

CENTRE DE RECHERCHE EN CANCEROLOGIE DE MARSEILLE - CRCM



Direction de l'Unité

Directeur : Jean-Paul BORG
Mail : jean-paul.borg@inserm.fr
marie-france.tinland@inserm.fr
Tél. : 04 86 97 72 00

Directeurs Adjoints :
Vincent GELI
Juan IOVANNA

**Directrice Administrative et
Financière :**
Marie-France Tinland

Lieu d'implantation

Centre de Recherche
en Cancérologie de Marseille
Inserm U1068 – CNRS 7258
27 Bd Leï Roure
CS 30059
13273 MARSEILLE CEDEX 09

Site Web :
<http://crcm.marseille.inserm.fr/>

Tutelles

- Aix-Marseille Université
- INSERM
- CNRS
- IPC

Disciplines d'Appartenances

DS 5 - Biologie, médecine, santé

Ecoles Doctorales de rattachement :

- Sciences de la Vie et de la Santé
(ED 062)

Composition de l'Unité :

Enseignants-Chercheurs :	13
Chercheurs :	98
PU-PH / PH /MCU-PH	45
BIATSS/ITA :	124
Doctorants :	91

Equipes de Recherche/Thématiques

EQUIPE : E1 – interactions leuco/Stromales dans l'Hématopoïèse normale et pathologique

RESPONSABLE : Michel AURRAND-LIONS

EQUIPE : E2 – Mécanismes moléculaires de la migration des cellules tumorales

RESPONSABLE : Ali BADACHE

EQUIPE : E3 – Biologie Computationnelle et Conception de Médicaments

RESPONSABLE : Pedro BALLESTER

EQUIPE : E4 – Anticorps Thérapeutiques et Immunociblage

RESPONSABLE : Patrick CHAMES

EQUIPE : E5 – Polarité Cellulaire, Signalisation et Cancer

RESPONSABLE : Jean-Paul BORG

EQUIPE : E6 – Biologie Structurale et Chimie-Biologie intégrée

RESPONSABLES : Yves COLLETTE /Xavier MORELLI

EQUIPE : E7 – Signalisation, Hématopoïèse et Mécanisme de L'Oncogénèse

RESPONSABLES : Paulo De Sepulveda / Patrice DUBREUIL

EQUIPE : E8 – Facteurs épigénétiques dans l'Hématopoïèse normale et pathologique

RESPONSABLE : Estelle DUPREZ

EQUIPE : E9 – Contrôle des endonucléases à spécificité de structure et Stabilité du Génôme

RESPONSABLE : Pierre-Henri GAILLARD

EQUIPE : E10 – Telomeres and Chromatin

RESPONSABLE : GELI Vincent

EQUIPE : E11 – Cancer du Pancréas

RESPONSABLE : Juan IOVANNA

EQUIPE : E12 – Dynamique du Génôme et Recombinaison

RESPONSABLE : Bertrand LLORENTE

EQUIPE : E13 – RECOMBINAISON Homologue? NHEJ et sauvegarde de l'Intégrité Génomique

RESPONSABLE : Mauro MODESTI

EQUIPE : E14 – Immunité et Cancer

RESPONSABLES : Jacques NUNES / Daniel OLIVE

EQUIPE : E15 – Dommage de l'ADN et instabilité du Génôme

RESPONSABLE : Vincent PAGES

EQUIPE : E16 – Régulation Spatio-temporelle de la Signalisation – Scaffolds et Phosphoinositides

RESPONSABLE : Pascale ZIMMERMANN

EQUIPE : E17 – Oncologie Prédictive

RESPONSABLE : François BERTUCCI

EQUIPE : E18 – Cellules Souches Epithéliales et Cancer

RESPONSABLES : GINESTIER Christophe & CHARAFE-JAUFFRET Emmanuelle

EQUIPE ATIP AVENIR CNRS: Lésions de l'ADN par pontage inter-brin et maladies du sang

RESPONSABLE : Christophe LACHAUD

Présentation de l'Unité (10 à 15 lignes)

