

1^{ère} Conférence Internationale sur les Mécanismes et
Conséquences des Translocations Chromosomiques
dans les Cancers

Mechanisms and Consequences of Chromosomal Translocations in Cancer

May 20-21, 2019
Institut Pasteur
Paris, France

Speakers

Constanze Bonifer, University of Birmingham, Birmingham, UK
Jean-Pierre Bourquin, University Children's Hospital, Zurich, CH
Hugues de Thé, Collège de France, Paris, FR
Olivier Delattre, Institut Curie, Paris, FR
Stefan Fröhling, NCT and DKFZ, Heidelberg, DE
Dirk Heckl, Hannover Medical School, Hannover, DE
Jacqueline Jacobs, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, NL
Maria Jasin, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA
Bernard Lopez, Institut Gustave Roussy, Villejuif, FR
André Nussenzweig, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Md, USA

12 short talks will be selected from abstracts, the rest being exposed as posters
Deadline for abstract submission : April 15, 2019



BILAN

Erika Brunet
Thomas Mercher
Ludovic Deriano

CONTEXTE



Le 1er congrès scientifique international intitulé « Mechanisms and consequences of chromosomal translocations in cancer » s'est tenu à l'Institut Pasteur à Paris du 20 au 21 Mai 2019. Il a réuni des experts scientifiques nationaux et internationaux pour discuter des avancées sur notre compréhension des translocations chromosomiques, un type de mutation retrouvée largement dans la plupart des types de cancer et fréquemment associées à un mauvais pronostic.

L'objectif était de combiner des présentations des experts reconnus mondialement mais également de jeunes chercheuses/chercheurs et de

favoriser les discussions dans le but de générer de nouvelles idées et opportunités de collaborations scientifiques.

Ce congrès a été un succès car plus de 70 participants se sont retrouvés pour échanger leurs avancées dans le domaine aussi bien au travers de présentations orales que de posters. Pendant ces 2 jours, de nombreuses interactions se sont créées entre chercheurs comme en a témoigné le succès des différentes sessions posters.

La thématique du congrès a été largement couverte allant des aspects moléculaires des translocations chromosomiques, des conséquences oncogéniques de celles-ci jusqu'aux applications thérapeutiques potentielles.



FAITS MARQUANTS

Première session

Le congrès s'est ouvert, avec la première session portant sur ***l'origine et les mécanismes de formation des translocations***, par une conférence plénière d'**André Nussenzweig** du National Cancer Institute au NIH (USA) et qui a exposé ses travaux récents sur le mécanisme de formation de translocations chromosomiques après cassure par la Topoisomérase 2. Ce travail montre que l'apparition de translocations résultent de ces cassures qui se produisent au niveau de sites de d'attachement des cohésines et en présence de transcription active. Cette étude révèle un mécanisme original qui explique l'apparition de ces réarrangements potentiellement oncogéniques.

Ensuite, **Bernard Lopez** de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) a présenté une étude portant sur l'impact de la protéine Rad51 (protéine impliquée dans la réparation de l'ADN) sur l'instabilité génomique générée par recombinaison non-homologue. La première session a été complétée plus tard dans la matinée par une conférence de **Jacqueline Jacobs** du « Netherlands Cancer Institute » d'Amsterdam qui a présenté ses travaux sur l'instabilité génomique liée à l'extrémité des télomères et l'importance des mécanismes qui assurent leur protection. Ces trois exposés ont permis à l'audience de comprendre l'importance du bon fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN dans la stabilité génomique et donc la prévention de l'apparition des translocations chromosomiques.

