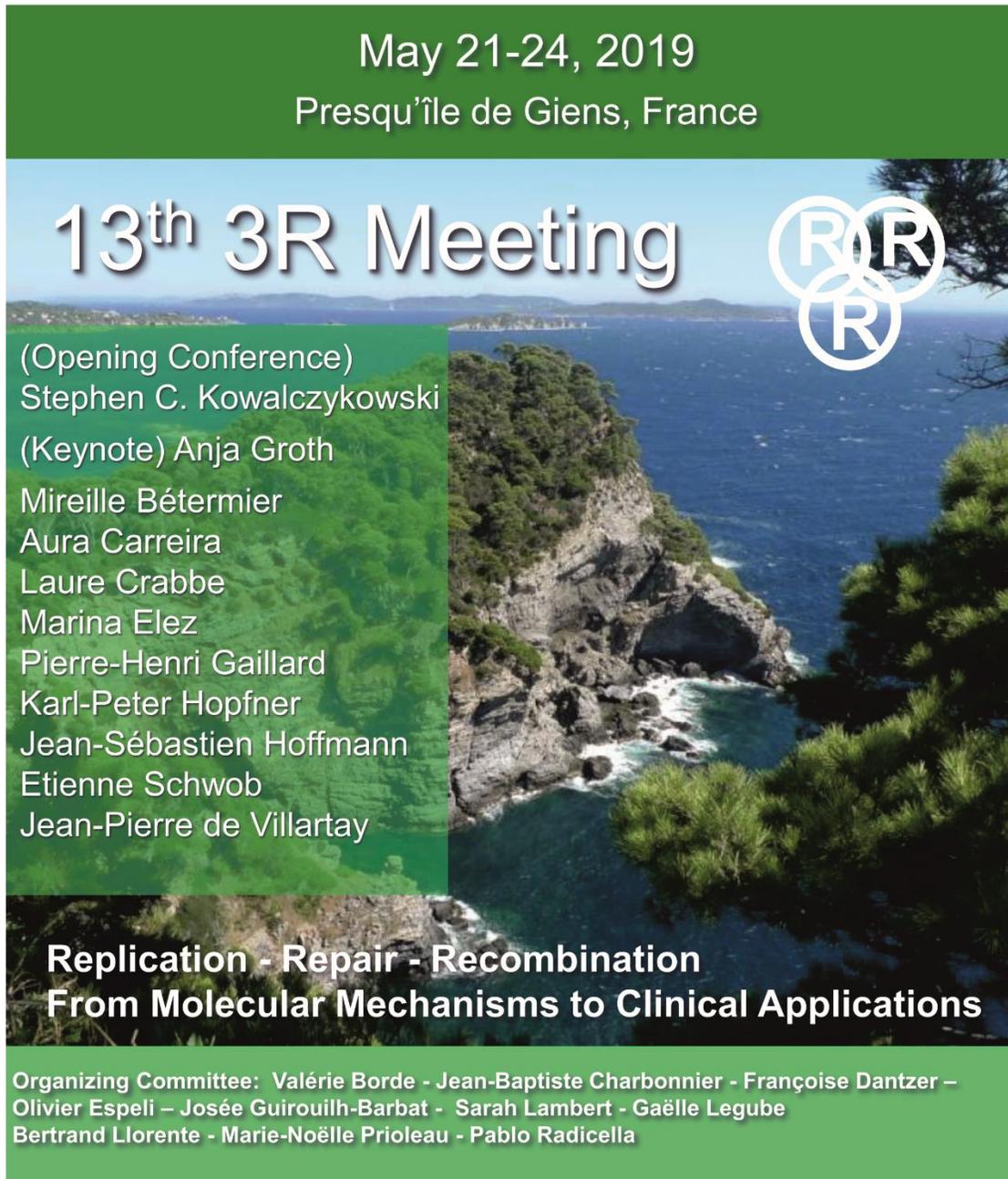


13^e Colloque Réplication-Réparation-Recombinaison : des mécanismes moléculaires aux applications cliniques.

