



# RAPPORT D'ACTIVITÉ 2023





# Sommaire

**5**    **ÉDITO**



**6**    **LE CRCT**



**8**    **LES HIGHLIGHTS 2023**



**8**    **UNE NOUVELLE CIBLE POUR LUTTER CONTRE CERTAINES LEUCÉMIES AGRESSIVES**

**9**    **DR MARC POIROT LAURÉAT DU PRIX SCHROEPFER 2023**

**10**    **CANCER : UN MÉCANISME CLÉ POUR AMÉLIORER LES IMMUNOTHÉRAPIES IDENTIFIÉ PAR UNE ÉQUIPE TOULOUSAINE**

**11**    **LE POUVOIR DE L'INTESTIN CONTRE LES MÉTASTASES**

**12**    **CD36 CONTRIBUE AU PROCESSUS MÉTASTATIQUE ET À LA RECHUTE DES LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES**

**13**    **UNE NOUVELLE TECHNIQUE D'IRM PERMET DE LOCALISER DES FOYERS DE CELLULES TUMORALES AGRESSIVES ET POURRAIT AMÉLIORER LE TRAITEMENT DES GLIOBLASTOMES**

**14**    **ÉTUDE DE LA CONTRIBUTION DE LIPIDES TUMORAUX DANS L'ÉVOLUTION MÉTASTATIQUE D'UN MÉLANOME CUTANÉ**

**15**    **KARTEZIO : UNE APPROCHE ENTIÈREMENT TRANSPARENTE DE L'ANALYSE D'IMAGES BIOMÉDICALES BASÉE SUR L'IA**

**16**    **LE POLE TECHNOLOGIQUE**



# Sommaire

## 18 LES FAITS MARQUANTS 2023



- 19 ÉQUIPE SIGNATHER
- 20 ÉQUIPE MELASPHINX
- 21 ÉQUIPE RNAREG
- 22 ÉQUIPE MICROPANC
- 23 ÉQUIPE NOLYMIT
- 24 ÉQUIPE IMPACT
- 25 ÉQUIPE RADOPT
- 26 ÉQUIPE INOV
- 27 ÉQUIPE SIGDYN
- 28 ÉQUIPE DIAD
- 29 ÉQUIPE METAML
- 30 ÉQUIPE ONCOSARC
- 31 ÉQUIPE NET(BIO)<sup>2</sup>

## 32 PRODUCTIVITÉ 2023





## Légende

(de gauche à droite)

**Sébastien Guibert** (secrétaire général),  
**Dr. Pierre Cordelier** (directeur),  
**Prof. Elizabeth Moyal** (directrice adjointe),  
**Dr Frédéric Lopez** (directeur du pôle technologique).

**Depuis le 1er septembre 2023, le Dr Pierre Cordelier occupe le poste de directeur du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT).**

Pierre Cordelier est directeur de recherche de première classe à l'INSERM et ancien Président de la Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique (SFTCG). Il dirige l'équipe de recherche ImpACT au CRCT et est reconnu pour son activité de recherche translationnelle et transdisciplinaire dans le cancer du pancréas.

Pour mener à bien son projet de direction, Pierre Cordelier s'est entouré de personnalités scientifiques reconnues et expertes dans les domaines de la recherche en transfert, de la transdisciplinarité et de la technologie. Mme la Professeure Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal est cheffe du département de radiothérapie à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole

et de l'équipe de recherche RADOPT au CRCT, et occupe le poste de Directrice adjointe en lien avec la clinique. M. le Dr Frédéric Lopez, Directeur du pôle technologique du CRCT, est en charge des questions technologiques. M. Sébastien Guibert, secrétaire général administratif, est responsable des services supports du CRCT.

Ainsi, la mission de Pierre Cordelier et de son équipe de direction consiste à renforcer les liens avec la clinique, à proposer des technologies à la pointe du développement, et à assurer une gestion administrative efficace au service de la recherche translationnelle en oncologie, de la découverte jusqu'à l'application clinique, pour l'ensemble des équipes du CRCT.

Seul centre de recherche toulousain entièrement dédié à la recherche contre le cancer, le CRCT (unité mixte de recherche Inserm 1037, Université de Toulouse III-Paul Sabatier, unité mixte de recherche CNRS 5071) regroupe :



+ de 400  
collaborateurs



18 équipes  
de recherche



8 plateaux  
techniques

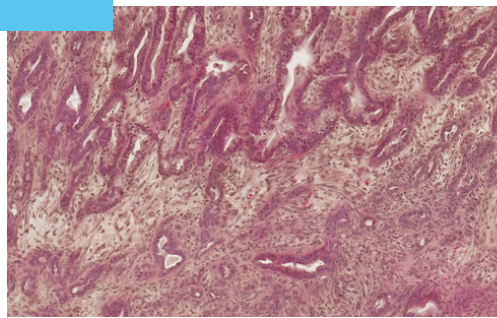


1 service  
support

Chacune des équipes intègre des cliniciens du site et tous les projets de recherche en transfert en oncologie sont portés par des duos chercheurs / cliniciens.

## LA RECHERCHE

Les expertises multidisciplinaires des équipes du CRCT sont organisées autour de quatre axes thématiques, qui ont tous pour objectif de mieux caractériser les mécanismes d'oncogénèse et de mieux comprendre pour mieux cibler les mécanismes de résistance des cellules tumorales aux différents traitements.

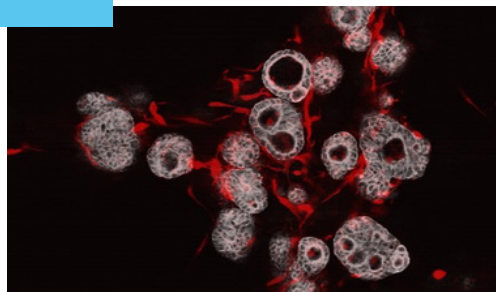
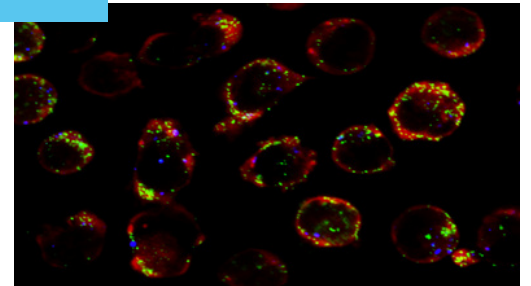


### Voies oncogéniques du cancer, de la modélisation vers la thérapie ciblée.

L'objectif est de mieux comprendre et de cibler les mécanismes oncogéniques au sein des cellules ou de leur environnement immédiat.

### ARN & cancer

Les mécanismes de dérégulation des ARNs sont explorés afin de mieux identifier leur rôle dans l'initiation et la progression tumorale jusqu'au stade métastatique.

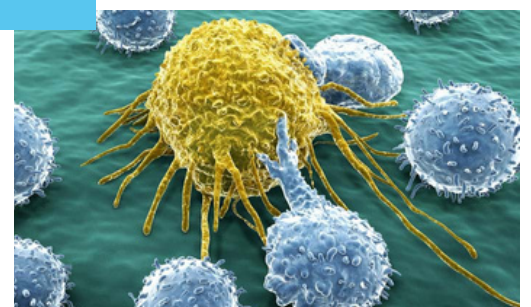


### Microenvironnement tumoral et métabolisme.

Ici, le défi est double : mieux comprendre d'une part le dialogue entre les cellules tumorales et le stroma, et d'autre part le rôle du métabolisme dans la croissance tumorale et la résistance au traitement des cellules cancéreuses.

### Onco-immunologie.

L'objectif est de caractériser les déterminants moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale, afin d'améliorer son efficacité.



# Le CRCT

## PARTENARIATS

Afin d'encore plus encourager la collaboration entre les membres du CRCT et des chercheurs de divers horizons disciplinaires, le CRCT a signé deux partenariats avec le **Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes** (LAAS-CNRS) et avec l'**Institut de Recherche en Informatique de Toulouse** (IRIT). Ces partenariats ont pour objectif d'élargir la portée de la recherche sur le cancer et d'offrir des solutions innovantes pour encore mieux comprendre et mieux combattre la maladie.



Avec les chercheurs du LAAS, le CRCT explore notamment l'importance des contraintes physiques dans l'oncogenèse et la réponse thérapeutique, et bâtit les dispositifs théranostiques de demain.



Avec les chercheurs de l'IRIT dont certains sont hébergés sur site, les chercheurs du CRCT utilisent l'intelligence artificielle pour modéliser le vivant pour mieux comprendre la biologie tumorale et optimiser les traitements, et pour développer les futurs assistants numériques d'aide à la décision clinique.

Enfin, le CRCT est également engagé dans la valorisation industrielle en accueillant dans ses locaux la biotech



[En savoir plus](#)

# Les highlights 2023

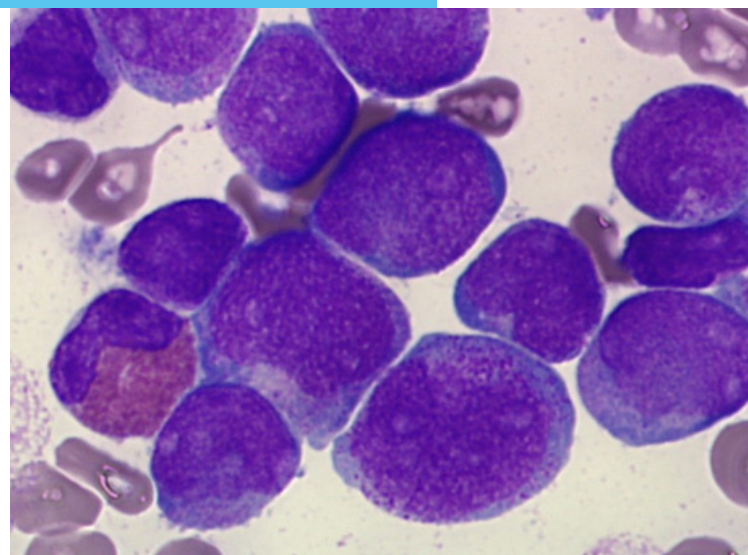
## UNE NOUVELLE CIBLE POUR LUTTER CONTRE CERTAINES LEUCÉMIES AGRESSIVES

Jean-Emmanuel Sarry, équipe METAML en collaboration avec l'équipe de Jérôme Tamburini de l'Université de Genève

*Des scientifiques de l'UNIGE et du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse ont découvert un mécanisme de mort cellulaire qui pourrait être exploité pour tuer les cellules tumorales responsables de leucémies aiguës myéloïdes (LAM).*

Les LAM sont des tumeurs malignes du sang qui affectent la production de cellules sanguines. Elles sont causées par une prolifération incontrôlée de cellules immunitaires appelées progéniteurs myéloïdes et peuvent causer des symptômes graves, voire mortels. Les mutations dans le gène FLT3 sont courantes chez les patients atteints de LAM et sont associées à un mauvais pronostic.

Les scientifiques ont identifié la protéine C/EBPα-enhancer binding protein α (C/EBPα), un facteur de transcription clé dans la différenciation des cellules myéloïdes, comme une nouvelle cible thérapeutique potentielle.



Dans une étude publiée dans la revue Cancer Discovery, les chercheurs ont montré que l'activation coordonnée de C/EBPα et FLT3 augmente la production d'acides gras mono-insaturés dans les cellules de LAM mutées FLT3 via l'enzyme Stearoyl-CoA-Desaturase (SCD). L'inhibition du gène FLT3 provoque des changements métaboliques en réponse à la régulation négative de C/EBPα-SCD, qui induit l'oxydation des lipides de la membrane cellulaire et parvient ainsi à tuer les cellules leucémiques.

En ciblant la régulation de C/EBPα-SCD, cette découverte ouvre la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation de molécules capables d'induire la mort cellulaire par ferroptose, une forme de mort cellulaire caractérisée par l'accumulation de lipides oxydés toxiques dans les cellules de la LAM mutées FLT3. Cette découverte est donc une avancée importante pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3, car elle pourrait conduire à de nouveaux traitements pour lutter contre cette forme agressive de cancer du sang.

### Découvrir l'article publié

**Cancer Discov.** 2023 Apr 3;CD-22-0411.doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0411. Online ahead of print.  
C/EBPα confers dependence to fatty acid anabolic pathways and vulnerability to lipid oxidative stress-induced ferroptosis in FLT3-mutant leukemia

Marie Sabatier, Rudy Birsén, Laura Lauture, Sarah Mouche, Paolo Angelino, Jonas Dehairs, Lea Goupille, Ismael Bousaid, Mael Heiblig, Emeline Boet, Ambrine Sahal, Estelle Saland, Juliana C Santos, Marc Armengol, Miranda Fernandez-Serrano, Thomas Farge, Guillaume Cognet, Federico Simonetta, Corentin Pignon, Antoine Graffeuil, Celine Mazzotti, Herve Avet-Loiseau, Oceane Delos, Justine Bertrand-Michel, Amelie Chedru, Vilma Dembitz, Paolo Gallipoli, Natasha S Anstee, Sun Loo, Andrew H Wei, Martin Carroll, Armelle Goubard, Remy Castellano, Yves Collette, Francois Vergez, Veronique Mansat-De Mas, Sarah Bertoli, Suzanne Tavitian, Muriel Picard, Christian Recher, Nathalie Bourges-Abella, Fanny Granat, Olivier Kosmider, Pierre Sujobert, Benoit Colsch, Carine Joffre, Lucille Stuani, Johannes V Swinnen, Herve Guillou, Gael Roue, Nawad Hakim, Anne S Dejean, Petros Tsantoulis, Clement Larrue, Didier Bouscary, Jerome Tamburini, Jean-Emmanuel Sarry



# Les highlights 2023

## LE DR MARC POIROT EST LAURÉAT DU PRESTIGIEUX PRIX SCHROEPPER DÉCERNÉ PAR L'AMERICAN OIL CHEMISTS' SOCIETY (AOCS)

*Le Dr Marc Poirot est lauréat du prestigieux prix Schroepfer décerné par l'American Oil Chemists' society (AOCS) qui lui a été remis le 02 mai 2023 lors du congrès de Denver-USA. L'AOCS est une société savante américaine s'intéressant aux lipides dans tous leurs champs d'application. Cette médaille récompense Marc Poirot et son équipe du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, pour leurs découvertes de l'existence de nouvelles voies de transformation du cholestérol, qui génère de nouveaux lipides bioactifs impliqués dans le contrôle de la carcinogenèse.*



Les recherches qu'il mène avec son équipe reposent en partie sur le développement d'outils chimiques originaux pour répondre à des questions biologiques non résolues.