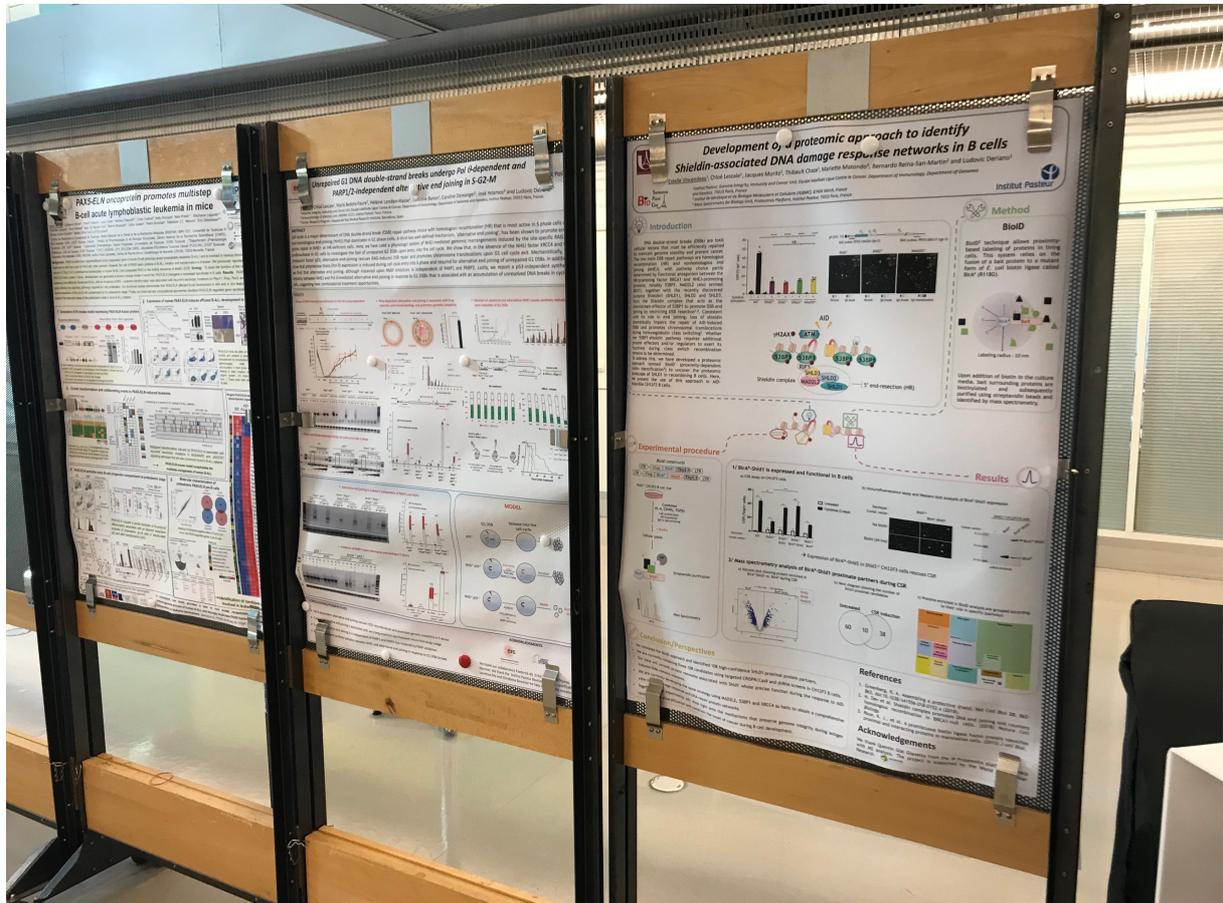
De plus, lors de cette session, nous avons assistés à 4 conférences sélectionnées à partir de résumés portant sur les aspects moléculaires de formation des translocations et présenté par de jeunes chercheurs et chercheuses.