Bilan



May 21-24, 2019
Presqu'île de Giens, France

13th 3R Meeting



(Opening Conference)
Stephen C. Kowalczykowski
(Keynote) Anja Groth
Mireille Bétermier
Aura Carreira
Laure Crabbe
Marina Elez
Pierre-Henri Gaillard
Karl-Peter Hopfner
Jean-Sébastien Hoffmann
Etienne Schwob
Jean-Pierre de Villartay

**Replication - Repair - Recombination
From Molecular Mechanisms to Clinical Applications**

Organizing Committee: Valérie Borde - Jean-Baptiste Charbonnier - Françoise Dantzer - Olivier Espeli - Josée Guirouilh-Barbat - Sarah Lambert - Gaëlle Legube - Bertrand Llorente - Marie-Noëlle Prioleau - Pablo Radicella



Inserm

aviesan
alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé
ITMO BMSV





Contexte

Le 13^{ème} colloque Réplication-Réparation-Recombinaison (communément appelé le meeting des « 3R ») s'est déroulé du 21 au 24 Mai 2019 à la presqu'île de Giens. Ce colloque organisé tous les deux ans depuis 1995 rassemble l'ensemble de la communauté scientifique française dite des 3R. Cette communauté s'intéresse aux mécanismes de la réplication, de la réparation et de la recombinaison de l'ADN, depuis leurs rôles fondamentaux dans le maintien de la stabilité des génomes à leurs dérégulations dans des situations pathologiques telles que le cancer car nombre de ces mécanismes agissent comme des suppresseurs de tumeurs. Ce colloque est aussi une occasion unique pour les jeunes chercheurs/chercheuses de cette communauté de présenter et de discuter de leurs travaux devant une assemblée spécialisée et internationale.



Les participants du meeting des 3R 2019

Avec la participation de scientifiques étrangers de renommée internationale, 8 conférenciers français invités et plus de 30 conférences, ce colloque a permis d'aborder des questions fondamentales sur le rôle des mécanismes des 3R dans la prévention de l'instabilité des génomes mais aussi dans la génération des réarrangements génomiques programmés tels que ceux nécessaires à la diversité de la réponse immunitaire ou lors de la recombinaison méiotique. Une des richesses de ce colloque a été d'adresser ces questions à travers une grande diversité d'organismes cellulaires (de la bactérie à l'homme, en passant par le modèle de la paramécie). Neufs conférenciers invités (Mireille Bétermier, Aura Carreira, Laure Crabbé, Marina Elez, Pierre-Henri Gaillard, Karl-Peter Hopfner, Jean-Sébastien Hoffmann, Etienne Schwob et Jean-Pierre de Villartay) ont présenté leurs travaux les plus récents. Enfin, de nombreuses conférences ont permis d'aborder comment la dérégulation des mécanismes des 3R contribuent à certaines pathologies, notamment dans le contexte de cancers du sein issus d'une déficiente en BRCA1 ou BRCA2. Suite à l'accumulation de stress de réplication, bon nombre de types tumoraux deviennent addictifs à certains mécanismes de réparation/réplication qui sont alors des talons d'Achille potentiels. Ce colloque a fait émerger des acteurs des mécanismes des 3R comme de nouvelles cibles thérapeutiques anti-cancéreuses.



Un comité d'organisation (photo ci-contre), issu de différents instituts de recherche français, a pour mission d'établir le programme scientifique du colloque et de coordonner l'organisation logistique de l'événement. Ce comité est en charge de lever les financements nécessaires et d'assurer la promotion de cet événement scientifique tant sur le plan national qu'international.

Le comité d'organisation :

A gauche (devant-derrrière) : Jean-Baptiste Charbonnier (I2BC, CEA Saclay), Valérie Borde (Institut Curie, Paris), Olivier Espeli, (Collège de France, Paris) Françoise Dantzer (Université de Strasbourg), Josée Guirouilh-Barbat (Institut Gustave Roussy, Villejuif)

A droite (devant-derrrière) : Bertrand Llorente (CRCM, Marseille), Gaëlle Legube (CBI, Toulouse), Sarah Lambert (Institut Curie, Orsay), Marie-Noëlle Prioleau (Institut Jacques Monod, Paris), Pablo Radicella (CEA, Fontenay-aux-Roses).