Le Dr Poirot dirige actuellement l'équipe INOV au Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse avec sa collaboratrice de longue date le Dr Sandrine Silvente-Poirot. Leur travail est jalonné par des découvertes clés qui ont pu être réalisées grâce au talent de collaborateurs exceptionnels. L'équipe a d'abord révélé l'importance inattendue du cholestérol dans l'action anticancéreuse du tamoxifène ce qui les a conduits à identifier une enzyme : la cholesterol-5,6-epoxide hydrolase (ChEH) dont ils ont pu montrer qu'elle était centrale dans la transformation biochimique de ce lipide.

La caractérisation moléculaire de cette enzyme leur a permis d'identifier les gènes encodant les protéines constituant cette enzyme révélant son implication potentielle dans le développement embryonnaire. Ceci les a conduits à poser l'hypothèse de l'existence de produit de transformation métabolique du cholestérol pouvant réguler la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire. Ils ont imaginé et synthétisé par voie chimique ces molécules, dont ils ont ensuite pu établir les propriétés biologiques et démontré l'existence chez l'homme comme métabolite et donc molécules du soi. Leur groupe révèle ainsi l'existence d'une nouvelle branche du métabolisme du cholestérol centré sur les transformations des cholestérol-5,6-époxydes et définit son importance dans la physiopathologie des cancers. En particulier, ils ont identifié des dendrogénines et caractérisé les propriétés suppressives de tumeurs de la dendrogénine A et élucidé son mécanisme d'action ; ils ont également identifié l'oncostérone comme un oncométabolite et caractérisé ses propriétés de promoteur tumoral et également identifié l'enzyme responsable de sa biosynthèse et ainsi que ses récepteurs cibles. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives sur la compréhension des mécanismes impliqués dans la carcinogenèse et offre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Ces découvertes lui ont valu la plus haute distinction scientifique dans le domaine de la recherche sur les stérols et les stéroïdes.

Le Dr Poirot a plus de 130 publications avec plus de 14 000 citations. Il siège au comité de rédaction de plusieurs revues scientifiques internationales, dont le « Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology », « Steroids » et « Biochemical Pharmacology ».

# Les highlights 2023

## CANCER : UN MÉCANISME CLÉ POUR AMÉLIORER LES IMMUNOTHÉRAPIES IDENTIFIÉ PAR UNE ÉQUIPE TOULOUSAINE

Ludovic Martinet, équipe GENIM

**L'équipe du Dr Ludovic Martinet a publié dans la revue scientifique « Immunity » une étude qui ouvre des perspectives pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie. La présence d'une molécule, le CD137, à la surface des lymphocytes tueurs infiltrant le cancer serait l'une des clés pour augmenter le nombre de ces cellules immunes dans le cancer .**

Les lymphocytes T « tueurs » représentent les acteurs du système immunitaire les plus prometteurs dans la lutte contre le cancer.

Toutefois, ces lymphocytes T sont souvent sujets à l'épuisement en cas de cancer. Cet état d'épuisement, qui fait suite à la stimulation répétée de ces lymphocytes, diminue considérablement leurs fonctions et les empêche de tuer les cellules cancéreuses.

Ce mécanisme est commun à divers cancers et maladies infectieuses et la revitalisation des lymphocytes tueurs épuisés est un enjeu thérapeutique majeur. La recherche s'intéresse à la manière d'y parvenir par le biais de nouveaux traitements, l'immunothérapie qui se fonde notamment sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux. L'immunothérapie a pour but de "revitaliser" les lymphocytes tueurs épuisés des patients pour qu'il élimine les cellules cancéreuses.

Malheureusement si l'immunothérapie peut conduire à cette revitalisation des lymphocytes épuisés et la guérison de nombreux malades atteints de cancer, elles fonctionnent de manière inégale d'un patient à l'autre. Il est donc nécessaire de mieux comprendre les mécanismes qui permettent de stimuler les lymphocytes épuisés dans les cancers.

La nouvelle étude menée par le chercheur Inserm, Ludovic Martinet et ses collègues du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse, en collaboration avec d'autres équipes basées en France et aux États-Unis, s'est intéressée aux mécanismes d'épuisement des lymphocytes tueurs.

Dans ce travail, les chercheurs et chercheuses ont étudié les caractéristiques moléculaires des lymphocytes tueurs dans des modèles de cancers et d'infections chroniques et ont spécifiquement identifié la molécule CD137 à la surface des lymphocytes épuisés. Grâce à des approches basées sur des modèles expérimentaux de souris génétiquement déficientes pour le récepteur CD137, l'équipe de recherche du Dr Ludovic Martinet a découvert que cette molécule régule la quantité de lymphocytes épuisés dans les cancers. L'absence du CD137 conduisait à la disparition des lymphocytes tueurs dans les tumeurs et une augmentation des cellules cancéreuses épuisées. À l'inverse, la stimulation du récepteur CD137 par des anticorps agonistes permettait de favoriser l'expansion des lymphocytes épuisés au sein de la tumeur.

Pour autant la stimulation du CD137 ne revitalisait pas les lymphocytes tueurs épuisés mais, en augmentant sensiblement le nombre de cellules épuisées, cette molécule permettait de favoriser la destruction des cellules cancéreuses par l'immunothérapie.

À terme, cette découverte pourrait donc conduire à la mise au point de nouveaux traitements afin de rendre plus performante l'action des immunothérapies actuelles et ainsi de guérir un plus grand nombre de patients atteints de cancer. Cela ouvre également des perspectives d'autres types de pathologies telles que les maladies virales dont on sait que les lymphocytes tueurs sont également épuisés.

### Découvrir l'article publié

**Immunity.** 2023 Jun 27:S1074-7613(23)00264-9. doi: 10.1016/j.immuni.2023.06.007. Online ahead of print.TCR-independent CD137 (4-1BB) signaling promotes CD8+ exhausted T cell proliferation and terminal differentiation

Andrea C Pichler, Nadège Carrié, Marine Cuisinier, Samira Ghazali, Alison Voisin, Pierre-Paul Axisa, Marie Tosolini, Céline Mazzotti,, Dominic P. Golec, Sabrina Maheo,, Laura do Souto,, Rüçhan Ekren, Eve Blanquart, Lea Lemaitre, Virginie Feliu, Marie-Véronique Joubert,, Jennifer L. Cannons, Camille Guillerey, Hervé Avet-Loiseau, Tania H. Watts, Benoit L. Salomon, Olivier Joffre, Yenkel Grinberg-Bleyer, Pamela L. Schwarzberg, Liliana E. Lucca and Ludovic Martinet.



# Les highlights 2023

## LE POUVOIR DE L'INTESTIN CONTRE LES MÉTASTASES

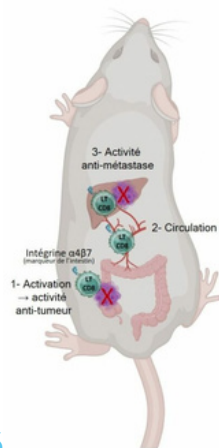
Virginie Feliu et Dr Christel Devaud, équipe T2i

**Les lymphocytes T CD8 intestinaux  $\alpha 4\beta 7$ , activés localement dans les tumeurs de colon, sont des effecteurs clés de l'immunité antitumorale et peuvent exercer des fonctions effectrices systémiques aboutissant au contrôle de la maladie métastatique. C'est ce que démontrent les travaux de Christel Devaud, chercheuse Inserm au CRCT dans l'équipe de Maha Ayyoub publiés le 8 juin 2023 dans Science Immunology et mis en perspective dans la revue Science le même jour.**

Depuis une décennie, l'immunothérapie a révolutionné la prise en charge des patients en oncologie. Les stratégies actuelles d'immunothérapie sont basées sur des anticorps monoclonaux qui lèvent les freins des lymphocytes T antitumoraux préexistants chez les patients. Malgré le caractère immunogène du cancer colorectal (CRC), les immunothérapies, éprouvées dans la majorité des essais cliniques chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC), s'avèrent malheureusement peu efficaces. Les métastases hépatiques, les plus fréquentes dans le CRC, sont particulièrement difficile à traiter.

En utilisant un modèle original de mCRC chez la souris, consistant à implanter des tumeurs, en orthotopique, c'est-à-dire dans le colon et dans les sites métastatiques, Feliu et al. ont découvert que les tumeurs de colon pouvaient stimuler des lymphocytes T CD8+ antitumoraux, capables spontanément de contrôler la croissance de la tumeur primaire mais aussi de métastases à distance, en particulier hépatiques.

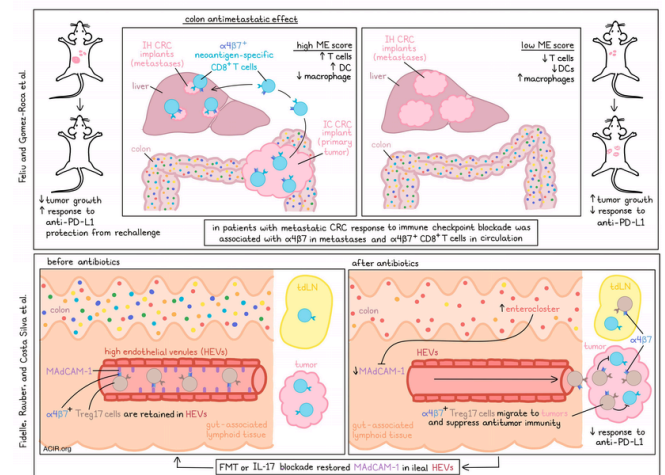
Schématisation de l'activation des lymphocytes T CD8 intestinaux au niveau de la tumeur de colon, puis de leur circulation dans le sang jusqu'aux métastases hépatiques dans lesquelles ils exercent une activité anti-tumorale



Ces lymphocytes T CD8+ effecteurs, jouant un rôle déterminant dans le contrôle des métastases, ont une origine intestinale, confirmée par l'expression à leur surface de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , responsable de la localisation et de la rétention intestinale des cellules de l'immunité.

Les résultats, obtenus chez la souris, ont été validés par une analyse des lymphocytes T CD8  $\alpha 4\beta 7$  dans les métastases et le sang de patients souffrant de mCRC et traités par immunothérapie.

Les perspectives de ces résultats sont doubles. D'un point de vue de recherche fondamentale, ce travail démontre un rôle de l'immunité intestinale dans l'immuno-surveillance systémique du cancer et ouvre la voie à l'exploration de ses mécanismes sous-jacents et de son rôle physiopathologique. Des perspectives cliniques, celles-ci à plus long terme, pourraient en découler, notamment le développement de stratégies nouvelles d'immunothérapie pouvant contrôler la maladie métastatique dans le CRC.



En savoir plus sur le site de l'ACIR (en Anglais) <https://acir.org/weekly-digests/2023/june/new-checkpoint-might-be-involved-in-icb-resistance-in-colon-cancer>

### Découvrir l'article publié

Sci Immunol. 2023 Jun 2;8(84):eadg8841.doi: 10.1126/sciimmunol.adg8841. Epub 2023 Jun 8.

Distant antimetastatic effect of enterotropic colon cancer-derived  $\alpha 4\beta 7$ +CD8+ T cells

Virginie Feliu, Carlos Gomez-Roca, Marie Michelas, Noémie Thébault, Françoise Lauzéral-Vizcaino, Anna Salvioni, Lise Scandella, Emeline Sarot, Carine Valle, Camille-Charlotte Balança, Clara-Maria Scarlata, Jean-Pierre Delord, Maha Ayyoub, Christel Devaud



# Les highlights 2023

## CD36 CONTRIBUE AU PROCESSUS MÉTASTATIQUE ET À LA RECHUTE DES LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOÏDES

Thomas Farge, Jean Nakhle, Jean-Emmanuel Sarry, Florence Cabon, François Vergez et Audrey Carrière-Pazat des équipes METAML du CRCT et METABOLINK de Restore

Comprendre les mécanismes de rechute est un défi majeur pour traiter efficacement le cancer.

Dans le cas de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), des chercheurs du centre de recherche en cancérologie de Toulouse et de Restore ont découvert qu'une protéine appelée CD36 joue un rôle important.

Ils ont étudié un groupe de 1 273 patients atteints de LAM et ont constaté que l'expression de la protéine CD36 était associée à la propagation des cellules cancéreuses en dehors de la moelle osseuse, à un risque accru de rechute après une chimiothérapie intensive et à une survie globale réduite.

Contrairement à ce qui était connu, la protéine CD36 n'est pas nécessaire pour l'utilisation des lipides par les cellules cancéreuses, mais elle favorise leur migration en se liant notamment à une autre molécule appelée thrombospondine-1.

Après la chimiothérapie, les cellules cancéreuses qui expriment CD36 sont enrichies et présentent un phénotype similaire au vieillissement cellulaire, tout en conservant leur capacité à se déplacer.

Dans des modèles de souris, les chercheurs ont également constaté que l'inhibition de CD36 réduisait la propagation des cellules cancéreuses et prolongeait la survie des souris traitées par chimiothérapie.

Ces résultats suggèrent que CD36 pourrait être utilisée comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic chez les patients atteints de LAM et représenter une cible prometteuse pour améliorer le traitement de cette maladie.

CD36 pourrait être utilisé pour mieux étudier la maladie extramédullaire (métastases) dans les LAM, d'autant plus que CD36 est analysé en routine dans de nombreux laboratoires de biologie pour ce cancer. Une entreprise basée à Barcelone développe en ce moment un inhibiteur de CD36 bientôt en essai clinique, nous espérons élargir son application aux LAM.

### Découvrir l'article publié

**Cancer Res.** 2023 Jun 16;CAN-22-3682.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3682. Online ahead of print.