Deuxième session

La deuxième session portant sur la **modélisation des translocations chromosomiques pour comprendre l'oncogenèse** s'est ouverte avec une conférence plénière de **Maria Jasin** du « Memorial Sloan Kettering Cancer Center » de New York (USA) qui a récapitulé les modèles obtenus à partir des techniques d'édition du génome comme les CRISPR/Cas9 qui permettent d'obtenir des modèles cellulaires de translocation pertinents. Elle a particulièrement détaillé des récents modèles obtenus pour des sarcomes qui portent la translocation EWSR1-WT1 retrouvée dans les tumeurs desmoplastiques à petites cellules à partir de cellules humaines souches mésenchymateuses.

Dirk Heckl de l'Hannover Medical School de Hanovre a présenté un nouveau modèle de leucémie induite *in vivo* en recréant spécifiquement la translocation t(11;19) retrouvée dans les Leucémies Myéloïdes Aiguës (LAM). Là encore, 3 présentations courtes sélectionnées ont ponctué cette session montrant des résultats obtenus à partir de différents modèles. Cette session a montré les récentes avancées dans le domaine de la modélisation de l'oncogenèse liée à la formation de translocations oncogéniques et les potentiels thérapeutiques de l'utilisation de ces modèles pertinents.

Session Posters



Après la deuxième session, tous les participants se sont retrouvés autour d'une session posters qui a permis des interactions entre différentes équipes à la fois autour des affiches présentées mais également autour de discussions sur les différentes conférences présentées dans la journée.

Troisième session

La troisième session portant sur les *aspects thérapeutiques des translocations chromosomiques* a été ouverte par **Hugues de Thé** du Collège de France (Paris) qui a fait un historique des bases moléculaires et des thérapies pour la leucémie aiguë promyélocytaire (caractérisée par des oncogènes de fusion impliquant RARA, comme PML-RARA) et en particulier sur le mode d'action de l'acide rétinoïque et l'arsenic et leur activité sur les corps PML qui contrôlent les mécanismes de sénescence cellulaire.

Ensuite, **Stefan Fröhling** du National Center for Tumor Diseases (NCT) d'Heidelberg a présenté les oncogènes de fusions retrouvés dans les sarcomes et le pipeline de détection des transcrits de fusion mis en place au sein du NCT dans le cadre des diagnostics cliniques. Il a finalement présenté et décrit de nouveaux oncogènes de fusion retrouvés dans les sarcomes agressifs.

Constance Bonifer de l'University of Birmingham (UK), sur la base d'études genome-wide, a évoqué le rôle des réseaux de régulation transcriptionnelle induits par des protéines de fusion leucémiques notamment RUNX1-ETO dans les leucémies aiguës myéloïdes. Cet exposé a permis de mettre en évidence l'importance de développer des approches de modélisation bioinformatique pour mieux comprendre les altérations globales imposées par les oncogènes de fusion.

Yun Huang, du Kinderspital de Zurich, qui a présenté les récents résultats du laboratoire de JP Bourquin sur la leucémie incurable liée à la translocation TCF3-HLF, incluant une analyse intégrée de localisation de la fusion sur l'ADN sur des régulateurs régulateurs de la transcription de type enhanceurs et des interactants de la fusion. Une possibilité de cibler cette fusion avec des inhibiteurs de l'acétyltransférase p300 a ainsi été proposée. La conférence de clôture a été tenue par **Olivier Delattre** de l'Institut Curie et spécialiste du Sarcome d'Ewing,

tumeurs caractérisées par la formation d'une translocation chromosomique entre le gène EWS et un gène ETS. Lors de cette conférence, il a résumé aussi bien les aspects moléculaires (marques épigénétiques) de ces tumeurs que le processus d'oncogenèse lié à la formation de cette translocation spécifique.

Remise de deux prix « meilleures présentations jeunes chercheurs »

Un temps fort de ces rencontres a été la remise de deux prix pour les meilleures présentations aux jeunes chercheurs à **Henrike Goethe** du l'Institute of Molecular Biology de Mainz (Allemagne) pour sa conférence sur "Spatial chromosome folding and active transcription drive DNA fragility and formation of oncogenic MLL translocations" et à Laura Jamrog du Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (France) pour sa présentation de "PAX5-ELN oncoprotein promotes multistep B-cell acute lymphoblastic leukemia in mice".