Le Centre de Cancérologie de Marseille (CRCM) est affilié à l'Inserm (UMR1068), au CNRS (UMR7258), à l'Université Aix-Marseille (UM105) et au Centre de Lutte contre le Cancer de la région PACA, l'Institut Paoli-Calmettes. Il comprend 19 équipes et 14 plateformes technologiques et rassemble près de 400 personnes dont le travail porte sur la biologie et la médecine des cancers, à l'interface du physiologique et du pathologique, du fondamental et de l'appliqué, de la recherche et de la clinique. Ce continuum entre recherche fondamentale, recherche translationnelle et recherche clinique est vraiment la marque de fabrique du CRCM. À titre d'exemple, un grand nombre de publications du CRCM sont cosignées par des scientifiques et des cliniciens.

Les domaines de recherche explorés comprennent les réseaux de communication (signaux, récepteurs de surface, interactions moléculaires...) qui régulent l'action des cellules cancéreuses et des cellules immunitaires et l'identification d'altérations génétiques (de la mutation ponctuelle d'un gène à des anomalies chromosomiques plus complexes), épigénétiques et du microenvironnement tumoral (cellules immunitaires, fibroblastes...) qui conduisent à transformer une cellule saine en cellule tumorale et à promouvoir sa dissémination.

Ces travaux ont déjà contribué à améliorer notre compréhension de la maladie, à mieux appréhender la façon dont les cellules immunitaires la combattent et les stratégies qu'utilisent les cellules tumorales pour tenter de leur échapper. Ils ont également débouché sur la découverte de nouvelles cibles moléculaires qui font aujourd'hui l'objet d'applications diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie.

Axes de Recherche

Oncologie/Immunologie

Master et Doctorat (Formations auxquelles participe l'Unité)

Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (ED62)

Master Pathologie Humaine – Spécialité Oncologie

Master Immunologie

Master Bioinformatique, Biologie Structurale et Biochimie

Master Biologie Moléculaire et Cellulaire

Principales publications 2015-2017 (429 publications totales)

Brouwer, I., Sitters, G., Candelli, A., Heerema, S. J., Heller, I., Melo de, A. J., Zhang, H., Normanno, D., Modesti, M., Peterman, E. J., and Wuite, G. J. Sliding sleeves of XRCC4-XLF bridge DNA and connect fragments of broken DNA. *Nature*. 2016; 535: 566-9.

Dehe, P.M. and Gaillard, P. H. Control of structure-specific endonucleases to maintain genome stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:315-330.

Maestroni, L., Audry, J., Matmati, S., Arcangioli, B., Geli, V., and Coulon, S. Eroded telomeres are rearranged in quiescent fission yeast cells through duplications of subtelomeric sequences. *Nat Commun*. 2017 8 :1684.

M-Rabet, M., Cabaud, O., Josselin, E., Finetti, P., Castellano, R., Farina, A., Agavnian-Couquiaud, E., Saviane, G., Collette, Y., Viens, P., Goncalves, A., Ginestier, C., Charafe-Jauffret, E., Birnbaum, D., Olive, D., Bertucci, F., and Lopez, M. Nectin-4: a new prognostic biomarker for efficient therapeutic targeting of primary and metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28:769-776.

Laureti L, Lee L, Philippin G, Pagès V. A non-catalytic role of RecBCD in homology directed gap repair and translesion synthesis. *Nucleic Acids Res*. 2017, 45: 5877-5886.

Nicolle R, Blum Y, Marisa L, Loncle C, Gayet O, Moutardier V, Turrini O, Giovannini M, Bian B, Bigonnet M, Rubis M, Elarouci N, Armenoult L, Ayadi M, Duconseil P, Gasmi M, Ouaisi M, Maignan A, Lomberk G, Boher JM, Ewald J, Bories E, Garnier J, Goncalves A, Poizat F, Raoul JL, Secq V, Garcia S, Grandval P, Barraud-Blanc M, Norguet E, Gilabert M, Delpero JR, Roques J, Calvo E, Guillaumond F, Vasseur S, Urrutia R, de Reyniès A, Dusetti N, Iovanna J. Pancreatic Adenocarcinoma Therapeutic Targets Revealed by Tumor-Stroma Cross-Talk Analyses in Patient-Derived Xenografts. *Cell Rep.* 2017, 21:2458-2470.