CD36 drives metastasis and relapse in acute myeloid leukemia

Thomas Farge, Jean Nakhle, Damien Lagarde, Guillaume Cognet, Nathaniel Polley, Remy Castellano, Marie-Laure Nicolau, Claudie Bosc, Marie Sabatier, Ambrine Sahal, Estelle Saland, Yannick Jeanson, Nathan Guiraud, Emeline Boet, Camille Bergoglio, Mathilde Gotanègre, Pierre-Luc Mouchel, Lucille Stuani, Clement Larrue, Marie Sallese, Véronique De Mas, Cédric Moro, Cedric Dray, Yves Collette, Isabelle Raymond-Letron, Isabelle Ader, Christian Recher, Jean-Emmanuel Sarry, Florence Cabon, Francois Vergez, Audrey Carriere



# Les highlights 2023

## UNE NOUVELLE TECHNIQUE D'IRM PERMET DE LOCALISER DES FOYERS DE CELLULES TUMORALES AGRESSIVES ET POURRAIT AMÉLIORER LE TRAITEMENT DES GLIOBLASTOMES.

Anthony Lemarié, Caroline Delmas et Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal, équipe RADOPT

*Les glioblastomes sont des tumeurs cérébrales très agressives dont le traitement consiste en une chirurgie et une radiochimiothérapie. Une nouvelle technique d'imagerie médicale pourrait améliorer le pronostic des patients, selon un récent essai clinique mené par Elisabeth Moyal, professeure à l'université Toulouse III - Paul Sabatier et cheffe du département de radiothérapie à l'IUCT-Oncopole. Les résultats de son essai clinique STEMRI mené à l'Oncopole et au sein de son équipe de recherche Inserm au Centre de recherches en cancérologie de Toulouse (CRCT - Inserm/CNRS/UT3), en collaboration avec le service de neurochirurgie du CHU de Toulouse, ont été publiés dans la revue Science Advances le 3 novembre 2023.*

Le traitement des glioblastomes consiste en une résection chirurgicale de la zone tumorale centrale (dénommée CE), suivie d'une radiochimiothérapie sur cette même région, ainsi que sur la large zone péri-tumorale infiltrée par les cellules tumorales qui y ont migré (appelée zone FLAIR). Malgré ce traitement, la plupart des patients vont présenter une rechute, notamment au niveau de ces régions péri-tumorales FLAIR qui n'ont pas été retirées lors de la chirurgie initiale.

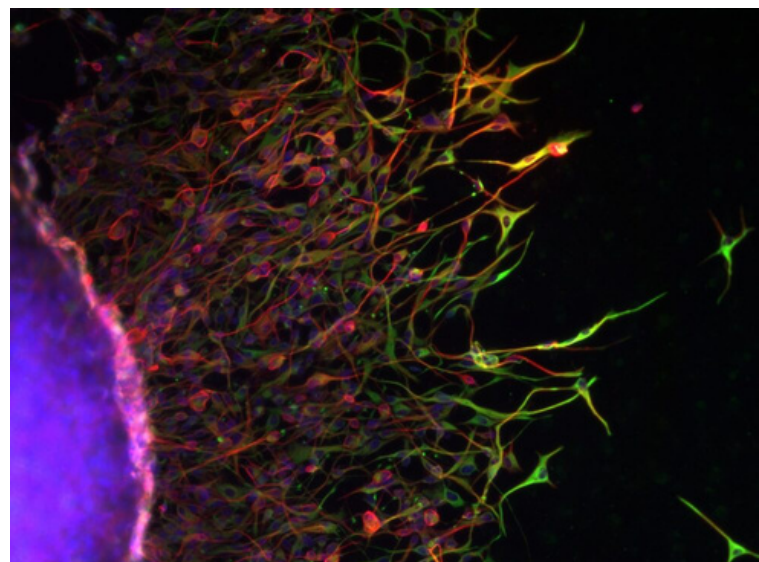
Ce sont ces zones à risque qui ont été étudiées par la Pr Elisabeth Moyal et son équipe Inserm. En effet, en utilisant une technique d'IRM, appelée spectroscopie de résonance magnétique et qui permet d'analyser le métabolisme des tumeurs, l'équipe avait précédemment montré que les régions tumorales CE et péri-tumorales FLAIR affichant un hypermétabolisme prédisaient l'endroit où la tumeur allait récidiver après le traitement. Les récurrences sont principalement imputées à une sous-population de cellules tumorales plus agressives, les cellules souches de glioblastome.

L'hypothèse des chercheurs a donc été que les régions hypermétaboliques étaient enrichies en cette population de cellules souches cancéreuses.

Pour la vérifier, un essai clinique a été mis en place chez 16 patients porteurs de glioblastome, bénéficiant en préopératoire d'une IRM classique associée à une spectroscopie de résonance magnétique permettant lors de la chirurgie guidée par ces techniques d'IRM de prélever des biopsies dans les zones tumorales CE et FLAIR, hypermétaboliques ou non. Les patients ont été ensuite traités par radiochimiothérapie standard.

Les expérimentations menées au CRCT par le Dr Anthony Lemarié, maître de conférences UT3, et Caroline Delmas, ingénieure de laboratoire à l'IUCT et au CRCT, ont confirmé leur hypothèse et ont démontré que les zones hypermétaboliques dans les régions péri-tumorales FLAIR étaient enrichies en cellules souches de glioblastome et surexprimaient de nombreux gènes impliqués dans l'agressivité et la résistance tumorale. Plus les patients présentaient un fort enrichissement en cellules souches de glioblastome dans ces zones péri-tumorales hypermétaboliques, plus leur pronostic de rechute s'avérait sévère.

« La combinaison des deux techniques d'imagerie IRM et spectroscopie de résonance magnétique, avant la chirurgie, pourrait permettre une meilleure résection ainsi qu'un meilleur ciblage thérapeutique des zones hypermétaboliques présentes dans les régions péri-tumorales », précise la Pr Elisabeth Moyal. Ce ciblage spécifique pourrait permettre d'améliorer le pronostic de ces tumeurs cérébrales très agressives.



Cellules souches de glioblastome migrant à partir d'une structure tumorale.  
Crédit : Caroline Delmas

### Découvrir l'article publié

**Science Advances**, 3 novembre 2023 – Vol 9, Issue 44

The STEMRI trial: Magnetic resonance spectroscopy imaging can define tumor areas enriched in glioblastoma stem-like cells

Anthony Lemarié, Vincent Lubrano, Caroline Delmas, Amélie Lusque, Juan-Pablo Cerapio, Marion Perrier, Aurore Siegfried, Florent Arnauduc, Yvan Nicaise, Perrine Dahan, Thomas Filleron, Muriel Mounier, Christine Toulas, Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal

# Les highlights 2023

## ÉTUDE DE LA CONTRIBUTION DE LIPIDES TUMORAUX DANS L'ÉVOLUTION MÉTASTATIQUE D'UN MÉLANOME CUTANÉ

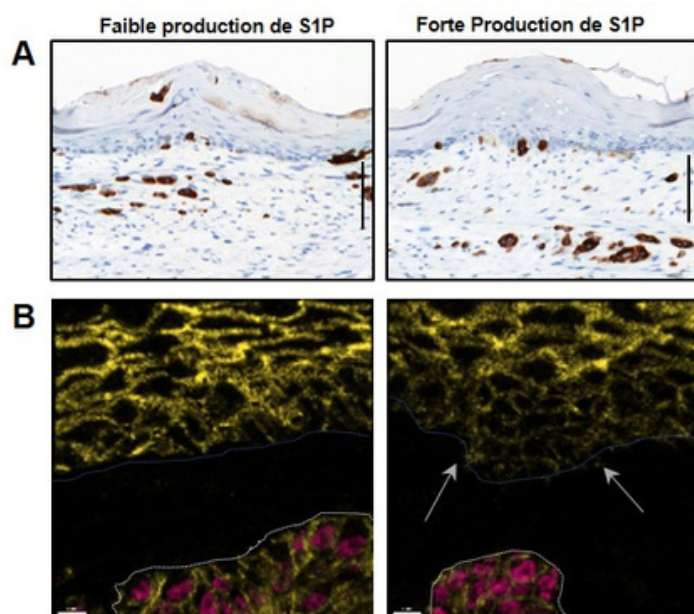
Joëlle Riond et Nathalie Andrieu, Équipe MELASPHINX

Dans la peau saine, les kératinocytes possèdent de solides structures d'adhésion leur permettant à la fois de maintenir un épiderme cohésif et étanche et de contrôler la croissance des mélanocytes, les cellules qui pigmentent la peau. Lors du développement d'un mélanome cutané, l'adhésion aux kératinocytes peut être rompue aboutissant à l'invasion des cellules tumorales dans le derme sous-jacent. Dans un modèle de peau reconstruite en 3D, l'équipe a identifié que la sphingosine 1-phosphate (S1P), un oncométabolite lipidique sécrété par les cellules de mélanome primitif, diminue l'expression de la E-cadhérine à la surface des kératinocytes dans l'épiderme.

Ce phénomène conduit à la perte d'adhésion des cellules tumorales aux kératinocytes et à l'invasion dermique, deux événements pouvant être bloqués par des molécules se liant aux récepteurs à la S1P.

De plus, l'analyse multiparamétrique de tumeurs issues de patients ayant un mélanome primitif montre que ces deux événements pourraient être prédictifs d'un risque de dissémination.

A terme, les applications potentielles de cette étude pourront être le développement de tests compagnons permettant de prédire le risque métastatique d'un mélanome primitif ainsi que d'approches pharmacologiques originales comme thérapies adjuvantes après chirurgie pour les traitements précoces du mélanome cutané.



Modèle de peau reconstruite en 3D contenant des mélanomes produisant des quantités variables de sphingosine 1-phosphate (S1P). (A) Immunohistochimie montrant qu'une forte production de S1P par les cellules de mélanome (marron) est associée à une invasion dermique plus importante (B) Immunofluorescence montrant qu'une forte production de S1P par les cellules de mélanome (rouge) est associée à une diminution de l'expression de la E-cadhérine (jaune) dans l'épiderme adjacent.

### Découvrir l'article publié

**Cell Rep.** 2023 Dec 18;42(12):113586. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113586. Online ahead of print. Sphingolipid paracrine signaling impairs keratinocyte adhesion to promote melanoma invasion. Noujarède J, Carrié L, Garcia V, Grimont M, Eberhardt A, Mucher E, Genais M, Schreuder A, Carpentier S, Ségui B, Nieto L, Levade T, Puig S, Torres T, Malveyh J, Harou O, Lopez J, Dalle S, Caramel J, Gibot L, Riond J, Andrieu-Abadie N.

# Les highlights 2023

## KARTEZIO : UNE APPROCHE ENTIÈREMENT TRANSPARENTE DE L'ANALYSE D'IMAGES BIOMÉDICALES BASÉE SUR L'IA

Kévin Cortacero, Brienne McKenzie et Salvatore Valitutti, Équipe DynAct

En médecine numérique, les algorithmes d'intelligence artificielle (IA) utilisés pour l'analyse des images médicales doivent être non seulement très précis, mais aussi totalement transparents et interprétables. Cela est essentiel pour instaurer la confiance, respecter les normes éthiques et faciliter la validation par les autorités de régulation.

Cependant, les récents algorithmes performants basés sur l'apprentissage profond (Deep Learning) sont intrinsèquement difficiles à interpréter en raison de leur nature de "boîte noire". De plus, ils impliquent un coût de calcul et énergétique élevé, et nécessitent de grandes quantités de données annotées pour l'entraînement. Dans cette étude, nous présentons Kartezio, une approche d'IA évolutionnaire innovante et l'une des premières de sa catégorie à générer des algorithmes "boîte blanche" pour l'analyse d'images, aux performances comparables aux approches récentes utilisant le Deep Learning. Les algorithmes générés sont entièrement transparents, faciles à interpréter et même modifiables par l'humain. En utilisant un jeu de données très réduit, Kartezio a réussi à égaler les performances des dernières approches de Deep Learning sur des tâches spécifiques de traitement d'images, telles que la segmentation d'instance de cellules.

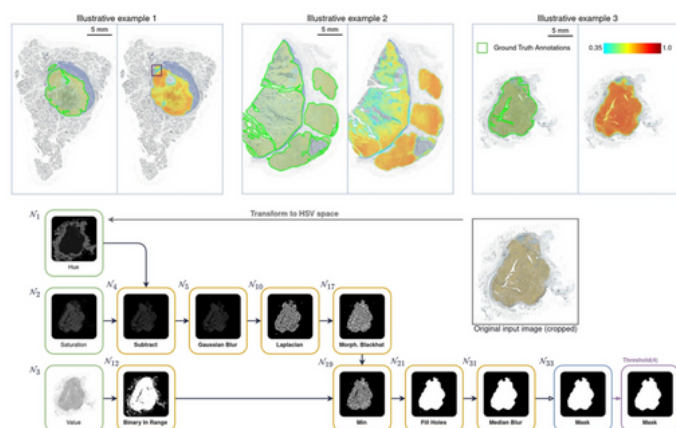
Nous avons validé notre approche sur un ensemble d'études de cas en immuno-oncologie, incluant la délimitation de tumeurs entières en pathologie ainsi que la détection de particules subcellulaires à l'aide de la microscopie à super-résolution. Nous avons démontré que Kartezio est non seulement précis, mais aussi robuste, flexible, rapide, et totalement transparent pour les utilisateurs.

Ces caractéristiques font de Kartezio une avancée majeure dans l'analyse des images biomédicales par IA.

Les approches décrites peuvent potentiellement être appliquées à l'analyse d'images biomédicales provenant de différentes sources et à diverses résolutions, soulignant ainsi la grande versatilité de l'outil. Enfin, Kartezio ouvre la voie à des applications cliniques plus vastes, dans des domaines variés comme la microscopie, la pathologie, et la radiologie.

Le code source de Kartezio est disponible sur la plateforme GitHub (<https://github.com/KevinCortacero/Kartezio>) et est libre d'utilisation pour la recherche académique.

La demande de brevet suivante a été déposée par KC, SV, SCB, DW, HL et BM : "K. Cortacero et al. filed patent ; EP 22307041.8".



