

Recherche Fondamentale en Oncologie Pédiatrique

L'essentiel de la 3^e édition du Colloque REACT4KIDS 12 et 13 décembre 2019, Pôle Juridique et Judiciaire, Université de Bordeaux

Véronique Trézéguet^{1,2}, Sarah Lesjean¹, Philippe Veschambre¹, Patrick Auguste¹, Béatrice Turcq^{3,4}, Stéphane Ducassou³, Aksam Merched¹ et Christophe F. Grosset^{1,5*}.

¹Univ. Bordeaux, INSERM, BMGIC, Biotherapy of Genetic Diseases, Inflammatory Disorders and Cancer, U1035, Equipe miRCaDe, 33076 Bordeaux, France.

²ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0003-2487-7571>

³Univ. Bordeaux, INSERM, ACTION, U1218, Institut Bergonié, 33000 Bordeaux.

⁴ ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0003-2235-8540>

⁵ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0479-6291>

* Correspondance : christophe.grosset@u-bordeaux.fr ; Tel : + 33-(0)-5-57-57-46-30

Marc Delauda, Pixabay

December 12-13, 2019

University of Bordeaux
"Pôle Juridique et Judiciaire"
Place Pey Berland



3rd colloquium of Fundamental Research in Pediatric Oncology

International invited speakers

Carolina Armengol
Barcelona, Spain
Germans Trias Research Institute (IGTP)
Childhood Liver Oncology Group

Giuseppe Gasparre
Bologna, Italy
Center for Applied Biomedical Research (CRBA)
Medical Genetics Unit

Session in french for all
Cancers de l'enfant :
Quoi d'neuf Doc ?
at 6:10 pm, dec 12

Organizing Committee



U1035
Christophe Grosset
Véronique Trézéguet
Aksam Merched
Philippe Veschambre
Patrick Auguste
Sarah Lesjean

U1218
Stéphane Ducassou
Béatrice Turcq

Free registration

before October 15

<https://2019oncopedia.sciencesconf.org>



Contexte scientifique

Malgré des avancées majeures en oncologie depuis vingt ans, 20 % des enfants et adolescents atteints d'un cancer en France décèdent de leur maladie et parmi ceux qui survivent, beaucoup gardent pendant toute leur vie des séquelles plus ou moins invalidantes consécutives à leur traitement.

C'est pourquoi en 2017, les chercheurs, cliniciens, biologistes et étudiants français travaillant dans le domaine de la recherche fondamentale et translationnelle en oncologie pédiatrique se sont organisés en réseau sous le nom de **REACT4KIDS** (<https://react4kids.apps-dev.io/>). Ce réseau a pour objectif principal de mieux coordonner les efforts des équipes de recherche françaises (une trentaine) travaillant sur les cancers de l'enfant afin de faire émerger de nouvelles pistes thérapeutiques.

Chaque année, REACT4KIDS organise un colloque afin que ces équipes puissent se rencontrer, présenter leurs travaux, partager leurs données et mettre en place de nouvelles collaborations. Cette année, ce colloque scientifique était également tourné vers l'international, avec la venue de deux conférenciers étrangers de renommée mondiale, et vers la société, avec la participation de nombreuses associations de patients et le grand public.

Après la tenue des deux premiers colloques en oncologie pédiatrique au centre Léon Bérard à Lyon, la ville de Bordeaux a été choisie pour organiser la 3^e édition de cette manifestation. Celle-ci s'est tenue au Pôle Juridique et Judiciaire de l'Université de Bordeaux les **12 et 13 décembre 2019**. Notre programme, remanié à la dernière minute du fait de l'absence de 4 orateurs invités bloqués à Paris à cause des grèves de transport, était divisé en 4 sessions et comprenait 2 conférences plénières de 45 min, 2 communications de 30 min, 10 interventions orales de 20 min sélectionnées parmi les résumés soumis par des doctorants et des post-doctorants. Des moments d'échange ont eu lieu lors des pauses café et d'une session poster de 2 h 30. Le grand public et les associations de familles de malades ont également été associés à ces journées dans le cadre d'une session de vulgarisation en français, le jeudi 12 décembre en fin d'après-midi.

Faits marquants des présentations orales

Tumeurs du foie chez l'enfant

La session 1 du colloque a débuté par la présentation du Dr Carolina Armengol, chercheuse invitée et cheffe de groupe travaillant à l'*Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol* (IGTP) de Barcelone en Espagne. Carolina Armengol a présenté ses travaux sur l'étude de l'**hépatoblastome**, une tumeur du foie chez l'enfant, et décrit le rôle joué par son équipe dans les projets internationaux ChiLTERN (*Children's Liver Tumour European Research Network*, Financement « *European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme* ») et PHITT (*Paediatric Hepatic International Tumour Trial*). Le but de ces projets internationaux est d'améliorer la prise en charge des enfants atteints d'un cancer du foie en intégrant à la fois les données moléculaires, anatomopathologiques et cliniques. L'objectif des travaux de C. Armengol est d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques à l'aide d'approches *omics* et de *deep sequencing*.