Olivares, O., Mayers, J. R., Gouirand, V., Torrence, M. E., Gicquel, T., Borge, L., Lac, S., Roques, J., Lavaut, M. N., Berthezene, P., Rubis, M., Secq, V., Garcia, S., Moutardier, V., Lombardo, D., Iovanna, J. L., Tomasini, R., Guillaumond, F., Vander Heiden, M. G., and Vasseur, S. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions. *Nat Commun.* 2017;8:16031

El Helou R, Pinna G, Cabaud O, Wicinski J, Bhajun R, Guyon L, Rioualen C, Finetti P, Gros A, Mari B, Barbry P, Bertucci F, Bidaut G, Harel-Bellan A, Birnbaum D, Charafe-Jauffret E, Ginestier C. miR-600 Acts as a Bimodal Switch that Regulates Breast Cancer Stem Cell Fate through WNT Signaling. *Cell Rep.* 2017, 18:2256-2268.

Bouguenina H, Salaun D, Mangon A, Muller L, Baudelet E, Camoin L, Tachibana T, Cianférani S, Audebert S, Verdier-Pinard P, Badache A. EB1-binding-myomegalin protein complex promotes centrosomal microtubules functions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017, 114: E10687-E10696.

Olvedy, M., Tisserand, J. C., Luciani, F., Boeckx, B., Wouters, J., Lopez, S., Rambow, F., Aibar, S., Thienpont, B., Barra, J., Kohler, C., Radaelli, E., Tartare-Deckert, S., Aerts, S., Dubreuil, P., van den Oord, J. J., Lambrechts, D., De Sepulveda P., and Marine, J. C. Comparative oncogenomics identifies tyrosine kinase FES as a tumor suppressor in melanoma. *J Clin Invest.* 2017;127:2310-2325.

Scholler, P., Nevoltris, D., de Bundel D., Bossi, S., Moreno-Delgado, D., Rovira, X., Moller, T. C., El, M. D., Mathieu, M., Blanc, E., McLean, H., Dupuis, E., Mathis, G., Trinquet, E., Daniel, H., Valjent, E., Baty, D., Chames, P., Rondard, P., and Pin, J. P. Allosteric nanobodies uncover a role of hippocampal mGlu2 receptor homodimers in contextual fear consolidation. *Nat Commun.* 2017;8:1967

Hammam K, Saez-Ayala M, Rebuffet E, Gros L, Lopez S, Hajem B, Humbert M, Baudelet E, Audebert S, Betzi S, Lugari A, Combes S, Letard S, Casteran N, Mansfield C, Moussy A, De Sepulveda P, Morelli X, Dubreuil P. Dual protein kinase and nucleoside kinase modulators for rationally designed polypharmacology. *Nat Commun.* 2017, 8: 1420.

Imjeti NS, Menck K, Egea-Jimenez AL, Lecointre C, Lembo F, Bouguenina H, Badache A, Ghossoub R, David G, Roche S, Zimmermann P. Syntenin mediates SRC function in exosomal cell-to-cell communication. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017, 114: 12495-12500.

Cartier-Michaud A, Bailly AL, Betzi S, Shi X, Lissitzky JC, Zarubica A, Sergé A, Roche P, Lugari A, Hamon V, Bardin F, Derviaux C, Lembo F, Audebert S, Marchetto S, Durand B, Borg JP, Shi N, Morelli X, Aurrand-Lions M. Genetic, structural, and chemical insights into the dual function of GRASP55 in germ cell Golgi remodeling and JAM-C polarized localization during spermatogenesis. *PLoS Genet.* 2017 Jun 15;13(6):e1006803.

Churikov D, Charifi F, Eckert-Boulet N, Silva S, Simon MN, Lisby M, Géli V. SUMO-Dependent Relocalization of Eroded Telomeres to Nuclear Pore Complexes Controls Telomere Recombination. *Cell Rep.* 2016, 15: 1242-53.

Cervera, N., Carbuccia, N., Garnier, S., Guille, A., Adelaide, J., Murati, A., Vey, N., Mozziconacci, M. J., Chaffanet, M., Birnbaum, D., and Gelsi-Boyer, V. Molecular characterization of acute erythroid leukemia (M6-AML) using targeted next-generation sequencing. *Leukemia.* 2016;30:966-970.

