans la réponse immunitaire contre les tumeurs.

**Frédérique Fauvet** (éq. Puisieux) est lauréate du 4ème prix du concours photo 2019 de la Société Française du Cancer, pour sa réalisation intitulée « Reconstruction 3D d'un arbre galactophorique in vitro ». Le concours était organisé sur le thème : « Imagerie fluorescente en médecine et sciences ».

Frederic Merlier, Président de l'Association des patients « les Zuros », a remis le prix du meilleur projet de recherche décerné par les patients de son association au **Docteur Saïd Ourfali**, Chirurgien Urologue – étudiant (Master 2) au sein de la stratup Tollys, pour son projet portant sur le ligand du TLR3 comme anti-cancereux « autovaccinant » dans le cancer de la vessie.

## Soutenances de thèses

**Chloé Grasselly** (éq. Dumontet) a soutenu sa thèse intitulée « Etablissement et caractérisation de modèles précliniques de résistance aux inhibiteurs de points de contrôles immunitaires » le 14 novembre 2018.

**Hélène Chabrolles** (éq. Zoulim) a soutenu sa thèse intitulée « L'interaction de la protéine Core du virus de l'Hépatite B avec les protéines de liaison aux ARN : effets sur la réplication virale et perspectives thérapeutiques » le 17 décembre.

**Nabila Berabez** (éq. Gabut) a soutenu sa thèse intitulée « Caractérisation de cellules souches du glioblastome : identification de facteurs impliqués dans la régulation de leur transcriptome » le 18 décembre.

**Marine Benaissa** (éq. Mulligan) a soutenu sa thèse intitulée « Caractérisation d'un facteur épigénétique impliqué dans la régulation des cellules souches embryonnaires murines » le 18 décembre.

**Margaux Hubert** (éq. Caux) a soutenu sa thèse intitulée « Caractérisation du rôle des cellules dendritiques et de leur synthèse d'interféron de type III dans l'immunité antitumorale » le 20 décembre.

## Appels d'offre

La labellisation de **l'équipe Puisieux** auprès de la Ligue Contre le Cancer a été reconduite.

Le projet « Réseaux signalétiques et physiopathologie des cellules souches de l'épithélium intestinal » porté par **l'équipe Plateroti** entre dans sa deuxième année de labellisation par la Ligue contre le cancer, Comité départemental Rhône.

## A vos agendas

**28-29 mars : Workshop Cancer Cell on Chip 2, Faculté Rockefeller, Lyon**
https://cancercellchip2.sciencesconf.org/

**4-5 avril : Forum du CLARA :** inscriptions jusqu'au 25 mars.
https://forum.canceropole-clara.com/

**12-14 Juin : 18th Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man**
http://ppsociety.org/symposium/pp19.php

# Ils arrivent… … ils partent

## Arrivées

**Nicolas AZNAR**, chargé de recherche CNRS, a rejoint l'équipe Renno. Nicolas apporte à l'équipe une forte compétence en signalisation cellulaire et en culture tridimensionnelle

**Thuy Ha PHAM**, a rejoint l'équipe Le Romancer comme doctorante en octobre 2018.

**Coralie POULARD**, a rejoint l'équipe Le Romancer comme post-doctorante en novembre 2018.

L'équipe Bartholin accueille **Véronique CHAUVET,** étudiante en 1ère année de thèse. Véronique est diplômée du Master Cancer, parcours Oncology 3.0 : approches omiques à la médecine personnalisée.

L'équipe Bartholin accueille **Arnaud DEPOLLIER,** étudiant en M2 Cancer, parcours Innovations thérapeutiques en cancérologie.

**Morgane DENIS** a intégré l'équipe Dumontet en novembre 2018. Elle débute une thèse sur le thème de la compréhension des mécanismes de résistance mises en place par les tumeurs vis-à-vis des inhibiteurs de points de contrôles immunitaires.

**Jordane PRETO** a intégré l'équipe Dumontet début février 2019. De retour d'Edmonton (Canada) après un post-doctorat à l'université d'Alberta, il commence un nouveau post-doctorat sur la modélisation moléculaire, dynamique moléculaire et conception de médicaments assistée par ordinateur.

Le Professeur **Mauricette MICHALLET**, présidente du Conseil Scientifique de la Ligue contre le Cancer et praticienne au Centre Léon Bérard a rejoint l'équipe Maguer-Satta.

**Léa BARRAL** et **Quentin DUCERF,** étudiants en 2ème année du Master de Biologie moléculaire et cellulaire (Mention Génétique de la cellule et pathologie) ont rejoint l'équipe Maguer-Satta début janvier 2019.

## Départs

**Chloé GRASSELY** a quitté l'équipe Dumontet pour intégrer un cursus d'études de médecine à Brest.

**Nous leur souhaitons une bonne continuation !**

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