Déroulement et faits marquants

Le colloque a rassemblé près de 220 chercheurs académiques, étudiants et post-doctorants, en provenance de France, d'Allemagne, du Canada, de Pologne, de Suisse, du Danemark, d'Angleterre, de Norvège et des Etats-Unis, au club Belambra de la presqu'île de Giens. Neuf sessions plénières, en Anglais, ont été organisées (voir le programme détaillé en annexe 1) pour aborder les thèmes suivants :

- Mechanisms of Recombination
- DNA replication
- Programmed Rearrangements
- 3R in mutagenesis and diseases
- Chromatin in DNA replication and repair.
- Nuclear organization
- Replication stress
- Structural biology and the 3R
- Genome Instability

Le colloque a démarré par la prestigieuse conférence d'ouverture du Pr Steve Charles Kowalczykowski (département de microbiologie et de génétique moléculaire, Université de Californie, Davis, USA), membre de l'académie nationale américaine des sciences. Le Pr Kowalczykowski (photo ci-contre) est reconnu internationalement pour ses découvertes sur les mécanismes moléculaires de la recombinaison homologue et notamment les fonctions biochimiques de BRCA2. Sa présentation a abordé les « *Functions of BRCA1, BRCA2 and RAD51 in chromosome maintenance by homologous recombination* ». Les recherches menées dans son laboratoire font appel à des techniques de pointe en molécule unique afin de visualiser en temps réel les activités enzymatiques des facteurs de la recombinaison. Ses travaux ont illustré comment BRCA2 agit comme un chaperon lors de l'assemblage du filament nucléoprotéique RAD51.

La deuxième journée a démarré par la thématique du rôle de l'architecture nucléaire et de ses différents compartiments dans la réparation de l'ADN et le maintien des télomères en absence de télomérase. Les deux sessions suivantes furent consacrées aux mécanismes de la réplication de l'ADN en condition



Pr Steve Kowalczykowski lors des sessions posters.

normale et pathologique. En particulier, Etienne Schowb (IGM, Montpellier) a présenté ses travaux qui indiquent que le processus de la réplication de l'ADN devient rapidement insuffisant pour assurer la duplication complète du génome dans des cellules tumorales. Il a exposé comment cette insuffisance de la réplication pourrait être à l'origine d'une instabilité génétique accrue mais aussi un talon d'Achille des cellules tumorales.

Le point d'orgue de cette session thématique a été l'intervention du Dr André Nussenzweig (Center for Cancer Research, NIH, NCI, Bethesda, USA) portant sur « *BRCA1 haploinsufficiency is masked by RNF168-mediated chromatin ubiquitylation* ». Son laboratoire a élucidé de nombreux mécanismes fondamentaux induits par les dommages à l'ADN et des protéines de la réparation et a révélé le rôle critique qu'elles jouent dans les états normaux et pathogènes. Son travail a mis en exergue l'importance des voies de réparation de l'ADN en tant que facteurs de certaines hémopathies malignes et en tant que facteurs de chimiorésistance/sensibilité dans les cancers du sein et de l'ovaire. Son exposé a porté sur une nouvelle fonction anti-recombinogénique du facteur 53BP1, en aval de sa fonction inhibitrice de la résection des cassures double-brin.



Dr André Nussenzweig

Le colloque s'est poursuivi autour de la thématique des réarrangements programmés chez différents organismes tels que la paramécie, la levure et chez l'homme. Un point émergent de cette session est le concept que l'induction des cassures programmées et ciblées dans les génomes est directement couplée à la réparation, via des interactions physiques entre les endonucléases impliquées (RAG 1/2, les transposases domestiquées) et des facteurs de réparation. Ce concept fut particulièrement bien illustré par les travaux de Mireille Bétermier (I2BC, Gif sur Yvette) et Jean-Pierre de Villartay (Institut Imagine Paris).