Le lendemain (Session 3), Malak Alannan, doctorante dans l'unité INSERM U1035 à Bordeaux sous la direction d'Aksam Merched, a montré que l'expression de la Meprin1 α était augmentée dans les hépatoblastomes des groupes C1 et C2A. Cette enzyme transmembranaire est clivée par la furine et se retrouve dans le milieu extracellulaire où elle clive de nombreux substrats. Dans les cellules HepG2 d'hépatoblastome comme dans les cellules de carcinome hépatocellulaire HuH7, la surexpression de la Meprin1 α entraîne une diminution du LDLR et de l'entrée dans la cellule du LDL. Dans ces cellules il y a également une augmentation de l'expression des enzymes HMG-CoA réductase et de la squalène synthase, deux enzymes impliquées dans la synthèse du cholestérol. Les statines, des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, inhibent fortement la prolifération des cellules d'hépatoblastome (HepG2 et HuH6) et de carcinome hépatocellulaire HuH7 *in vitro*.

De son côté (Session 4), Nicola Mosca, post-doctorant dans l'équipe de Christophe Grosset à Bordeaux (INSERM U1035), a décrit les derniers résultats qu'il a obtenus et qui permettent de mieux comprendre le rôle de LHX2 dans l'hépatoblastome. Le gène *LHX2*, un membre de la famille des gènes homeobox LIM, est surexprimé dans un grand nombre de cancers sauf dans le cancer du foie où il est fortement diminué. Sur le plan moléculaire, les hépatoblastomes sont caractérisés par une activation anormale de la voie Wnt suite à des mutations de la β -caténine. Une analyse des tumeurs de jeunes patients a d'abord permis de montrer que *LHX2* est régulé négativement dans les hépatoblastomes. Une étude exhaustive de la surexpression de *LHX2* dans différents modèles *in vivo* a mis en évidence le caractère antitumoral de LHX2 dans un contexte de β -caténine non mutée.

Tumeurs du tissu osseux chez l'enfant

Lors de la Session 1, Marina Pierrelcin, doctorante sous la direction du Dr Natacha Entz-Werle au Laboratoire de Bioimagerie et de Pathologie de Strasbourg, a présenté ses travaux sur l'implication de l'hypoxie dans les **ostéosarcomes** pédiatriques à l'aide de modèles expérimentaux en 2D et 3D. Elle a montré que les marqueurs de l'hypoxie semblaient fréquemment exprimés dans la majorité des échantillons tumoraux de patients et que c'était en lien avec un plus mauvais pronostic. A l'aide de modèles expérimentaux en 3D, elle a également montré que la signature moléculaire hypoxique apparaît au cours du développement tumoral et que ce modèle permet de reproduire la formation de la tumeur en laboratoire, de mieux comprendre ce phénomène et de valider certains inhibiteurs spécifiques.

Lors d'une séance plénière, Giuseppe Gasparre, Professeur en Génétique Biomédicale et Directeur du Centre de la Recherche Biomédicale Appliquée à l'Université de Bologne en Italie, a présenté ses travaux concernant l'évaluation des réponses adaptatives tumorales *in vivo* à la suite de l'inhibition du complexe mitochondrial I (CI). Cette inhibition a été réalisée soit par édition génétique soit par ciblage pharmacologique en utilisant la metformine. En effet, les chercheurs ont d'abord créé des modèles d'**ostéosarcome** et de carcinome colorectal déficients en CI, obtenus par ablation génétique de la sous-unité d'assemblage NDUFS3 de ce complexe. Leurs travaux ont montré que la déficience en CI est suffisante pour prévenir l'adaptation hypoxique tumorale et permet de réduire le potentiel tumorigénique et la croissance de ces deux types de tumeurs. Les xénogreffes déficientes en CI montrent de faibles taux de HIF-1 α et une réduction des structures vasculaires par rapport aux xénogreffes présentant un CI fonctionnel. Malgré ces anomalies, les tumeurs continuent à croître et à progresser, probablement grâce à une stratégie d'adaptation indépendante de HIF-1 α . En effet, le microenvironnement de ces xénogreffes est enrichi en macrophages associés aux tumeurs (TAM). Afin de comprendre l'importance de ces TAMs dans la survie des cellules tumorales déficientes en CI, les chercheurs ont traité les tumeurs par du clodronate afin d'éliminer les TAMs. Ce traitement a entraîné une baisse significative de la prolifération tumorale. Par ailleurs, l'équipe a évalué l'effet d'une autre molécule, PLX-3397, qui est un inhibiteur du récepteur de CSF-1 et de la migration des macrophages. Le traitement combiné par la metformine (inhibiteur du CI) avec le PLX-3397 a montré un effet synergique plus efficace que les traitements individuels par l'une ou l'autre molécule. De façon globale, cette étude souligne l'importance d'inhiber simultanément l'infiltration des macrophages dans le microenvironnement tumoral ainsi que le complexe mitochondrial I, une stratégie thérapeutique combinatoire plus efficace pour lutter contre le cancer.