EN HAUT : trois exemples de nodules de mélanome annotés manuellement par un expert humain (lignes vertes) ou automatiquement à l'aide de pipelines générés par Kartezio (carte thermique multicolore).

EN BAS : un exemple de pipeline de segmentation d'image entièrement transparent, étape par étape, généré par Kartezio.

## Découvrir l'article publié

**Nat Commun.** 2023 Nov 6;14(1):7112.doi: 10.1038/s41467-023-42664-x.

Evolutionary design of explainable algorithms for biomedical image segmentation

Kévin Cortacero, Brienne McKenzie, Sabina Müller, Roxana Khazen, Fanny Lafouresse, Gaëlle Corsaut, Nathalie Van Acker, François-Xavier Frenois, Laurence Lamant, Nicolas Meyer, Béatrice Vergier, Dennis G Wilson, Hervé Luga, Oskar Stauer, Michael L Dustin, Salvatore Valitutti, Sylvain Cussat-Blanc.



# Le Pôle Technologique



Le Pôle Technologique (PT) dirigé par le Dr Frédéric Lopez assure depuis **10 ans** le soutien technologique à l'activité de recherche des équipes du CRCT et de l'IUCT, et plus largement de la communauté scientifique régionale voire nationale. Doté d'un parc d'instrument conséquent, le PT bénéficie du savoir-faire et des compétences technologiques et administratives d'une équipe de **15 personnes** réparties sur **8 plateaux techniques**.

Le Pôle Technologique, porte une triple mission d'expertise, de formation et de R&D bénéficie d'une double certification qualité (ISO 9001:2015 et NFX 50-900) et de l'environnement de GénoToul, réseau toulousain de plateformes de recherche en sciences du vivant.



## RESSOURCES HUMAINES



Suite à l'ouverture d'un poste au titre de la campagne 2023, Emeline Sarot a été lauréate du concours Ingénieur d'Etudes Inserm sur le plateau de Génomique et Transcriptomique. Suite au départ de Géraldine Touriol, gestionnaire et Responsable Management de la Qualité (RMQ) pour le PT, Magali Diette, ingénieure en radioprotection au CRCT, a accepté de prendre en charge la mission de RMQ. Le PT renouvellera ses certificats ISO 9001 et NFX 50-900 en Mars 2024.

## FINANCEMENTS ACQUIS



En réponse à l'AO équipements de la Ligue Nationale Contre le Cancer, le PT a obtenu les 2/3 du financement pour l'achat d'un microscope confocal LSM 980 Airyscan (Zeiss). L'achat de l'équipement sera finalisé en 2024.

## MISE EN PLACE DE L'IMAGERIE MULTIPLEX AU CRCT



Sur des fonds acquis au titre de l'AO « Equipements » de l'IT Cancer 2022, et de cofinancements du PT, du CRCT et de deux de ses équipes, de la Délégation Régionale Inserm Occitanie et de la Fondation Toulouse Cancer Santé, le PT a acquis et installé en 2023 un système d'Imagerie Multiplex (PhenoCycler Fusion - AKOYA Bioscience). Ce nouveau système, unique en région, permet la détection séquentielle en immunofluorescence de plusieurs dizaines de marqueurs protéiques sur des coupes de tissus congelés ou inclus en paraffine.



# Le Pôle Technologique

## MISE EN PLACE DE LA CYTOMÉTRIE SPECTRALE AU CRCT



Grâce au soutien financier exclusif de l'équipe Hervé Avet Loiseau/ Ludovic Martinet, Le PT du CRCT a acquis et installé en 2023 un cytomètre analyseur spectral (Aurora - CYTEK). Doté de 5 lasers et de la résolution spectrale, ce système ultra-performant de cytométrie en flux permet de mesurer simultanément 40 paramètres à une vitesse maximale de 35 000 événements par seconde.

## OUVERTURE DU PLATEAU HISTOLOGIE EXPÉRIMENTALE



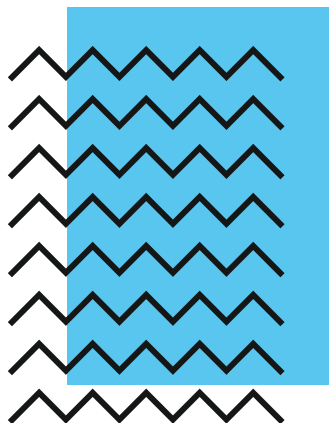
Dans le cadre d'une convention signée entre l'Inserm et le CHU de Toulouse, le plateau d'Histologie du PT bénéficie du soutien du Centre de Ressources Biologiques (CRB)-Cancer de l'IUCT-O, pour l'ensemble de ses activités. Grâce à cette collaboration, l'ensemble des projets des membres du CRCT est pris en charge par Laura Lestienne qui assure la préparation des tissus murins (inclusion en paraffine, coupes microtome et cryostat, coloration HE et numérisation des lames). Une formation pour l'utilisation du cryostat en autonomie est également possible.

## ANIMATION SCIENTIFIQUE



**MiFoBio** : Dans le cadre de l'Ecole thématique MiFoBio, Romina (Eq. SigDYN) et Laetitia (Imagerie-PT) ont animé 3 ateliers pour le module « Imagerie des systèmes biologiques auto-organisés, de la cellule à l'organe ». Des sphéroïdes de 500µm d'une lignée de cellules tumorales pancréatiques ont été imagés sur l'Operetta HCL (Revvity) ainsi que sur un système de disque rotatif Spinning Disk (Lordil). Un sphéroïde transparisé de 500µm a pu être imagé en entier avec ce dernier système. L'objectif principal de ces ateliers a été de fournir les outils nécessaires pour améliorer l'imagerie 3D en profondeur, allant de la préparation d'échantillons jusqu'à l'acquisition dans un contexte HCS.

**Workshop Biologie Spatiale** : Le 7 Septembre, près de 80 personnes se sont réunies à l'IUCT à l'initiative du groupe de travail « Biologie Spatiale » du Cancéropôle Grand Sud-Ouest, co-piloté par Frédéric Lopez et Julien Faget (IRCM). La table-ronde « Approches spatiales basées sur la transcriptomique », animée par les personnels des plateaux Bioinformatique et Géno-transcriptomique durant l'après-midi a rencontré un grand succès, démontrant encore une fois l'intérêt croissant de la communauté scientifique pour ces approches technologiques.



# Faits Marquants des équipes



**2023**





# Équipe SIGNATHER

GILLES FAVRE ET OLIVIER SORDET

L'équipe s'est concentrée sur les mécanismes de résistance secondaire aux thérapies ciblées, notamment en réponse aux inhibiteurs de l'EGFR-TK dans le cancer du poumon et aux inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein et de l'ovaire.

Elle a mené des recherches fondamentales sur les voies de signalisation et les déterminants génétiques de la résistance acquise, et en collaboration étroite avec le département clinique de l'équipe, elle a développé des recherches translationnelles et cliniques.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe Melasphinx

BRUNO SEGUI ET NATHALIE ANDRIEU

A travers la génération de modèles 3D de peau reconstruite, l'équipe a identifié que la sphingosine 1-phosphate (S1P), un oncométabolite lipidique sécrété par les cellules de mélanome primitif, diminue l'expression de la E-cadhérine à la surface des kératinocytes dans l'épiderme.

Ce phénomène conduit à la perte d'adhésion des cellules tumorales aux kératinocytes et à l'invasion dermique, deux événements pouvant être bloqués par des molécules se liant aux récepteurs à la S1P. De plus, l'analyse multiparamétrique de tumeurs issues de patients ayant un mélanome primitif montre que ces deux événements pourraient être prédictifs d'un risque de dissémination.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe RNAreg

STEFANIA MILLEVOI

Le travail de l'équipe RNAreg du CRCT en 2023 a été valorisé par deux articles collaboratifs:

- ✓ une base de données en collaboration avec CIBIO (Trento, Italie) visant à explorer les mécanismes d'ARN modulant l'expression des gènes du cancer afin de les exploiter comme cibles thérapeutiques potentielles (Bourdon (2023) NAR)
- ✓ un article résultant d'une synergie avec le groupe de C. Joffre au CRCT et soulignant que le ciblage de l'autophagie contribue à sensibiliser les néoplasmes myéloprolifératifs aux thérapies ciblant la voie de signalisation JAK (ruxolitinib) (Courdy (2023) Blood Cancer J). Nous avons par ailleurs initié une réflexion sur l'utilisation d'organoïdes (PDO) pour l'étude de cancers ORL, via la création d'un groupe de travail regroupant notre équipe, le Prof. Sébastien Vergez, le service ORL de l'IUCTO, et la plateforme ORGAPRED de Caen.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe MICROPANC

CORINNE BOUSQUET

L'équipe MICROPANC du CRCT concentre ses recherches sur la découverte des rôles spécifiques des fibroblastes associés au cancer dans le cancer du pancréas, ainsi que des dialogues sous-jacents avec leur environnement cellulaire, notamment à travers le développement de modèles murins immunocompétents *in vivo* (Acta Cir Bras, doi : 10.1590/acb382823).

En 2023, l'équipe a participé à l'identification de canaux ioniques (Gut, doi : 10.1136/gutjnl-2021-326610) et d'événements de trogocytose (BioRxiv, doi : 10.1101/2023.09.15.557802), comme de nouvelles voies d'échanges moléculaires qui déclenchent l'agressivité des cellules cancéreuses, ou encore d'un sous-ensemble spécifique de CAFs impliqués dans la suppression de l'immunité antitumorale (Nat Immunol, doi : 10.1038/s41590-023-01642-7).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe NoLymIT

CAMILLE LAURENT

En 2023, l'équipe NoLymit s'est intéressée à mieux comprendre les mécanismes d'immuno-échappement et d'activation des lymphocytes T (Curdy N et al, Cell Reports 2023) et également à développer des outils permettant de réaliser des analyses transcriptomiques multimodales et spatiales (Pont F et al, BMC Bioinformatics 2023). De plus, le développement de modèles de cultures en 3D établis à partir de cellules de patients appelés PDLS pour Patient Derived Lymphoma Spheroid, véritables modèles précliniques permettant d'explorer la biologie des LNH, a permis l'identification de mécanismes d'immunoéchappement, l'évaluation de l'efficacité de thérapies ciblées mais également l'identification de cibles thérapeutiques potentielles dans les LNH (Faria et al, JTC 2023, Araujo-Ayala F et al, Leukemia 2023, Dobano-Lopez C et al, Blood Cancer Journal 2024).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe ImPact

## PIERRE CORDELIER

Les tumeurs pancréatiques sont réputées pour leur résistance à la chimiothérapie, qui ne prolonge généralement la survie des patients que de quelques semaines à quelques mois. Dans ce contexte, l'équipe ImPACT a étudié le potentiel thérapeutique de la thérapie génique pour sensibiliser les tumeurs pancréatiques à la gemcitabine. Nous avons précédemment identifié que l'expression de la désoxycytidine kinase (DCK) et de l'uridine monophosphate kinase (UMK) sensibilise les cellules tumorales pancréatiques à la chimiothérapie. De plus, nous avons constaté que la restauration de l'expression du récepteur de la somatostatine 2 (SSTR2) inhibe la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses et coopère avec la gemcitabine pour inhiber la croissance tumorale.

Dans cet article (PMID : 37063483), nous rapportons les investigations précliniques qui ont jeté les bases des essais cliniques de phases I et II chez les patients. Nous décrivons en détail le développement du produit de thérapie génique non viral CYL-02, qui comprend un plasmide d'ADN codant pour les trois gènes mentionnés précédemment, complexé avec un vecteur non viral à base de polyéthylèneimine. Des études de toxicologie préclinique, de biodistribution et d'activité thérapeutique de CYL-02 ont été réalisées sur deux modèles murins de cancer du pancréas.

Ces études ont démontré que CYL-02 est sûr, n'augmente pas la toxicité de la gemcitabine, est rapidement éliminé du sang après administration intraveineuse et est séquestré dans les tumeurs après injection intratumorale.

Le CYL-02 a été validé lors d'études fonctionnelles, car il induit l'expression de gènes thérapeutiques dans les cellules cancéreuses et sensibilise fortement les cellules tumorales à la gemcitabine, à la fois in vitro et in vivo, entraînant une inhibition significative de la dissémination des cellules tumorales.

Cette étude a été déterminante pour définir la dose et identifier des marqueurs de vigilance en vue de l'utilisation ultérieure de CYL-02 chez les patients atteints de cancer du pancréas avancé. Elle démontre que des investigations précliniques rigoureuses et approfondies sont essentielles pour le transfert clinique des thérapies géniques contre cette maladie. En 2023, nous avons également publié des revues sur l'état actuel et futur de la thérapie génique dans le cancer du pancréas (PMID : 36585858) et sur le cancer du pancréas résultant de la pancréatite chronique (PMID : 36765725), et participé à une étude collaborative reliant la ligase ubiquitine TRIP12 à la signalisation TGF- $\beta$  (PMID : 37863914).

[En savoir plus sur l'équipe](#)





# Équipe RADOPT

ELIZABETH COHEN-JONATHAN MOYAL

Composée de biologistes, médecins, physiciens et spécialistes en imagerie et en Intelligence artificielle, notre équipe de recherche translationnelle s'intéresse à l'hétérogénéité tumorale, aux mécanismes d'échappement des cellules souches de glioblastome à la radiothérapie et plus récemment aux champs électriques.

Ces études impliquent notamment les mécanismes de plasticité des cellules souches incluant migration, trans différenciation, adaptation métabolique mais également la communication intercellulaire. Plusieurs programmes nationaux financés par ITMO cancer et deux programmes labélisés ARC ont permis d'étudier et de caractériser cette hétérogénéité. Les résultats de l'essai clinique STEMRI que nous venons de publier dans Science Advances a montré que les zones définies par IRM spectroscopie étaient enrichies en cellules souches de glioblastome exprimant des voies de signalisation pouvant être ciblées et expliquant potentiellement la rechute après radio-chimiothérapie. L'étude de la capacité de ces cellules souches à s'adapter et changer leur métabolisme après radiothérapie est étudiée dans un nouveau programme de recherche national labellisé par la fondation ARC. La validation clinique sur IRM spectroscopie et sur le métabolome sanguin sur une centaine de patients traités à l'IUCT-Oncopole est faite durant ce projet. La prédiction de la rechute par l'étude clinique de ce shift métabolique est faite en partenariat

avec l'équipe du Pr Tourneret, spécialiste en traitement du signal et en Deep Learning à l'IRIT.