La troisième journée s'est prolongée avec les sessions consacrées à la biologie structurale des facteurs des 3R et aux mécanismes des 3R en conditions pathologiques. Notamment, Jean-Sébastien Hoffmann (CRCT, Toulouse) a mis en exergue le rôle de la polymérase Theta dans la promotion de voies de réparation alternatives (MMEJ pour Microhomology-mediated end-joining) et qui compétent avec les

voies de réparation plus canoniques et fidèles (telles que la recombinaison homologue). Ses travaux mettent en avant la polymérase Theta comme un nouveau biomarqueur dans différents types de cancers et dont la surexpression est associée à un mauvais pronostic.

La quatrième journée s'est poursuivie autour de la thématique des mécanismes à l'origine d'une instabilité génétique tant au niveau du nucléotide qu'au niveau chromosomique. Dans ce cadre, Aura Carreira (lauréate du prix Ruban Rose Avenir 2018, Institut Curie, Orsay) a exposé ses découvertes portant sur une nouvelle régulation post-traductionnelle de BRCA2 par la Polo Kinase Plk1. Son travail révèle une nouvelle fonction de BRCA2, indépendante de la réparation, et qui expliquerait les fréquentes aneuploïdies observées dans les tumeurs déficientes pour BRCA2.

Le colloque s'est achevé par la prestigieuse conférence de clôture donnée par le Dr Anja Groth (BRIC, université de Copenhague, Danemark) sur « *Chromatin replication and epigenome maintenance* ». Le Dr Anja Groth est reconnue internationalement pour ses travaux portant sur la mémoire et l'identité cellulaire. Son équipe a développé de nombreuses approches pan-génomiques afin d'identifier les mécanismes qui assurent l'établissement et le maintien de l'épi-génome au cours du cycle cellulaire et notamment au cours de la réplication. Son exposé a porté sur le rôle de la machinerie de réplication et de la transcription dans le recyclage des histones parentales et l'établissement de marques épigénétiques et comment ces marques influencent les voies de réparation de l'ADN.

A ce prestigieux programme scientifique se sont ajoutées une vingtaine de présentations orales données par de jeunes chercheurs/chercheuses, présentations de très grande qualité. Parmi les présentations les plus marquantes en lien avec la biologie du cancer, Marit Otterli (Department of Clinical and Molecular Médecine, Trondheim, Norvège) a présenté des résultats précliniques prometteurs de l'effet anti-tumoral d'un peptide (APIM-peptide) qui affectent certaines fonctions de PCNA dans la signalisation et le métabolisme cellulaire.

Une nouveauté de cette treizième édition fut l'intervention de Hartmut Vodermaier, éditeur de la prestigieuse revue « *EMBO Journal* » qui a présenté les procédures d'évaluation des articles et les critères éthiques qui en découlent. Hartmut Vodermaier a participé à l'ensemble du colloque, donnant ainsi l'occasion aux jeunes chercheurs/chercheuses de discuter de leurs travaux directement avec un éditeur.

Le colloque s'est achevé par un dîner de gala, suivi de sa traditionnelle soirée dansante, opportunité pour chacun d'exprimer d'autres talents.



Les sessions posters et les prix



Session poster en extérieur

Dans sa tradition, ce colloque est attaché à donner un espace de temps important aux présentations sous forme de poster. Près de 120 posters furent présentés durant quatre sessions de huit heures au total (photo ci-contre).

Grâce au soutien de nos sponsors, 6 prix ont récompensé les meilleurs posters. Quatre prix ont été remis au nom de la société Française de Génétique à : Florent DOBE (CEA, Fontenay-aux-Roses), Laëtitia KERMASSON (Institut Imagine,

Paris), Alexandra PYATNITSKAYA (Institut Curie, Paris) et Angélique PIPIER (Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale, Toulouse). Un cinquième prix a été décerné au nom du journal *Gene* à Gaëlle HOGREL (IFREMER, Brest).