EN RESUME

Les exposés sur 2 jours ont permis à la fois des présentations détaillées des découvertes récentes en matière de recherche sur les mécanismes conduisant à l'apparition de translocations chromosomiques dans les cancers et notamment les cellules souches du cancer, le rôle des translocations chromosomiques dans l'oncogenèse et leur potentiel comme cible thérapeutique mais également des temps de discussion privilégiés entre les intervenants et l'audience. Cette conférence a souligné l'importance de la thématique qui pourrait bientôt aboutir à des transformations en profondeur dans la connaissance et la prise en charge des cancers.

PERSPECTIVE

Les retours des participants ont montré leur enthousiasme vis à vis de la thématique spécifique de ce congrès avec une forte demande pour renouveler cette conférence tous les 2 ans. Nous anticipons donc l'organisation d'une seconde édition courant 2021.

Annexe 1 : Meeting website

<http://www.chromotransloc2019.conferences-pasteur.org/>

Annexe 2 : Programme scientifique

Programme - Mechanisms and Consequences of Chromosomal Translocations in Cancer

Monday, May 20, 2019

Welcoming participants (François Jacob Auditorium)

08:00 am-08:45 am

Introductory remarks

08:45 am-09:00 am

Session 1: Origins and mechanisms of chromosomal translocation formation

09:00 am-12:15 pm

1 09:00 am	Topoisomerase II-induced Chromosome Breakage and Translocation Is Determined by Chromosome Architecture and Transcriptional Activity André Nussenzweig <i>National Cancer Institute, Nih, Bethesda, Md, United States</i>
2 09:35 am	Does a balance exist between class switch recombination and locus suicide recombination in B-cells? Sophie Péron <i>CRIBL, Limoges, France</i>
3 09:50 am	Unrepaired G1 DNA double-strand breaks undergo Pol q-mediated alternative end joining and translocations in S-G2-M Wei Yu <i>Institut Pasteur, Paris, France</i>
10:05 am	Informal discussion / Coffee break
4 10:35 am	Mammalian RAD51 generates genetic instability through non-homologous events Bernard Lopez <i>CNRS UMR 8200, Institut de Cancérologie Gustave-Roussy, Villejuif, France</i>
5 11:10 am	Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress Quentin Bayard <i>INSERM, Paris, France</i>
6 11:25 am	Dissecting the role of oncogenic H3.3 mutations in genome instability and oncogenesis Beatrice Rondinelli <i>UMR 7216 CNRS- Univ Diderot, Paris, France</i>
7 11:40 am	Maintenance of genome integrity through protection of broken DNA and telomeres from aberrant DNA end processing Jacqueline Jacobs <i>The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan, Amsterdam, The Netherlands</i>

Lunch

12:15 pm-01:45 pm

Session 2: Toward a faithful modelling of chromosomal translocations

01:45 pm-04:25 pm

8 01:45 pm	Modeling translocation using genome editing tools Maria Jasin <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, United States</i>
9 02:20 pm	Engineering targeted and multiple translocations at base-pair resolution with CRISPR/Cas9 Gilles Fischer <i>Sorbonne Université, Paris, France</i>
10 02:35 pm	Spatial chromosome folding and active transcription drive DNA fragility and formation of oncogenic <i>MLL</i> translocations Henrike Gothe <i>IMB Mainz, Mainz, Germany</i>
02:50 pm	Informal discussion / Coffee break
11 03:20 pm	CRISPR/Cas9-mediated t(11;19) induce leukaemia in vivo Dirk Heckl <i>Hannover Medical School, Hannover, Germany</i>
12 03:55 pm	PAX5-ELN oncoprotein promotes multistep B-cell acute lymphoblastic leukemia in mice Laura Jamrog <i>Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse - U1037, Toulouse, France</i>
13 04:10 pm	Restoration of progenitor-like features in mature T lymphocytes after transformation by the NPM-ALK chimeric tyrosine kinase Nina Caillet <i>Inserm, Toulouse, France</i>