Egea-Jimenez, A. L., Gallardo, R., Garcia-Pino, A., Ivarsson, Y., Wawrzyniak, A. M., Kashyap, R., Loris, R., Schymkowitz, J., Rousseau, F., and Zimmermann, P. Frizzled 7 and PIP2 binding by syntenin PDZ2 domain supports Frizzled 7 trafficking and signalling. *Nat Commun.* 2016;7:12101

Li H, Leung KS, Wong MH, Ballester PJ. USR-VS: a web server for large-scale prospective virtual screening using ultrafast shape recognition techniques. *Nucleic Acids Res.* 2016, 44(W1) :W436-41.

Le KS, Thibult ML, Just-Landi S, Pastor S, Gondois-Rey F, Granjeaud S, Broussais F, Bouabdallah R, Colisson R, Caux C, Ménétrier-Caux C, Leroux D, Xerri L, Olive D. Follicular B Lymphomas Generate Regulatory T Cells via the ICOS/ICOSL Pathway and Are Susceptible to Treatment by Anti-ICOS/ICOSL Therapy. *Cancer Res.* 2016, 76: 4648-60.

Leca,J., Martinez, S., Lac, S., Nigri, J., Secq, V., Rubis, M., Bressy, C., Serge, A., Lavaut, M. N., Dusetti, N., Loncle, C., Roques, J., Pietrasz, D., Bousquet, C., Garcia, S., Granjeaud, S., Ouaiissi, M., Bachet, J. B., Brun, C., Iovanna, J. L., Zimmermann, P., Vasseur, S., and Tomasini, R. Cancer-associated fibroblast-derived annexin A6+ extracellular vesicles support pancreatic cancer aggressiveness. *J Clin Invest.* 2016;126:4140-4156.

Daulat A.M., Bertucci F., Audebert S., Sergé A., Finetti P., Josselin E., Castellano R., Birnbaum D., Angers S. and Borg J.-P. PRICKLE1 contributes to cancer cell dissemination through its interaction with mTORC2. (2016) *Developmental Cell*, 37: 311-325.

Puvirajesinghe,T.M., Bertucci, F., Jain, A., Scerbo, P., Belotti, E., Audebert, S., Sebbagh, M., Lopez, M., Brech, A., Finetti, P., Charafe-Jauffret, E., Chaffanet, M., Castellano, R., Restouin, A., Marchetto, S., Collette, Y., Goncalves, A., Macara, I., Birnbaum, D., Kodjabachian, L., Johansen, T., and Borg, J. P. Identification of p62/SQSTM1 as a component of non-canonical Wnt VANGL2-JNK signalling in breast cancer. *Nat Commun.* 2016;7:10318

Vakirlis,N., Sarilar, V., Drillon, G., Fleiss, A., Agier, N., Meyniel, J. P., Blanpain, L., Carbone, A., Devillers, H., Dubois, K., Gillet-Markowska, A., Graziani, S., Huu-Vang, N., Poirel, M., Reisser, C., Schott, J., Schacherer, J., Lafontaine, I., Llorente, B., Neugeglise, C., and Fischer, G. Reconstruction of ancestral chromosome architecture and gene repertoire reveals principles of genome evolution in a model yeast genus. *Genome Res.* 2016;26:918-932.

Raux B, Voitovich Y, Derviaux C, Lugari A, Rebuffet E, Milhas S, Priet S, Roux T, Trinquet E, Guillemot JC, Knapp S, Brunel JM, Fedorov AY, Collette Y, Roche P, Betzi S, Combes S, Morelli X. Exploring Selective Inhibition of the First Bromodomain of the Human Bromodomain and Extra-terminal Domain (BET) Proteins. *J Med Chem.* 2016, 59:1634-41.

Guervilly,J., Takedachi, A., Naim, V., Scaglione, S., Chawhan, C., Lovera, Y., Despras, E., Kuraoka, I., Kannouche, P., Rosselli, F., and Gaillard, P. L. The SLX4 Complex Is a SUMO E3 Ligase that Impacts on Replication Stress Outcome and Genome Stability. *Mol Cell.* 2015; 57:123-137.