Plusieurs programmes de prédiction thérapeutique par Intelligence artificielle(IA) sont développés. L'analyse associant des études biologiques tumorales de charge mutationnelle, des études sanguines (Cytokines,exosomes) et d'imagerie multimodale en partenariat avec l'IRT Saint Exupéry (A Berjaoui) vise à mettre en évidence par Deep Learning des facteurs prédictifs de réponse à la combinaison de la re-irradiation stéréotaxique avec l'immunothérapie. Les premiers résultats de la phase I de l'essai STERIMGLI associée à une étude par Deep Learning ont été publiés en 2023 et mettent en évidence des clusters de réponse thérapeutique intégrant des analyses d'IRM et de cytokines. L'analyse sur les 100 patients traités est en cours. Plusieurs thèses de physique médicale et d'IA sont également en cours et des études communes de modélisation mathématiques sont développées entre les axes biologiques et les axes physiques. Enfin, un programme d'étude de résistance des cellules souches de glioblastome aux champs électriques est développé dont les résultats vont être validés dans une nouvelle étude clinique dans le département de radiothérapie de l'IUCT-O.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe INOV

## MARC POIROT ET SANDRINE SILVENTE-POIROT

Notre équipe s'intéresse à l'étude, l'identification de nouveaux lipides bioactifs, la création d'outils chimique, permettant l'études fonctionnelle de la branche des époxydes de cholestérol (5,6-EC) qu'elle a découverte. Nous avons publié une revue présentant la base rationnelle qui nous a conduit à découvrir cette branche des 5,6-EC qui résulte de l'étude de l'impact spécifique du tamoxifène sur le métabolisme des stérols dans les cancers du sein (CS) (Khallouki et al, J Pers Med, 2023). La dendrogenine A (DDA) est un suppresseur de tumeurs issu de cette voie des 5,6-EC. Nous rapportons un mécanisme dans un article publié dans la revue « Autophagie » le mécanisme par lequel la DDA active une réponse immune antitumorale dans les cellules de mélanome et de CS via la stimulation de la sécrétion d'exosomes immuno-stimulants par un mécanisme impliquant les récepteurs LXR $\beta$  et la protéine LC3-II (de Medina et al, Autophagy, 2023).

L'étude des dérégulations de la branche des 5,6-EC dans les cancers du sein nous a conduit à développer des sondes originales pour l'imagerie TEP des CS (Brevet EP23305003.8) qui révèlent la production ectopique d'oncosterone dans les CS et constituent une nouvelle classe de marqueur théranostiques des CS.

Cette étude nous a conduit à étudier le métabolisme de l'oncosterone dans différents types de lignées de CS et

de démontrer l'existence d'un métabolisme croisé avec un autre promoteur de tumeur en série oxystérols (le 27-hydroxycholestérol, produit par la CYP27A1 et dont résulte le 27-hydroxy-oncosterone (27H-OCDO) dont nous décrivons pour la première fois l'existence. De façon intéressante ce 27H-OCDO démontre des propriétés antiprolifératives ce qui indique qu'un phénotype 27-hydroxylase (CYP27A1) positif pour les CS constituerai un facteur de survie favorable, ce qui est en accord avec les études cliniques et les données transcriptômes publiques (Ayadi et al, J Lipid Res, 2023). Une revue de synthèse a été rédigée dans le cadre de notre réseau « The European Network for Oxysterol Research (ENOR) dans laquelle nous présentons les données épidémiologiques et moléculaires concernant le rôle du cholestérol dans les CS (Ben Hassen et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 2023). Enfin, nous décrivons la synthèse chimique d'un analogue non-hydrolysable du cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -sulfate (appartenant à la branche métabolique du 5,6-EC), et démontrons qu'il s'agit d'un métabolite bioactif contrôlant les flux et le métabolisme oxydatif des oxystérols (de Medina et al, J Steroid Biochem Mol Biol, 2023).

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe SigDYN

JULIE GUILLERMET-GUIBERT

Étude ancillaire d'Essai Clinique CLUSTER – démarrage des inclusions en 2023

La morphologie et la composition cellulaire des amas de cellules tumorales retrouvées dans les ascites déterminent les contraintes mécaniques de ces structures qui se traduisent par des signaux intracellulaires (mécanotransduction).

L'équipe a démarré une étude ancillaire CLUSTER lié à l'essai clinique PLATINOV (Dr Ferron, IUCT-O) qui lui permettra d'analyser de manière prospective leurs valeurs diagnostic et prédictives.

Ce projet implique des compétences complémentaires, Dr Céline Basset (Basset C Ann Pathol 2023; Basset C Ann Pathol 2023), Dr Benoit Thibault (Thibault B Cancers 2023), Dr Julie Guillermet-Guibert (Schmitter 2023, Ben Meriem 2023) et bénéficie du recrutement de Dr Romina D'Angelo, spécialiste en imagerie 3D.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe DIAD

ETIENNE CHATELUT

L'année 2023 est celle au cours de laquelle notre équipe a connu deux inflexions majeures. D'une part, la nature des molécules qui font l'objet de nos études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a changé. Nos travaux consacrés aux cytotoxiques [1, 2] et thérapies ciblées sont arrivés à leur terme remplacés par des projets de modélisation pharmacocinétique de molécules radiomarquées dans le cadre d'une collaboration avec le département de Médecine Nucléaire de l'Oncopole Claudius Regaud. D'autre part, nous avons contribué à des travaux visant à décrire et expliquer des cas de discordance génotype/ phénotype [3, 4] de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) impliquée dans le métabolisme des fluoropyrimidines, ainsi que les sources de variabilité du test de phénotypage [5, 6].

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe METAML

JEAN-EMMANUEL SARRY & CARINE JOFFRE

L'objectif de l'équipe est d'identifier, dans les leucémies aiguës myéloïdes, les mécanismes impliqués dans la progression mais aussi dans l'établissement de la maladie résiduelle post-thérapies élément fondateur de la rechute.

L'équipe a dans ce cadre identifié cette année, un nouveau marqueur pronostique (CD36), une vulnérabilité métabolique (ferroptose) spécifique aux inhibiteurs de FLT3 et démontré l'implication de l'autophagie dans la résistance au ruxolitinib. Leurs travaux explorent également l'importance de l'autophagie de l'hôte, de la dormance et de certains acteurs clés de l'épissage de l'ARN (PTBP1) dans cette pathologie.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Équipe ONCOSARC

FREDERIC CHIBON

En 2023 leur activité de recherche s'est concentrée sur trois aspects :

- ✓ Le développement de l'analyse snRNAseq pour des échantillons congelés d'ostéosarcome dans l'objectif d'étudier les mécanismes de réponse et de résistance à la chimiothérapie sur des pièces d'exérèse.
- ✓ La mise en place de l'étude de l'oncogenèse des sarcomes développés dans un contexte de syndrome de Lynch.
- ✓ La création de modèles pour l'étude du mécanisme ALT dans les sarcomes pléomorphes.

[En savoir plus sur l'équipe](#)

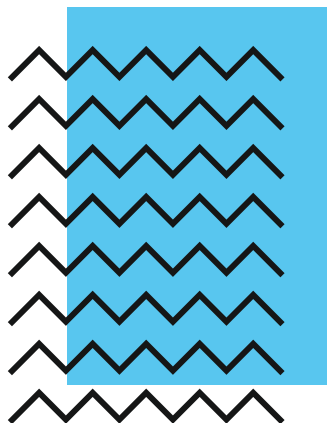


# Équipe NetB(IO)<sup>2</sup>

VERA PANCALDI

Le financement de la Chaire de Bioinformatique en oncologie du CRCT a pris fin en 2023. L'équipe NetB(IO)<sup>2</sup> a publié un modèle mathématique de l'interaction entre les macrophages associés aux tumeurs et les cellules cancéreuses dans un système in vitro, constituant une première étape vers la compréhension des interactions intercellulaires dans les tumeurs (Verstraete et al., iScience 2023). Leur première contribution dans les études multi-omiques sur le cancer du poumon a également été publiée, dans le cadre d'une collaboration avec le MassLab de l'Université Vanderbilt, portant sur l'intégration de données aussi diverses que la radiomique et la transcriptomique unicellulaire pour mieux comprendre le cancer pulmonaire à un stade précoce.

[En savoir plus sur l'équipe](#)



# Productivité

## *2023*





## BREVETS

Moyal E, Gouaze-Andersson V. Brevet international COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING WITH A COMBINATION OF ALTERNATING ELECTRIC FIELDS AND FGF INHIBITORS. N°37983.0061U1 avec la société Novocure juillet 2022.

de Medina P; Samadi M; Courbon F; Silvente-Poirot S, Poirot, M. Fluoro-oxysterols positron tomography (PET) radiotracers. European patent 2023, EP23305003.8. PCT/EP2024/050016

Dufau C, Genais M, Meyer N, Levade T, Montfort A, Andrieu-Abadie N, Ségui B. Inhibitors of the ceramide metabolic pathway for overcoming immunotherapy resistance in cancer. EP22306318.1

Combination of Ras inhibitors and farnesyltransferase inhibitors for the treatment of cancers. Calvayrac O., Favre G., Delahaye C. PCT/EP2023/061079, 2023.

Plateforme virale basée sur le virus SG33 pour le transfert d'anticorps. EB23121 CORDELIER BERY

## DATABASE

Bourdon (2023) NAR DOI: 10.1093/nar/gkac782

## ESSAIS CLINIQUES

L-UTECIN (NCT06524583): Interest of Post-operative Chemotherapy in Patients With Localised Uterine Leiomyosarcoma Suspected of Having a High Risk of Recurrence Based on a Biological Test Performed on the Tumour

Sleep-CTC: Impact of Circadian Rhythm on the Spread of Circulating Tumor Cells in Lung Cancer Patients (SLEEP\_CTC) NCT05988970

## PUBLICATIONS DE RECHERCHE FONDAMENTALE

L-Ayadi, S., Friedrichs, S., Soulès, R., Pucheu, L., Lütjohann, D., Silvente-Poirot, S., Poirot, M., de Medina, P., 2023. 27-Hydroxylation of oncosterone by CYP27A1 switches its activity from pro-tumor to anti-tumor. J Lipid Res 64, 100479. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2023.100479>

Bentaberry-Rosa, A., Nicaise, Y., Delmas, C., Gouazé-Andersson, V., Cohen-Jonathan-Moyal, E., Seva, C., 2023. Overexpression of Growth Differentiation Factor 15 in Glioblastoma Stem Cells Promotes Their Radioresistance. Cancers (Basel) 16, 27. <https://doi.org/10.3390/cancers16010027>

Bourdon, S., Herviou, P., Dumas, L., Destefanis, E., Zen, A., Cammas, A., Millevoi, S., Dassi, E., 2023. QUADRatlas: the RNA G-quadruplex and RG4-binding proteins database. Nucleic Acids Res 51, D240-D247. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac782>

Castillo, S., Gence, R., Pagan, D., Koraïchi, F., Bouchenot, C., Pons, B.J., Boëlle, B., Olichon, A., Lajoie-Mazenc, I., Favre, G., Pédelacq, J.-D., Cabantous, S., 2023. Visualizing the subcellular localization of RHOB-GTP and GTPase-Effector complexes using a split-GFP/nanobody labelling assay. Eur J Cell Biol 102, 151355. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2023.151355>

Courdy, C., Platteeuw, L., Ducau, C., De Araujo, I., Boet, E., Sahal, A., Saland, E., Edmond, V., Tavitian, S., Bertoli, S., Cougoul, P., Granat, F., Poillet, L., Marty, C., Plo, I., Sarry, J.-E., Manenti, S., Mansat-De Mas, V., Joffre, C., 2023. Targeting PP2A-dependent autophagy enhances sensitivity to ruxolitinib in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms. Blood Cancer J 13, 106. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00875-x>