Poster session – wine and cheese

04:30 pm-06:30 pm

Tuesday, May 21, 2019

Session 3 (part 1): Diseases, functional consequences and treatment perspectives

09:00 am-11:45 am

14 09:00 am	Molecular basis of APL eradication by retinoic acid and arsenic Hugues de Thé <i>Hôpital St Louis, Paris, France</i>
15 09:35 am	Ontogenic changes in hematopoietic hierarchy determines pediatric specificity and disease phenotype in fusion oncogene-driven myeloid leukemia Cécile Lopez <i>INSERM, Villejuif, France</i>
09:50 am	Informal discussion / Coffee break
16 10:20 am	Identification of actionable gene fusions in a precision oncology program Stefan Fröhling <i>National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany</i>
17 10:55 am	Targeting genome accessibility as a potential new therapeutic strategy for pediatric sarcoma Joana Graca Marques <i>Kinderspital Zurich, Zurich, Switzerland</i>
18 11:10 am	Establishment of specific gene regulatory networks by different leukemic fusion proteins Constanze Bonifer <i>University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom</i>

Lunch

11:45 am-01:30 pm

Session 3 (part 2): Diseases, functional consequences and treatment perspectives

01:30 pm-02:55 pm

19 01:30 pm	Critical oncogenic determinants in fatal TCF3-HLF rearranged leukemia Yun Huang <i>Kinderspital, Zurich, Switzerland</i>
20 02:05 pm	Deletion 6q impairs ribosomal and mitochondrial functions to drive leukemia progression in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Stéphanie Gachet <i>Institut de Recherche Saint Louis, Paris, France</i>
21 02:20 pm	Ewing Sarcoma Translocation: from molecular pathways to oncogenesis Olivier Delattre <i>Institut Curie, Paris, France</i>

Concluding remarks

02:55 pm-03:15 pm

02:55 pm	L. Deriano, E. Brunet and T. Mercher
----------	---

Annexe 3 : Diapositives projetées pendant les intermèdes



Sfc
Société Française du Cancer

Mission :
Comprendre et expliquer pour soigner et guérir

Fondée en 1906, la SFC se veut interdisciplinaire, réunissant médecins, chirurgiens, pathologistes et biologistes et jouant un rôle d'intermédiaire entre la recherche clinique et la recherche fondamentale.

- ➔ **Former** les internes, médecins et scientifiques
- ➔ **Diffuser** les découvertes majeures en recherche et en clinique par l'intermédiaire de son journal mensuel : **Le Bulletin du Cancer**
- ➔ **Assurer** son rôle d'expert auprès de la HAS, de l'INCA et de diverses Institutions gouvernementales.
- ➔ **Promouvoir** les échanges entre médecins et chercheurs via l'organisation de Congrès, meetings, workshops ou symposium

www.sfc.asso.fr

La SFC ne vit que des dons et des legs et a besoin de vous... Soutenez nos actions en devenant membre de la SFC

26^{ème} congrès du CHO

Presqu'île de Giens du 9 au 12 octobre 2019



Opening lecture
Elaine Dzierzak
Edimbourg



Keynote lecture
John Dick
Toronto



Sessions jeunes PIs

I. Anthony Debré Villejuif
T. Bertero Nice
S. Giuliano Nice
E. Moussay Luxembourg
L. Périé Paris
M. Tesio Paris

Invited speakers

T. Jaffredo
Paris



F. Porteu
Villejuif



M. Toribio
Madrid



E. Duprez
Marseille



C. Scheiermann
Genève



J.-P. de Villartay
Paris



F. Staal
Leiden



F. Meggetto
Toulouse



Registration: <http://www.cho-hemato.fr/>