Pour la première fois, un prix poster a été décerné au nom de la société Française du Cancer à la doctorante Ranna LEBDY (Institut de génétique humaine, Montpellier) (photo ci-contre) pour son travail sur la protéine GNL3 ou Nucleostemin, connue pour son rôle dans le maintien de l'intégrité du génome dans les cellules souches. Son travail révèle une nouvelle fonction de GNL3 dans la protection des fourches de réplication en réponse au stress réplicatif. Ce prix a été remis par le Dr Patricia Kannouche, membre de la Société Française du Cancer (photo ci-contre).

Afin d'encourager la participation des jeunes chercheurs/chercheuses aux discussions scientifiques lors des sessions plénières, le comité d'organisation a décerné deux prix spéciaux aux étudiants les plus actifs lors des questions. Les prix ont été remis à Gabriel De MATOS RODRIGUES (Institut Gustave Roussy, Villejuif) et à Tomio TAKAHASHI (I2BC, Gif sur yvette).



Remise du prix poster au nom de la Société Française du Cancer.

De gauche à droite : Sarah Lambert, Cyril Ribeyre (directeur de thèse), Ranna Lebdy et Patricia Kannouche.



Bilan budgétaire et sponsors.

Comme pour les éditions précédentes, le bilan financier du colloque est à l'équilibre. Le comité d'organisation est attaché à maintenir des frais d'inscription abordables pour les jeunes chercheurs/chercheuses grâce au soutien des différents sponsors. Les recettes comprennent deux grands secteurs distincts : les inscriptions des participants et les ressources extérieures issues de nos sponsors. Le comité d'organisation tient à remercier :

- Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA)
- Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)
- Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)
- Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé (Aviesan) : ITMO Bases moléculaires et structurales du vivant, ITMO Génétique, génomique et bioinformatique et ITMO Cancer
- La Ligue contre le Cancer
- La Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer
- La Société Française du Cancer
- EMBO Journal
- Siric (Socrate) Institut Gustave Roussy
- CAncer Research for PErsonalized Medicine (CARPEM)
- La Société Française de Génétique (SFG)
- New England BioLabs
- Eurofins
- Molecular Genetics and Genomics in Genes (MDPI)



Segment Radiobiologie

aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ITMO BMSV - GGB - Cancer



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



pour la vie



Molecular Genetics and
Genomics in Genes



En résumé

La treizième édition du colloque Réplication-Réparation-Recombinaison a remporté un vif succès avec une adhésion importante de la communauté des 3R. Ce colloque est une opportunité exceptionnelle pour cette communauté d'échanger et de discuter des avancées de la recherche dans cette thématique, tant sur le plan cognitif et fondamental que sur le plan des applications potentielles en santé, notamment en biologie du cancer. La prochaine édition est prévue pour 2021 avec un comité d'organisation en partie renouvelé.

Program 13th edition of the French 3R Meeting

Tuesday May 21, 2019

14:00 – 16:20 Welcome

16:20 – 18:20 **Session 1 – Mechanisms of Recombination**
Session chair: Valérie Borde & Josée Guirouilh Barbat

16 :20- 16 :30 Introduction

16:30 - 17:15 Keynote Opening Conference: Stephen C. Kowalczykowski, University of California Davis : Functions of BRCA1, BRCA2 and RAD51 in Chromosome Maintenance by Homologous Recombination

17:15 - 17:35 **Salomé Adam, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, Canada**
The shielding complex mediates 53BP1-dependent DNA repair

17:35 - 17:55 **Xavier Renaudin, MRC Cancer Unit - Cambridge University - Cambridge - UK**
Mitochondrial genomic anomalies triggered by BRCA2 deficiency

17:55 – 18:20 **Pierre-Henri Gaillard (Invited speaker), Cancer Research Center of Marseille**
Physical and functional interactions between SLX4 and RTEL1