Tumeurs cérébrales chez l'enfant

Lors de la Session 1, Cédric Maurange, chercheur à l'*Institut de Biologie du Développement* de Marseille, a présenté le modèle de la drosophile et les approches génétiques qu'il développe pour étudier l'origine et l'organisation cellulaire des tumeurs cérébrales de l'enfant. Ses travaux ont montré (i) que l'altération des programmes génétiques temporels régulant le potentiel prolifératif des cellules au cours de l'organogenèse du cerveau peut conduire à l'apparition de tumeur et (ii) que l'organisation hiérarchique de ces programmes définit la capacité de prolifération et de différenciation des cellules cérébrales et leur orientation métabolique, conditionnant ainsi leur entrée dans un processus de transformation tumorale. Parmi les 20 gènes identifiés par l'équipe, deux protéines de liaison à l'ARN, Imp/Igf2bp et Syncrip, semblent jouer un rôle central dans la hiérarchisation de ces mécanismes.

Dans la session 2, Valérie Castellani, chercheuse invitée travaillant à l'*Institut Neuromyogène* à Lyon, a présenté ses travaux sur la génération de tumeurs humaines et de métastases dans des tissus ciblés de l'embryon aviaire. Ce modèle permet d'étudier l'interaction entre les cellules tumorales et le microenvironnement embryonnaire pour les cancers d'origine prénatale. Ces travaux ont permis de montrer que la migration initiale des cellules tumorales se fait selon le trajet des cellules dérivées de la crête neurale (ganglions sympathiques, glande surrénale, ganglions pré-aortiques, etc.) avec, dans un second temps, une dissémination qui tire avantage de substrats tissulaires tels que l'aorte et les nerfs périphériques pour métastaser dans des organes distaux. Par ailleurs, elle a pu mettre en évidence le rôle essentiel de la diminution de l'expression des acteurs de la signalisation sémaphorine/plexine/neuropiline dans les cellules capables de métastaser et étudie actuellement de nouveaux candidats moléculaires assurant les communications entre les cellules tumorales et le microenvironnement embryonnaire.

Sandrine Valsesia-Wittmann (UA8, Lyon) a ensuite présenté ses travaux sur le repositionnement du vaccin contre le rotavirus, en injection intra-tumorale, afin de lutter contre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires (anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4). Les tumeurs pédiatriques sont dans l'ensemble moins sensibles à l'immunothérapie que les tumeurs adultes car elles présentent peu de mutations somatiques, une augmentation de l'infiltration macrophagique et une faible infiltration par les cellules T. Elle a pu montrer *in vitro* sur des cellules HEK293T que le vaccin anti-rotavirus permet une activation de la voie NF-κB indépendamment de la voie TLR6. Ses travaux *in vivo* sur un modèle de **neuroblastome**, première tumeur solide extra-crânienne chez l'enfant de moins de 5 ans, ont mis en évidence une activité antitumorale de ce vaccin avec induction de la mort cellulaire en fonction de la dose. Ce vaccin induit une stimulation de la voie de l'interféron de type 1 et présente un effet synergique avec les molécules thérapeutiques anti-PD1 et anti-CTLA4. Dans ce dernier cas, il a également été montré sur un modèle *in vivo* un effet abscopal (littéralement « loin de la cible ») de l'injection intratumorale du vaccin lorsqu'elle est associée à une injection systémique d'anti-CTLA4.

La présentation suivante faite par Marie Castets (CRCL, Lyon) avait pour objet l'induction de la mort cellulaire dans les cellules de **neuroblastome**. La perte d'une voie particulière de mort est observée dans 40 à 75 % des cas et est associée à une diminution de l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Les travaux de Marie Castets ont montré qu'un traitement cytokinique permettait d'induire la mort des cellules tumorales, selon un mécanisme qui n'est ni apoptotique, ni nécroptotique, mais lysosomal. Ces résultats posent la question d'une mort cellulaire par mécanisme immunogénique.