- Curdy, N., Lanvin, O., Cerapio, J.-P., Pont, F., Tosolini, M., Sarot, E., Valle, C., Saint-Laurent, N., Lhuillier, E., Laurent, C., Fournié, J.-J., Franchini, D.-M., 2023. The proteome and transcriptome of stress granules and P bodies during human T lymphocyte activation. *Cell Rep* 42, 112211. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112211>
- de Medina, P., Ayadi, S., Soulès, R., Payre, B., Rup-Jacques, S., Silvente-Poirot, S., Samadi, M., Poirot, M., 2023. Chemical synthesis and biochemical properties of cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3-sulfonate: A non-hydrolysable analogue of cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 234, 106396. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2023.106396>
- de Medina, P., Bunay, J., Poirot, M., Record, M., Silvente-Poirot, S., 2023. Targeting NR1H/liver X receptor with dendrogenin A differentiates tumor cells to activate a new secretory pathway releasing immunogenic anti-tumor vesicles enriched in LC3-II-associated exosomes. *Autophagy* 19, 1036–1038. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2116175>
- Di Carlo, S.E., Raffenne, J., Varet, H., Ode, A., Granados, D.C., Stein, M., Legendre, R., Tuckermann, J., Bousquet, C., Peduto, L., 2023. Depletion of slow-cycling PDGFR $\alpha$ +ADAM12+ mesenchymal cells promotes antitumor immunity by restricting macrophage efferocytosis. *Nat Immunol* 24, 1867–1878. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01642-7>
- Farge, T., Nakhle, J., Lagarde, D., Cognet, G., Polley, N., Castellano, R., Nicolau, M.-L., Bosc, C., Sabatier, M., Sahal, A., Saland, E., Jeanson, Y., Guiraud, N., Boet, E., Bergoglio, C., Gotanègre, M., Mouchel, P.-L., Stuani, L., Larrue, C., Sallese, M., De Mas, V., Moro, C., Dray, C., Collette, Y., Raymond-Letron, I., Ader, I., Récher, C., Sarry, J.-E., Cabon, F., Vergez, F., Carrière, A., 2023. CD36 Drives Metastasis and Relapse in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Res* 83, 2824–2838. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-3682>
- Feliu, V., Gomez-Roca, C., Michelas, M., Thébault, N., Lauzéral-Vizcaino, F., Salvioni, A., Scandella, L., Sarot, E., Valle, C., Balança, C.-C., Scarlata, C.-M., Delord, J.-P., Ayyoub, M., Devaud, C., 2023. Distant antimetastatic effect of enterotropic colon cancer-derived  $\alpha$ 4 $\beta$ 7+CD8+ T cells. *Sci Immunol* 8, eadg8841. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adg8841>
- Fuchs, S., Danßmann, C., Klironomos, F., Winkler, A., Fallmann, J., Kruetzfeldt, L.-M., Szymansky, A., Naderi, J., Bernhart, S.H., Grunewald, L., Helmsauer, K., Rodriguez-Fos, E., Kirchner, M., Mertins, P., Astrahantseff, K., Suenkel, C., Toedling, J., Meggetto, F., Remke, M., Stadler, P.F., Hundsdoerfer, P., Deubzer, H.E., Künkele, A., Lang, P., Fuchs, J., Henssen, A.G., Eggert, A., Rajewsky, N., Hertwig, F., Schulte, J.H., 2023. Defining the landscape of circular RNAs in neuroblastoma unveils a global suppressive function of MYCN. *Nat Commun* 14, 3936. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38747-4>
- Khallouki, F., Hajji, L., Saber, S., Bouddine, T., Edderkaoui, M., Bourhia, M., Mir, N., Lim, A., El Midaoui, A., Giesy, J.P., Aboul-Soud, M.A.M., Silvente-Poirot, S., Poirot, M., 2023. An Update on Tamoxifen and the Chemo-Preventive Potential of Vitamin E in Breast Cancer Management. *J Pers Med* 13, 754. <https://doi.org/10.3390/jpm13050754>
- Labrousse, G., Vande Perre, P., Parra, G., Jaffrelet, M., Leroy, L., Chibon, F., Escudie, F., Selves, J., Hoffmann, J.-S., Guimbaud, R., Lutzmann, M., 2023. The hereditary N363K POLE exonuclease mutant extends PPAP tumor spectrum to glioblastomas by causing DNA damage and aneuploidy in addition to increased mismatch mutagenicity. *NAR Cancer* 5, zcad011. <https://doi.org/10.1093/narcan/zcad011>
- Larrue, C., Mouche, S., Lin, S., Simonetta, F., Scheidegger, N.K., Poulain, L., Birsén, R., Sarry, J.-E., Stegmaier, K., Tamburini, J., 2023. Mitochondrial fusion is a therapeutic vulnerability of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 37, 765–775. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01835-x>
- Marku, M., Pancaldi, V., 2023. From time-series transcriptomics to gene regulatory networks: A review on inference methods. *PLoS Comput Biol* 19, e1011254. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011254>
- Martins, C.S., Taveneau, C., Castro-Linares, G., Baibakov, M., Buzhinsky, N., Eroles, M., Milanović, V., Omi, S., Pedelacq, J.-D., Iv, F., Bouillard, L., Llewellyn, A., Gomes, M., Belhabib, M., Kuzmić, M., Verdier-Pinard, P., Lee, S., Badache, A., Kumar, S., Chandre, C., Bresselet, S., Rico, F., Rossier, O., Koenderink, G.H., Wenger, J., Cabantous, S., Mavrakis, M., 2023. Human septins organize as octamer-based filaments and mediate actin-membrane anchoring in cells. *J Cell Biol* 222, e202203016. <https://doi.org/10.1083/jcb.202203016>

McKenzie, B., Valitutti, S., 2023. Resisting T cell attack: tumor-cell-intrinsic defense and repair mechanisms. *Trends Cancer* 9, 198–211. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.12.003>

Messina, O., Raynal, F., Gurgo, J., Fiche, J.-B., Pancaldi, V., Nollmann, M., 2023. 3D chromatin interactions involving *Drosophila* insulators are infrequent but preferential and arise before TADs and transcription. *Nat Commun* 14, 6678. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42485-y>

Michot, A., Lagarde, P., Lesluyes, T., Darbo, E., Neuville, A., Baud, J., Perot, G., Bonomo, I., Maire, M., Michot, M., Coindre, J.-M., Le Loarer, F., Chibon, F., 2023. Analysis of the Peritumoral Tissue Unveils Cellular Changes Associated with a High Risk of Recurrence. *Cancers (Basel)* 15, 3450. <https://doi.org/10.3390/cancers15133450>

Noujarède J, Carrié L, Garcia V, Grimont M, Eberhardt A, Mucher E, Genais M, Schreuder A, Carpentier S, Ségui B, Nieto L, Levade T, Puig S, Torres T, Malveyh J, Harou O, Lopez J, Dalle S, Caramel J, Gibot L, Riond J, Andrieu-Abadie N. Sphingolipid paracrine signaling impairs keratinocyte adhesion to promote melanoma invasion. *Cell Reports*. 2023 Dec 26;42(12):113586.

Pancaldi, V., 2023. Network models of chromatin structure. *Curr Opin Genet Dev* 80, 102051. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2023.102051>

Pichler, A.C., Carrié, N., Cuisinier, M., Ghazali, S., Voisin, A., Axisa, P.-P., Tosolini, M., Mazzotti, C., Golec, D.P., Maheo, S., do Souto, L., Ekren, R., Blanquart, E., Lemaitre, L., Feliu, V., Joubert, M.-V., Cannons, J.L., Guillerey, C., Avet-Loiseau, H., Watts, T.H., Salomon, B.L., Joffre, O., Grinberg-Bleyer, Y., Schwartzberg, P.L., Lucca, L.E., Martinet, L., 2023. TCR-independent CD137 (4-1BB) signaling promotes CD8<sup>+</sup>-exhausted T cell proliferation and terminal differentiation. *Immunity* 56, 1631-1648.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.06.007>

Pont, F., Cerapio, J.P., Gravelle, P., Ligat, L., Valle, C., Sarot, E., Perrier, M., Lopez, F., Laurent, C., Fournié, J.J., Tosolini, M., 2023. Single-cell spatial explorer: easy exploration of spatial and multimodal transcriptomics. *BMC Bioinformatics* 24, 30. <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05150-1>

Rey-Barroso, J., Munaretto, A., Rouquié, N., Mougél, A., Chassan, M., Gadat, S., Dewingle, O., Poincloux, R., Cadot, S., Ysebaert, L., Quillet-Mary, A., Dupré, L., 2024. Lymphocyte migration and retention properties affected by ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 109, 809–823. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282466>

Sabatier, M., Birsén, R., Lauture, L., Mouche, S., Angelino, P., Dehairs, J., Goupille, L., Boussaid, I., Heiblig, M., Boet, E., Sahal, A., Saland, E., Santos, J.C., Armengol, M., Fernández-Serrano, M., Farge, T., Cognet, G., Simonetta, F., Pignon, C., Graffeuil, A., Mazzotti, C., Avet-Loiseau, H., Delos, O., Bertrand-Michel, J., Chedru, A., Dembitz, V., Gallipoli, P., Anstee, N.S., Loo, S., Wei, A.H., Carroll, M., Goubard, A., Castellano, R., Collette, Y., Vergez, F., Mansat-De Mas, V., Bertoli, S., Tavitian, S., Picard, M., Récher, C., Bourges-Abella, N., Granat, F., Kosmider, O., Sujobert, P., Colsch, B., Joffre, C., Stuani, L., Swinnen, J.V., Guillou, H., Roué, G., Hakim, N., Dejean, A.S., Tsantoulis, P., Larrue, C., Bouscary, D., Tamburini, J., Sarry, J.-E., 2023. C/EBP $\alpha$  Confers Dependence to Fatty Acid Anabolic Pathways and Vulnerability to Lipid Oxidative Stress-Induced Ferroptosis in FLT3-Mutant Leukemia. *Cancer Discov* 13, 1720–1747. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0411>

Schmitter C, Di-Luoffo M, Guillermet-Guibert J. Transducing compressive forces into cellular outputs in cancer and beyond. *Life Sci Alliance*. 2023 Jun 26;6(9):e202201862. doi: 10.26508/lsa.202201862. Print 2023 Sep. PMID: 37364915 Free PMC article.

Thibault B, Ramos-Delgado F, Guillermet-Guibert J. Targeting Class I-II-III PI3Ks in Cancer Therapy: Recent Advances in Tumor Biology and Preclinical Research. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 27;15(3):784. doi: 10.3390/cancers15030784. PMID: 36765741 Free PMC article. Review.

Verstraete, N., Marku, M., Domagala, M., Arduin, H., Bordenave, J., Fournié, J.-J., Ysebaert, L., Poupot, M., Pancaldi, V., 2023. An agent-based model of monocyte differentiation into tumour-associated macrophages in chronic lymphocytic leukemia. *iScience* 26, 106897. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106897>

## PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LA CLINIQUE

- Aktas Samur, A., Fulciniti, M., Avet-Loiseau, H., Lopez, M.A., Derebail, S., Corre, J., Minvielle, S., Magrangeas, F., Moreau, P., Anderson, K.C., Parmigiani, G., Samur, M.K., Munshi, N.C., 2022. In-depth analysis of alternative splicing landscape in multiple myeloma and potential role of dysregulated splicing factors. *Blood Cancer J* 12, 171. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00759-6>
- Araujo-Ayala, F., Dobaño-López, C., Valero, J.G., Nadeu, F., Gava, F., Faria, C., Norlund, M., Morin, R., Bernes-Lasserre, P., Serrat, N., Playa-Albinyana, H., Giménez, R., Campo, E., Lagarde, J.-M., López-Guillermo, A., Gine, E., Colomer, D., Bezombes, C., Pérez-Galán, P., 2023. A novel patient-derived 3D model recapitulates mantle cell lymphoma lymph node signaling, immune profile and in vivo ibrutinib responses. *Leukemia* 37, 1311–1323. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01885-1>
- Barbey, O., Lulka, H., Hanoun, N., Belhadj-Tahar, H., Vernejoul, F., Cambois, G., Tiraby, M., Buscail, L., Gross, F., Cordelier, P., 2023. Preclinical development of non-viral gene therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Mol Ther Methods Clin Dev* 29, 162–172. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.03.005>
- Boutonnet, A., Pradines, A., Mano, M., Kreczman-Brun, M., Mazières, J., Favre, G., Ginot, F., 2023. Size and Concentration of Cell-Free DNA Measured Directly from Blood Plasma, without Prior DNA Extraction. *Anal Chem* 95, 9263–9270. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c00998>
- Canali, A., Vergnolle, I., Bertoli, S., Largeaud, L., Nicolau, M.-L., Rieu, J.-B., Tavitian, S., Huguet, F., Picard, M., Bories, P., Vial, J.P., Lechevalier, N., Béné, M.C., Luquet, I., Mansat-De Mas, V., Delabesse, E., Récher, C., Vergez, F., 2023. Prognostic Impact of Unsupervised Early Assessment of Bulk and Leukemic Stem Cell Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 29, 134–142. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-2237>
- Cartiaux, B., Deviers, A., Delmas, C., Abadie, J., Pumarola Battle, M., Cohen-Jonathan Moyal, E., Mogenicato, G., 2023. Evaluation of in vitro intrinsic radiosensitivity and characterization of five canine high-grade glioma cell lines. *Front Vet Sci* 10, 1253074. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1253074>
- Darbo, E., Pérot, G., Darmusey, L., Le Guellec, S., Leroy, L., Gaston, L., Desplat, N., Thébault, N., Merle, C., Rochaix, P., Valentin, T., Ferron, G., Chevreau, C., Bui, B., Stoeckle, E., Ranchere-Vince, D., Méeus, P., Terrier, P., Piperno-Neumann, S., Collin, F., De Pinieux, G., Duffaud, F., Coindre, J.-M., Blay, J.-Y., Chibon, F., 2023. Distinct Cellular Origins and Differentiation Process Account for Distinct Oncogenic and Clinical Behaviors of Leiomyosarcomas. *Cancers (Basel)* 15, 534. <https://doi.org/10.3390/cancers15020534>
- de Jong, L.A.W., Lambert, M., van Erp, N.P., de Vries, L., Chatelut, E., Ottevanger, P.B., 2023. Systemic exposure to cisplatin and paclitaxel after intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 91, 247–256. <https://doi.org/10.1007/s00280-023-04512-z>
- Faguer, S., Delabesse, E., Paul, C., Pasquet, M., 2023. IL-4R $\alpha$  Inhibition for Severe “Eosinophilic Gastroenteritis, Allergy, and Anaphylaxis” Syndrome due to a Gain-of-Function Variant in STAT6. *J Clin Immunol* 44, 29. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01639-9>
- Feng, X., Tonon, L., Li, H., Darbo, E., Pleasance, E., Macagno, N., Dufresne, A., Brahmi, M., Bollard, J., Ducimetière, F., Karanian, M., Meurgey, A., Pérot, G., Valentin, T., Chibon, F., Blay, J.-Y., 2023. Comprehensive Immune Profiling Unveils a Subset of Leiomyosarcoma with “Hot” Tumor Immune Microenvironment. *Cancers (Basel)* 15, 3705. <https://doi.org/10.3390/cancers15143705>
- Gilhodes, J., Meola, A., Cabarrou, B., Peyraga, G., Dehais, C., Figarella-Branger, D., Ducray, F., Maurage, C.-A., Loussouarn, D., Uro-Coste, E., Cohen-Jonathan Moyal, E., Pola Network, null, 2023. A Multigene Signature Associated with Progression-Free Survival after Treatment for IDH Mutant and 1p/19q Codeleted Oligodendrogliomas. *Cancers (Basel)* 15, 3067. <https://doi.org/10.3390/cancers15123067>
- Héluain, V., Prévot, G., Cabarrou, B., Calvayrac, O., Taranchon-Clermont, E., Didier, A., Tabourier-Gouin, S., Milia, J., Mazières, J., 2023. Clinical and molecular analysis of lung cancers associated with fibrosing interstitial lung disease. *Respir Med Res* 83, 100946. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100946>