19:00 -20:00 **Dinner**

20:00-22 :00 **Poster Session Ia (Posters P01 to P57, first session)**

Wednesday May 22, 2019

8:30 – 9:55	Session 2 – Nuclear Organization <i>Session chair: Marie-Noëlle Prioleau & Gaëlle Legube</i>
8:30 – 8:55	Laure Crabbé (<i>Invited speaker</i>), CBI/LBCMCP, Toulouse <i>Connection between telomeres and nuclear envelope dysfunction in human cells</i>
8:55 – 9:15	Zhou Xu , Sorbonne Université - Institut de Biologie Paris Seine <i>Adaptation to DNA damage: a double-edged sword in telomerase-negative cells</i>
9:15 – 9:35	Giuseppina Giglia-Mari , INMG, Lyon <i>Nuclear Beta-Actin and Nuclear Myosin I are required for rDNA/RNAP1 repositioning within the nucleolus after rDNA repair</i>
9:35 – 9:55	Marie-Noëlle Simon , Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille <i>Telomeric circles localize to the NPC and participate to telomere recombination in the absence of telomerase</i>
9:55 – 10:25	Coffee Break
	Wednesday May 22, 2019 (end)
10:25 – 12:10	Session 3 – DNA Replication <i>Session chair: Sarah Lambert & Marie-Noëlle Prioleau</i>
10:25– 10:50	Etienne Schwob (<i>Invited speaker</i>), Institut de Génétique Moléculaire, Montpellier : <i>DNA replication insufficiency: driver of chromosome instability and Achilles' heel of cancer cells</i>
10:50 – 11:10	Jean-Luc Ferat , I2BC, Gif-s-Yvette <i>Two strategies to load bacterial replicative helicases</i>
11:10 – 11:30	Leticia Koch Lerner , MRC Laboratory of Molecular BiologyCambridge, UK <i>DDX11 and Timeless collaborate in G4 replication and maintainance of epigenetic stability</i>
11:30 – 11:50	Jérémy Poulet-Benedetti , Institut Jacques Monod, Paris <i>Determinants of replication origins in vertebrate cells</i>
11:50 – 12:10	Hartmut Vodermaier , editor, Embo Journal
12:10 – 14:00	Lunch
14:00– 16:00	Poster Session Ib (Posters P01 to P57, second session)
16:00 – 17:10	Session 4 – Replication stress <i>Session chair: Josée Guirouilh Barbat & Sarah Lambert</i>
16:00 – 16:30	Keynote : André Nussenzweig , NIH NCI Bethesda, Maryland, USA <i>BRCA1 Haploinsufficiency Is Masked by RNF168-Mediated Chromatin Ubiquitylation.</i>
16:30 – 16:50	Michelle Debatisse , Institut Gustave Roussy, Villejuif <i>CDK1 activity determines CFS instability by controlling origin firing in late</i>

domains

16:50 – 17:10 **Sandrine Ragu**, Institut Cochin, Paris
A pre-DNA-damage-response specific to low replication stress generates cell-controlled ROS that prevent the accumulation of pre-mutagenic lesions

17:10 – 17:40 **Coffee Break**

17:40 – 18:25 **Session 5 – Programmed rearrangements (I)**
Session chair: Pablo Radicella & Valérie Borde

17:40 – 18:05 **Mireille Bétermier** (*Invited speaker*), I2BC, Gif-sur-Yvette
Domesticated transposases and a specialized NHEJ machinery together carry out programmed DNA elimination in Paramecium

18:05– 18:25 **Emeline Dubois**, I2BC, Gif-sur-Yvette
Building bridges to move recombination complexes