Audry J, Maestroni L, Delagoutte E, Gauthier T, Nakamura TM, Gachet Y, Saintomé C, Géli V, Coulon S. RPA prevents G-rich structure formation at lagging-strand telomeres to allow maintenance of chromosome ends. *EMBO J.* 2015, 34: 1942-58.

Seillier M, Pouyet L, N'Guessan P, Nollet M, Capo F, Guillaumond F, Peyta L, Dumas JF, Varrault A, Bertrand G, Bonnafous S, Tran A, Meur G, Marchetti P, Ravier MA, Dalle S, Gual P, Muller D, Rutter GA, Servais S, Iovanna JL, Carrier A. Defects in mitophagy promote redox-driven metabolic syndrome in the absence of TP53INP1. *EMBO Mol Med.* 2015, 7: 802-18.

Tiberi G, Pekowska A, Oudin C, Ivey A, Autret A, Prebet T, Koubi M, Lembo F, Mozziconacci MJ, Bidaut G, Chabannon C, Grimwade D, Vey N, Spicuglia S, Calmels B, Duprez E. PcG methylation of the HIST1 cluster defines an epigenetic marker of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2015, 29: 1202-6.

Evénements

Prix 2017

- Jean-Paul Borg : Palmes académiques, Grd Prix Académie Pharmacie
- Juan Iovanna: Prix Jean Valade
- Geoffrey Guittard : Prix Hélène Starck de la Fondation ARC

Prix 2016

- Jean-Hughes Guervilly : Prix de la Ligue Régionale 83 Contre le Cancer
- Jean-Paul Borg: Prix Ruban Rose
- Daniel Birnbaum : Grand Prix Ruban Rose
- Christophe Ginestier : Prix de la Ligue Régionale 83 Contre le Cancer

Prix 2015

- Alice Carrier: Prix Ligue départementale Oise
- Anne Wanquet: prix jeune chercheur (M2) ARC

Prix 2014

- Daniel Birnbaum: 50^{ème} anniversaire du Gefluc – médecine personnalisée
- Douglas Maya: ARC jeune chercheur – meilleure présentation
- Pierre-Marie Dehé: Prix de la Ligue Régionale 83 Contre le Cancer
- Daniel Olive : membre sénior Institut Universitaire de France

Collaborations

Les équipes du CRCM ont de nombreuses collaborations avec les équipes et institutions nationales et internationales les plus prestigieuses.

Par exemple Institut Curie, Institut Gustave Roussy, Institut Pasteur, IGBMC (Strasbourg), Institut Necker Enfants-Malades, Institut Cochin, CEA (Saclay/Paris), Université Paris Descartes en France et Harvard Medical School, Karolinska Institute (Stockholm, Suède), Oxford University (UK), Chinese University of Hong Kong (China), University of Toronto (Canada), Goethe-Universität (Frankfurt am Main, Germany), Princeton University, USA, Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA), NIH (USA), Trinity College Dublin (Ireland), University of Leuven (Belgium) à l'étranger.

Organisation de Congrès internationaux

Pascale Zimmermann

Organization of international meetings

Club Exocytosis-Endocytosis 19th meeting May 26-28 2016 Marseille (Organizer)

Pierre Henri Gaillard

Co-organization of International Scientific Meetings

2017 : 12^{ème} Colloque des 3R, Giens, France

2016 : Quinquennial conference on Responses to DNA damage: from molecule to disease, Egmond, Netherlands

2016 : First French UK pombe clubs Joint meeting, Carry-le-Rouet, France

2015 : Second Workshop EMBO Structure-Specific Endonucleases in DNA Replication and Repair, Brno, Czech Republic

2015 : 11^{ème} Colloque des 3R, Giens, France

Didier Blaise

Advances in Alternative Donor Stem Cell Transplantation - Marseille - 29-30/5/2015

Allogeneic stem cell transplantation and immunotherapy in myeloid malignancies - Marseille - 25-27/5/2016

Advances in Allogeneic Stem Cell Transplantation and Immunotherapy In Myeloid Malignancies – Marseille - November 25, 26 and 27th