Houot, R., Bachy, E., Cartron, G., Gros, F.-X., Morschhauser, F., Oberic, L., Gastinne, T., Feugier, P., Duléry, R., Thieblemont, C., Joris, M., Jardin, F., Choquet, S., Casasnovas, O., Brisou, G., Cheminant, M., Bay, J.-O., Gutierrez, F.L., Menard, C., Tarte, K., Delfau, M.-H., Portugues, C., Itti, E., Palard-Novello, X., Blanc-Durand, P., Al Tabaa, Y., Bailly, C., Laurent, C., Lemonnier, F., 2023. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 29, 2593–2601. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02572-5>

Khalifa, J., Thébault, N., Scarlata, C.-M., Norkowski, E., Massabeau, C., Brouchet, L., Peries Bataille, S., Casaroli, C., Vaz, L., Valle, C., Sarot, E., Saint-Laurent, N., Martin, E., Pages, P.-B., Millièrre, A., Mazières, J., Cohen-Jonathan Moyal, E., Lauzéral-Vizcaïno, F., Ayyoub, M., 2023. Immune changes in hilar tumor draining lymph nodes following node sparing neoadjuvant chemoradiotherapy of localized cN0 non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 13, 1269166. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269166>

Lambert, M., Alonso, M., Munzer, C., Zimoch, M.-C., Malard, L., Gambart, M., Castex, M.-P., Martins, C., Pasquet, M., Chatelut, E., 2023. Prospective validation of an equation based on plasma cystatin C for monitoring the glomerular filtration rate in children treated with cisplatin or ifosfamide for cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. <https://doi.org/10.1007/s00280-023-04597-6>

Lannes, R., Samur, M., Perrot, A., Mazzotti, C., Divoux, M., Cazaubiel, T., Leleu, X., Schavgoulidze, A., Chretien, M.-L., Manier, S., Adiko, D., Orsini-Piocelle, F., Lifermann, F., Brechignac, S., Gastaud, L., Bouscary, D., Macro, M., Cleynen, A., Mohty, M., Munshi, N., Corre, J., Avet-Loiseau, H., 2023. In Multiple Myeloma, High-Risk Secondary Genetic Events Observed at Relapse Are Present From Diagnosis in Tiny, Undetectable Subclonal Populations. *J Clin Oncol* 41, 1695–1702. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01987>

Largeaud, L., Collin, M., Monselet, N., Vergez, F., Fregona, V., Larcher, L., Hirsch, P., Duployez, N., Bidet, A., Luquet, I., Bustamante, J., Dufrechou, S., Prade, N., Nolla, M., Hamelle, C., Tavitian, S., Habib, C., Meynier, M., Bellanne-Chantelot, C., Donadieu, J., De Fontbrune, F.S., Fieschi, C., Ferster, A., Delhommeau, F., Delabesse, E., Pasquet, M., 2023. Somatic genetic alterations predict hematological progression in GATA2 deficiency. *Haematologica* 108, 1515–1529. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282250>

Lemarié, A., Lubrano, V., Delmas, C., Lusque, A., Cerapio, J.-P., Perrier, M., Siegfried, A., Arnauduc, F., Nicaise, Y., Dahan, P., Filleron, T., Mounier, M., Toulas, C., Cohen-Jonathan Moyal, E., 2023. The STEMRI trial: Magnetic resonance spectroscopy imaging can define tumor areas enriched in glioblastoma stem-like cells. *Sci Adv* 9, eadi0114. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adi0114>

Maillard M, Launay M, Royer B, Guitton J, Gautier-Veyret E, Broutin S, Tron C, Le Louedec F, Ciccolini J, Richard D, Alarcán H, Haufroid V, Tafzi N, Schmitt A, Etienne-Grimaldi MC, Narjoz C, Thomas F; Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO). Quantitative impact of pre-analytical process on plasma uracil when testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Feb;89(2):762-772. doi: 10.1111/bcp.15536.

Modesto A, Tougeron D, Tremolières P, Ronchin P, Jouve AD, Leignel DA, Vendrely V, Riou O, Martin-Babau J, Le Sourd S, Mirabel X, Leroy T, Huguet F, Montaigne L, Baumgaertner I, Deslandres M, Moyal E, Seva C, Selves J, Otal P, Pezzella V, Guimbaud R, Filleron T, Quéro L. Association of Radiochemotherapy to Immunotherapy in unresectable locally advanced Oesophageal carcinoma-randomized phase 2 trial ARION UCGI 33/PRODIGE 67: the study protocol. *BMC Cancer*. 2023 Oct 12;23(1):966. doi: 10.1186/s12885-023-11227-0.

Pouessel, D., Ken, S., Gouaze-Andersson, V., Piram, L., Mervoyer, A., Larrieu-Ciron, D., Cabarrou, B., Lusque, A., Robert, M., Frenel, J.-S., Uro-Coste, E., Olivier, P., Mounier, M., Sabatini, U., Sanchez, E.H., Zouitine, M., Berjaoui, A., Cohen-Jonathan Moyal, E., 2023. Hypofractionated Stereotactic Re-irradiation and Anti-PDL1 Durvalumab Combination in Recurrent Glioblastoma: STERIMGLI Phase I Results. *Oncologist* 28, 825-e817. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad095>

Poumeaud F, Dalenc F, Mathevet Q, Brice A, Eche-Gass A, De Maio D'Esposito E, Brac-de-la-Perriere C, Thomas F. Phenotype/Genotype Discrepancy of DPD Deficiency Screening in a Patient With Severe Capecitabine Toxicity: A Case Report. *JCO Precis Oncol*. 2023 Mar;7:e2200508. doi: 10.1200/PO.22.00508.

Poumeaud, F., Valentin, T., Vande Perre, P., Jaffrelot, M., Bonnet, D., Chibon, F., Chevreau, C., Selves, J., Guimbaud, R. & Fares, N. Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 188, 104055 (2023).

Puisset, F., Le Louedec, F., Dalenc, F., Verguet, L., De Maio, E., Lacaze, J.L., Montastruc, M., Ung, M., Vinson, C., Perriat, S., Pacher, S., Chatelut, E., Koning, M.W., 2023. Investigating the clinical impact of dose-banding for weekly paclitaxel in patients with breast cancer: A retrospective and monocentric study. *Br J Clin Pharmacol* 89, 2283–2294. <https://doi.org/10.1111/bcp.15702>

Schavgoulidze, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Montes, L., Jacquet, C., Belhadji, K., Brechignac, S., Frenzel, L., Chalopin, T., Rey, P., Schiano de Collella, J.-M., Dib, M., Caillot, D., Macro, M., Fontan, J., Buisson, L., Pavageau, L., Roussel, M., Manier, S., Mohty, M., Martinet, L., Avet-Loiseau, H., Corre, J., 2023a. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. *Blood Cancer J* 13, 160. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00933-4>

Schavgoulidze, A., Talbot, A., Perrot, A., Cazaubiel, T., Leleu, X., Manier, S., Buisson, L., Mahéo, S., Do Souto Ferreira, L., Pavageau, L., Hulin, C., Marolleau, J.-P., Voillat, L., Belhadji, K., Divoux, M., Slama, B., Brechignac, S., Macro, M., Stoppa, A.-M., Sanhes, L., Orsini-Piocelle, F., Fontan, J., Chretien, M.-L., Demarquette, H., Mohty, M., Avet-Loiseau, H., Corre, J., 2023b. Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood* 141, 1308–1315. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017863>

Tauziède-Espariat, A., Siegfried, A., Nicaise, Y., Dghayem, D., Laprie, A., Lubrano, V., Richard, P., Gauchotte, G., Malczuk, J., Klein, O., Hasty, L., Métais, A., Chrétien, F., Dangouloff-Ros, V., Boddaert, N., Sahm, F., Sievers, P., Varlet, P., Uro-Coste, E., RENOCLIP-LOC, 2023. PLAG1 fusions extend the spectrum of PLAG(L)-altered CNS tumors. *Acta Neuropathol* 146, 841–844. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02643-4>

Thomas F, Launay M, Guitton J, Lorient MA, Boyer JC, Haufroid V, Etienne-Grimaldi MC, Royer B; GPCO-UNICANCER Group. Plasma Uracil as a DPD Phenotyping Test: Pre-Analytical Handling Matters! *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Mar;113(3):471-472. doi: 10.1002/cpt.2772.

Uro-Coste, E., Tauziède-Espariat, A., Dubucs, C., Chiforeanu, D.C., Siegfried, A., Nicaise, Y., Bauchet, L., Riffaud, L., Bielle, F., Vasiljevic, A., Appay, R., Evrard, S., Varlet, P., Rigau, V., Biopathology RENOCLIP-LOC network, 2023. Two novel tumours with NTRK2 fusion in the methylation class of extraventricular neurocytomas, including one intraventricular. *Brain Pathol* e13223. <https://doi.org/10.1111/bpa.13223>

Valentin, T., Lambert, M., Chaltiel, L., Allal, B., Mseddi, M., Yakoubi, M., Chevreau, C., Toulmonde, M., Firmin, N., Filleron, T., Chatelut, E., 2023. Population pharmacokinetic analysis reveals no impact of aprepitant on the pharmacokinetics of ifosfamide, 2-dechloroifosfamide, and 3-dechloroifosfamide. *Eur J Pharm Sci* 185, 106420. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106420>

Younes, T., Chatrie, F., Zinutti, M., Simon, L., Fares, G., Vieilleigne, L., 2023. Optimization of the Eclipse TPS beam configuration parameters for small field dosimetry using Monte Carlo simulations and experimental measurements. *Phys Med* 114, 103141. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.103141>

Basset C, Collin L, Vielh P, Courtade-Saïdi M; sous l'égide de la Société Française de Cytologie Clinique (SFCC). *Ann Pathol.* 2023 Nov. Serous fluid cytopathology : International system: Ancillary studies for serous fluids and special considerations for peritoneal washings ;43(6):452-461. doi: 10.1016/j.annpat.2023.03.005. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37640575 French.

Basset C, Collin L, Vielh P, Courtade-Saïdi M; Société Française de Cytologie Clinique (SFCC). *Ann Pathol.* 2023 Mar; Serous fluid cytopathology: International system. 43(2):96-113. doi: 10.1016/j.annpat.2023.02.001. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36907792 French.

## PUBLICATIONS ISSUES DE COLLABORATIONS INTERDISCIPLINAIRES

Ben Meriem, Z., Mateo, T., Faccini, J., Denais, C., Dusfour-Castan, R., Guynet, C., Merle, T., Suzanne, M., Di-Luoffo, M., Guillermet-Guibert, J., Alric, B., Landiech, S., Malaquin, L., Mesnilgrete, F., Laborde, A., Mazenq, L., Courson, R., Delarue, M., 2023. A microfluidic mechano-chemostat for tissues and organisms reveals that confined growth is accompanied with increased macromolecular crowding. *Lab Chip* 23, 4445–4455.  
<https://doi.org/10.1039/d3lc00313b>

Cortacero, K., McKenzie, B., Müller, S., Khazen, R., Lafouresse, F., Corsaut, G., Van Acker, N., Frenois, F.-X., Lamant, L., Meyer, N., Vergier, B., Wilson, D.G., Luga, H., Staufer, O., Dustin, M.L., Valitutti, S., Cussat-Blanc, S., 2023. Evolutionary design of explainable algorithms for biomedical image segmentation. *Nat Commun* 14, 7112.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-42664-x>

Robinet, L., Siegfried, A., Roques, M., Berjaoui, A., Cohen-Jonathan Moyal, E., 2023. MRI-Based Deep Learning Tools for MGMT Promoter Methylation Detection: A Thorough Evaluation. *Cancers (Basel)* 15, 2253.  
<https://doi.org/10.3390/cancers15082253>

Saez, J., Bar-Deroma, R., Bogaert, E., Cayez, R., Chow, T., Clark, C.H., Esposito, M., Feygelman, V., Monti, A.F., Garcia-Miguel, J., Gershkevitch, E., Goossens, J., Herrero, C., Hussein, M., Khamphan, C., Kierkels, R.G.J., Lechner, W., Lemire, M., Nevelsky, A., Nguyen, D., Paganini, L., Pasler, M., Fernando Pérez Azorín, J., Ramos Garcia, L.I., Russo, S., Shakeshaft, J., Vieillevigne, L., Hernandez, V., 2023. Universal evaluation of MLC models in treatment planning systems based on a common set of dynamic tests. *Radiother Oncol* 186, 109775.  
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109775>

## PUBLICATIONS DANS LE CADRE DE COLLABORATIONS

CArrivé, C., Fonrose, X., Thomas, F., Roth, G., Jacquet, E., Brice, A., Chirica, C., Farneti, D., Frenoux, C., Stanke-Labesque, F., Gautier-Veyret, E., 2023. Discrepancies between dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping and genotyping: What are the explanatory factors? *Br J Clin Pharmacol* 89, 2446–2457.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.15715>

Ben Hassen, C., C. Goupille, C. Vigor, T. Durand, F. Gueraud, S. Silvente-Poirot, M. Poirot, and P. G. Frank. 2023. Is cholesterol a risk factor for breast cancer incidence and outcome? *J Steroid Biochem Mol Biol* 232: 106346.