19:00 – 20:00 **Dinner**

20:00 – 22:00 **Poster Session IIa (Posters P58 to end, first session)**

Thursday May 23, 2019

8:30 – 8:25	Session 5 – Programmed rearrangements (II) <i>Session chair: Bertrand Llorente & Jean-Baptiste Charbonnier</i>
8:30 – 8:55	Jean-Pierre de Villartay (<i>Invited speaker</i>), Institut Imagine, Paris <i>Coupling DNA damage/repair: a way to ensure efficacy and control genome stability during programmed DNA double strand breaks?</i>
8:55– 9.15	Petr Cejka , Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Swizerland <i>Multiple co-factors directly regulate the hMLH1-hMLH3 endonuclease</i>
9:15 – 18:25	Session 6 – Structural Biology and the 3R <i>Session chair: Jean-Baptiste Charbonnier & Pablo Radicella</i>
9:15 – 9 :35	Amandine Gontier , I2BC, Gif-s-Yvette & IDD, Sanofi Vitry-Sur-Seine <i>Structural and functional insight on Ku70/80 interactions with NHEJ factors and small molecules</i>
9:35 – 10:00	Karl-Peter Hopfner (<i>Invited speaker</i>), Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany : <i>Structural Mechanism of the INO80 Remodeler</i>
10:00 – 10:30	Coffee Break
10:30 – 11:55	Session 7 – 3R in Mutagenesis & Diseases <i>Session chair: Françoise Dantzer & Olivier Espeli</i>
10:30 – 10:55	Jean-Sébastien Hoffmann (<i>Invited speaker</i>), Cancer Research Center of Toulouse, France: <i>DNA Polymerase Theta in Cancer Risk and Therapy</i>
10:55 – 11:15	Christophe Lachaud , Cancer Research Center of Marseille <i>Regulation of MRE11 by the ubiquitin like UFM1 is essential for telomere stability and hematopoiesis</i>
11:15 – 11:35	Marit Otterlei , Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway <i>The APIM-story: from discovery of a motif to clinical trials</i>
11:35 – 11:55	Vincent Pagès , Cancer Research Center of Marseille <i>Replication of a damaged DNA: regulation of Error-free vs. Mutagenic lesion bypass at a single DNA lesion in yeast</i>
12:00 – 14:00	Lunch
14:00– 16:00	Poster Session IIb (Posters P58 to end, second session)

Thursday May 23, 2019 (end)

16:00 – 18:05	Session 8– Genome instability <i>Session chair: Olivier Espéli & Françoise Dantzer</i>
16:00 – 16:25	Marina Elez (<i>Invited speaker</i>) <i>Sorbonne University & University Paris Saclay</i> <i>Mutation dynamics and fitness effects followed in single cells</i>
16:25 – 16:45	Arianna Penzo , <i>Institut Jacques Monod, Paris</i> <i>R-loop-dependent gene repositioning mitigates transcription-associated genetic instability</i>
16:45 – 17:05	Camilla Frattini , <i>Institute de Génétique Humaine, Montpellier</i> <i>TopBP1 phase separation drives ATR activation</i>
17:05 – 17:30	Aura Carreira (<i>Invited speaker</i>), <i>Institut Curie Research CenterOrsay</i> <i>Chromosome stability requires BRCA2 phosphorylation by PLK1</i>
17:30 – 18:00	Coffee Break
18:00 – 19:10	Session 9– Chromatin in DNA Replication and Repair <i>Session chair: Gaëlle Legube & Bertrand Llorente</i>
18:00 – 18:20	Jérémie Fages , <i>CBI (LBCMCP), Toulouse</i> <i>JMJD6 participates in the maintenance of ribosomal DNA integrity in response to DNA damage</i>
18:20 – 18:40	Fabiola Natali Garcia Fernandez , <i>CNRS UMR 7212, INSERM U944, Paris</i> <i>H2A phosphorylation controls enhanced global chromatin mobility upon Double Strand Break damage in yeast</i>
18:40 - 19:10	Keynote: Anja Groth , <i>BRIC, University of Copenhagen, Denmark</i> <i>Chromatin Replication and Epigenome Maintenance</i>
19:10 – 20:00	Drinks
20:00 – 21:00	Dinner
21:00	Dancing

Friday May 24, 2019

10:00 -10:15	Departure of shuttles for the Toulon train station
---------------------	---