Bikfalvi, A., da Costa, C.A., Avril, T., Barnier, J.-V., Bauchet, L., Brisson, L., Cartron, P.F., Castel, H., Chevet, E., Chneiweiss, H., Clavreul, A., Constantin, B., Coronas, V., Daubon, T., Dontenwill, M., Ducray, F., Enz-Werle, N., Figarella-Branger, D., Fournier, I., Frenel, J.-S., Gabut, M., Galli, T., Gavard, J., Huberfeld, G., Hugnot, J.-P., Idbah, A., Junier, M.-P., Mathivet, T., Menei, P., Meyronet, D., Mirjolet, C., Morin, F., Mosser, J., Moyal, E.C.-J., Rousseau, V., Salzet, M., Sanson, M., Seano, G., Tabouret, E., Tchoghandjian, A., Turchi, L., Vallette, F.M., Vats, S., Verreault, M., Virolle, T., 2023. Challenges in glioblastoma research: focus on the tumor microenvironment. *Trends Cancer* 9, 9–27. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2022.09.005>

Blay, J.-Y., Chevret, S., Le Cesne, A., Brahmi, M., Penel, N., Cousin, S., Bertucci, F., Bompas, E., Ryckewaert, T., Soibinet, P., Boudou-Rouquette, P., Saada Bouzid, E., Soulie, P., Valentin, T., Lotz, J.-P., Tosi, D., Neviere, Z., Cancel, M., Ray-Coquard, I., Gambotti, L., Legrand, F., Lamrani-Ghaouti, A., Simon, C., Even, C. & Massard, C. Pembrolizumab in patients with rare and ultra-rare sarcomas (AcSé Pembrolizumab): analysis of a subgroup from a non-randomised, open-label, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 24, 892–902 (2023).

Blay, J. Y., Piperno-Neumann, S., Watson, S., Dufresne, A., Valentin, T., Duffaud, F., Toulmonde, M., Italiano, A., Bertucci, F., Tlemsani, C., Firmin, N., Bompas, E., Perrin, C., Ropars, M., Saada-Bouzid, E., Dubray-Longeras, P., Hervieu, A., Lebbe, C., Gantzer, J., Chaigneau, L., Fiorenza, F., Rios, M., Isambert, N., Soibinet, P., Boudou-Rouquette, P., Verret, B., Ferron, G., Ryckewaert, T., Lebellec, L., Brahmi, M., Gouin, F., Meeus, P., Vaz, G., Le Loarer, F., Karanian, M., De Pinieux, G., Ducimetiere, F., Chemin, C., Morelle, M., Le Cesne, A. & Penel, N. Epithelioid hemangio-endothelioma (EHE) in NETSARC: The nationwide series of 267 patients over 12 years. *Eur J Cancer* 192, 113262 (2023).

Brahmi, M., Gaspar, N., Gantzer, J., Toulmonde, M., Boudou-Rouquette, P., Bompas, E., Firmin, N., Valentin, T., Cancel, M., Duffaud, F., Bertucci, F., Perrin, C., Dufresne, A., Marec-Bérard, P., Jean-Denis, M., Ray-Coquard, I., Le Loarer, F., Pierron, G., Tirode, F., Blay, J.-Y. & Watson, S. Patterns of care and outcome of CIC-rearranged sarcoma patients: A nationwide study of the French sarcoma group. *Cancer Med* 12, 7801–7807 (2023).

Brehat, E., Chaltiel, L., Thoulouzan, M., Carrère, N., Philis, A., Ferron, G., Valentin, T. & Ghouti, L. Survival analysis and prognostic factors of retroperitoneal liposarcoma curative surgery in a single centre. Analysis of adjacent organ invasion between imaging and definitive histopathology. *Surg Oncol* 49, 101950 (2023).

Cerella, C., Gajulapalli, S.R., Lorant, A., Gerard, D., Muller, F., Lee, Y., Kim, K.R., Han, B.W., Christov, C., Récher, C., Sarry, J.-E., Dicato, M., Diederich, M., 2024. ATP1A1/BCL2L1 predicts the response of myelomonocytic and monocytic acute myeloid leukemia to cardiac glycosides. *Leukemia* 38, 67–81. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02076-8>

De Lamarliere, M. G., Lusque, A., Khalifa, J. A., Esteyrie, V., Chevreau, C., Valentin, T., Gangloff, D., Meresse, T., Courtot, L., Rochaix, P., Boulet, B., Graulieres, E. & Ducassou, A. Management of tumor volume changes during preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma: a new strategy of adaptive radiotherapy. *Radiol Oncol* 57, 507–515 (2023).

de With, M., Sadlon, A., Cecchin, E., Haufroid, V., Thomas, F., Joerger, M., van Schaik, R.H.N., Mathijssen, R.H.J., Largiadèr, C.R., 'The Working Group on the Implementation of DPD-deficiency Testing in Europe,' 2023. Implementation of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency testing in Europe. *ESMO Open* 8, 101197. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101197>

Duployez, N., Vasseur, L., Kim, R., Largeaud, L., Passet, M., L'Haridon, A., Lemaire, P., Fenwarth, L., Geffroy, S., Helevaut, N., Celli-Lebras, K., Adès, L., Lebon, D., Berthon, C., Marceau-Renaut, A., Cheok, M., Lambert, J., Récher, C., Raffoux, E., Micol, J.-B., Pigneux, A., Gardin, C., Delabesse, E., Soulier, J., Hunault, M., Dombret, H., Itzykson, R., Clappier, E., Preudhomme, C., 2023. UBTF tandem duplications define a distinct subtype of adult de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 37, 1245–1253. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01906-z>

Etienne-Grimaldi, M.-C., Pallet, N., Boige, V., Ciccolini, J., Chouchana, L., Barin-Le Guellec, C., Zaanani, A., Narjoz, C., Taieb, J., Thomas, F., Lorient, M.-A., Francophone Network of Pharmacogenetics (RNPgX) and the French Clinical Oncopharmacology Group (GPCO)-UNICANCER, 2023. Current diagnostic and clinical issues of screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Eur J Cancer* 181, 3–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.028>

Frezza, A.M., Stacchiotti, S., Chibon, F., Coindre, J.-M., Italiano, A., Romagnosa, C., Bagué, S., Dei Tos, A.P., Braglia, L., Palmerini, E., Quagliuolo, V., Broto, J.M., Lopez Pousa, A., Grignani, G., Brunello, A., Blay, J.-Y., Beveridge, R.D., Lugowska, I., Lesluyes, T., Maestro, R., Merlo, F.D., Casali, P.G., Gronchi, A., 2023. CINSARC in high-risk soft tissue sarcoma patients treated with neoadjuvant chemotherapy: Results from the ISG-STC 1001 study. *Cancer Med* 12, 1350–1357. <https://doi.org/10.1002/cam4.5015>

Griessinger, E., Pereira-Martins, D., Nebout, M., Bosc, C., Saland, E., Boet, E., Sahal, A., Chiche, J., Debayle, D., Fleuriot, L., Pruis, M., De Mas, V., Vergez, F., Récher, C., Huls, G., Sarry, J.-E., Schuringa, J.J., Peyron, J.-F., 2023. Oxidative Phosphorylation Fueled by Fatty Acid Oxidation Sensitizes Leukemic Stem Cells to Cold. *Cancer Res* 83, 2461–2470. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-1006>

Karsenty C, Guilbeau-Frugier C, Genet G, Seguelas MH, Alzieu P, Cazorla O, Montagner A, Blum Y, Dubroca C, Maupoint J, Tramunt B, Cauquil M, Sulpice T, Richard S, Arcucci S, Flores-Flores R, Pataluch N, Montoriol R, Sicard P, Denev A, Couffinhal T, Senard JM, Galés C. Ephrin-B1 regulates the adult diastolic function through a late postnatal maturation of cardiomyocyte surface crests. *Elife*. 2023 Jan 17;12:e80904. doi: 10.7554/eLife.80904. PMID: 36649053 Free PMC article.

Keyan, K.S., Salim, S., Gowda, S., Abdelrahman, D., Amir, S.S., Islam, Z., Vargas, C., Bengoechea-Alonso, M.T., Alwa, A., Dahal, S., Kolatkar, P.R., Da'as, S., Torrisani, J., Ericsson, J., Mohammad, F., Khan, O.M., 2023. Control of TGFβ signalling by ubiquitination independent function of E3 ubiquitin ligase TRIP12. *Cell Death Dis* 14, 692. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06215-y>



Kim, R., Bergugnat, H., Pastoret, C., Pasquier, F., Raffoux, E., Larcher, L., Passet, M., Grardel, N., Delabesse, E., Kubetzko, S., Caye-Eude, A., Meyer, C., Marschalek, R., Lafage-Pochitaloff, M., Thiebaut-Bertrand, A., Balsat, M., Escoffre-Barbe, M., Blum, S., Baumann, M., Banos, A., Straetmans, N., Gallego-Hernanz, M.-P., Chalandon, Y., Graux, C., Soulier, J., Leguay, T., Hunault, M., Hugué, F., Lhéritier, V., Dombret, H., Boissel, N., Clappier, E., 2023. Genetic alterations and MRD refine risk assessment for KMT2A-rearranged B-cell precursor ALL in adults: a GRAALL study. *Blood* 142, 1806–1817. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021501>

Meyer, C., Larghero, P., Almeida Lopes, B., Burmeister, T., Gröger, D., Sutton, R., Venn, N.C., Cazzaniga, G., Corral Abascal, L., Tsaour, G., Fehina, L., Emerenciano, M., Pombo-de-Oliveira, M.S., Lund-Aho, T., Lundán, T., Montonen, M., Juvonen, V., Zuna, J., Trka, J., Ballerini, P., Lapillonne, H., Van der Velden, V.H.J., Sonneveld, E., Delabesse, E., de Matos, R.R.C., Silva, M.L.M., Bomken, S., Katsibardi, K., Keernik, M., Grardel, N., Mason, J., Price, R., Kim, J., Eckert, C., Lo Nigro, L., Bueno, C., Menendez, P., Zur Stadt, U., Gameiro, P., Sedék, L., Szczepański, T., Bidet, A., Marcu, V., Shichrur, K., Izraeli, S., Madsen, H.O., Schäfer, B.W., Kubetzko, S., Kim, R., Clappier, E., Trautmann, H., Brüggemann, M., Archer, P., Hancock, J., Alten, J., Möricke, A., Stanulla, M., Lentès, J., Bergmann, A.K., Strehl, S., Köhrer, S., Nebral, K., Dworzak, M.N., Haas, O.A., Arfeuille, C., Caye-Eude, A., Cavé, H., Marschalek, R., 2023. The KMT2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia* 37, 988–1005. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01877-1>

Mondesir, J., Ghisi, M., Poillet, L., Bossong, R.A., Kepp, O., Kroemer, G., Sarry, J.-E., Tamburini, J., Lane, A.A., 2023. AMPK activation induces immunogenic cell death in AML. *Blood Adv* 7, 7585–7596. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009444>

Nicco, C., Thomas, M., Guillermet, J., Havard, M., Laurent-Tchenio, F., Doridot, L., Dautry, F., Batteux, F., Tchenio, T., 2023. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) regulates self-sustained quiescence, tumor indolence, and late clinical metastasis in a Beclin-1-dependent manner. *Cell Cycle* 22, 542–564. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2123187>

Overbeek, J.K., Ter Heine, R., Verheul, H.M.W., Chatelut, E., Rudek, M.A., Gurney, H., Plummer, R., Gilbert, D.C., Buclin, T., Burger, D.M., Bloemendal, H.J., van Erp, N.P., 2023. Off-label, but on target: the evidence needed to implement alternative dosing regimens of anticancer drugs. *ESMO Open* 8, 100749. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100749>

Polge, C., Cabantous, S., Taillandier, D., 2023. Tripartite split-GFP for high throughput screening of small molecules: a powerful strategy for targeting transient/labile interactors like E2-E3 ubiquitination enzymes. *Chembiochem* e202300723. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300723>

Rapetti-Mauss, R., Nigri, J., Berenguier, C., Finetti, P., Tubiana, S.S., Labrum, B., Allegrini, B., Pellissier, B., Efthymiou, G., Hussain, Z., Bousquet, C., Dusetti, N., Bertucci, F., Guizouarn, H., Melnyk, P., Borgese, F., Tomasini, R., Soriani, O., 2023. SK2 channels set a signalling hub bolstering CAF-triggered tumourigenic processes in pancreatic cancer. *Gut* 72, 722–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326610>

Royer, B., Launay, M., Ciccolini, J., Derain, L., Parant, F., Thomas, F., Guitton, J., 2023. Impact of renal impairment on dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) phenotyping. *ESMO Open* 8, 101577. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101577>

Selves J, de Castro E Gloria H, Brunac AC, Saffi J, Guimbaud R, Brousset P, Hoffmann JS. Exploring the basis of heterogeneity of cancer aggressiveness among the mutated POLE variants. *Life Sci Alliance*. 2023 Oct 27;7(1):e202302290. doi: 10.26508/lsa.202302290. Print 2024 Jan. PMID: 37891003 Free PMC article. Review.

Senosain, M.-F., Zou, Y., Patel, K., Zhao, S., Coullomb, A., Rowe, D.J., Lehman, J.M., Irish, J.M., Maldonado, F., Kammer, M.N., Pancaldi, V., Lopez, C.F., 2023. Integrated Multi-omics Analysis of Early Lung Adenocarcinoma Links Tumor Biological Features with Predicted Indolence or Aggressiveness. *Cancer Res Commun* 3, 1350–1365. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-22-0373>

Stadler, J.-C., Keller, L., Mess, C., Bauer, A.T., Koett, J., Geidel, G., Heidrich, I., Vidal-Y-Sy, S., Andreas, A., Stramaglia, C., Sementsov, M., Haberstroh, W., Deitert, B., Hoehne, I.L., Reschke, R., Haalck, T., Pantel, K., Gebhardt, C., Schneider, S.W., 2023. Prognostic value of von Willebrand factor levels in patients with metastatic melanoma treated by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 11, e006456. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006456>

Tauziède-Espariat, A., Uro-Coste, E., Nicaise, Y., Sievers, P., von Deimling, A., Sahm, F., Aboubakr, O., Métais, A., Chrétien, F., Varlet, P., 2023. Refinement of diagnostic criteria for pediatric-type diffuse high-grade glioma, IDH- and H3-wildtype, MYCN-subtype including histopathology, TP53, MYCN and ID2 status. *Acta Neuropathol Commun* 11, 170. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01667-x>





**Responsable de publication :** Pierre Cordelier, Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal, Frédéric Lopez, Sébastien Guibert.

**Comité de rédaction :** Lise Baylet, Stéphane Cailmail.

**Crédits photos et images :** CRCT, Pôle technologique du CRCT.

**Conception et réalisation :** Lise Baylet.

**Inserm**