La dernière présentation de la session 2 a été faite par Quentin Bailleul, doctorant à l'unité INSERM U908 de Lille sous la direction du Dr Samuel Meignan, qui étudie l'impact des mutations de type H3.3K27M dans le cadre de la résistance au traitement des **gliomes infiltrants du tronc cérébral** chez l'enfant. Des résultats préliminaires ont permis de montrer que l'induction de la mutation dans deux lignées cellulaires de gliomes pédiatriques conduit à une croissance cellulaire accrue en conditions normoxiques ou hypoxiques alors que dans une dernière lignée, cette mutation induit une résistance à la radiothérapie.

Lors de la session 3, de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses pour le traitement du médulloblastome ont été présentées. Gilles Pagès (IRCAN, Nice), chercheur invité, a parlé de son travail concernant le développement de nouvelles stratégies pour le traitement du médulloblastome. Etant donné que la tumeur présente de nombreux vaisseaux anormaux, la première approche envisagée est de type anti-angiogénique. Des inhibiteurs d'angiogenèse de dernière génération montrent des résultats prometteurs. Un autre travail en cours consiste à inhiber de manière concomitante des récepteurs impliqués dans plusieurs processus cancéreux ; l'un d'eux est d'ailleurs en cours d'analyse dans le laboratoire. L'équipe de Gilles Pagès a également montré qu'une forte expression du transporteur d'acide aminés LAT1 (CD98) était corrélée avec une mauvaise survie des patients présentant un médulloblastome du groupe 3. *In vitro*, l'inhibition de LAT1 diminue fortement la prolifération et l'invasion des cellules HD-MBO3.

De son côté, Maïlys Rossi, doctorante du CRCM à Marseille sous la direction de Nicolas André et Manon Carré, a montré que certains anti-hypertenseurs diminuaient la prolifération, la survie et l'invasion des cellules de médulloblastomes à haut risque. Par des modèles *in vitro* et *ex vivo* complémentaires, ces médicaments « repositionnés » se sont révélés capables d'améliorer significativement les effets de la radiothérapie et de certains agents conventionnels de chimiothérapie, sans ajouter de toxicité majeure pour les tissus sains. Le mécanisme d'action est en cours de décryptage, par utilisation de modèles de résistance aux traitements notamment, et semble très dépendant de la régulation du métabolisme énergétique.

Pour finir, les néoplasmes malins secondaires sont fréquents chez les enfants traités par irradiation. Des mutations de *LZTR1* qui code pour une ubiquitine ligase E3 sont à l'origine de certaines formes du syndrome de Noonan mais également de syndromes tumoraux distincts (schwannome et **astrocytome**). Raj Sewduth, post-doctorant, a présenté les travaux réalisés dans le laboratoire d'Anna Sablina (Louvain, Belgique). Cette équipe a généré des souris dans lesquelles le gène *LZTR1* est éteint spécifiquement en fonction du tissu et du stade de développement pour essayer de comprendre pourquoi des mutations germinales prédisposent aux schwannomes plutôt qu'au syndrome de Noonan. Le laboratoire a pu montrer que la perte de *LZTR1* chez l'adulte ne prédispose pas à des mutations alors qu'*in utero* elle conduit à une mortalité précoce. L'équipe espère pouvoir utiliser ces souris *lztr1* après irradiation comme modèle d'étude de la genèse de cancers secondaires chez l'enfant traité par irradiation.

Leucémies de l'enfant

La résistance au traitement et/ou une rechute font partie des défis à relever pour guérir un patient de son cancer. La **leucémie lymphoblastique aiguë** (LLA) est le cancer le plus fréquemment observé chez les enfants (30 % de toutes les tumeurs pédiatriques). Bien que des progrès importants aient été réalisés dans le traitement de la LLA pédiatrique à cellules T (TALL), 20 % des patients rechutent ou présentent une résistance au traitement et, dans 70 % des cas, on observe des délétions de 2 inhibiteurs sélectifs de CDK4/CDK6 qui régulent la division cellulaire et l'apoptose, p16 et p15 codés par les gènes *CDKN2A* et *CDKN2B* respectivement. Par ailleurs, l'expression et la fonction de PTEN, qui seraient contrôlées par la voie mTOR, sont également altérées dans les TALL. Chloé Dhunpath, de l'équipe de Stéphane Ducassou à l'unité INSERM U1218 à Bordeaux, a présenté une étude dont le but est d'explorer la thérapie combinée de palbociclib (inhibiteur des kinases CDK4/CDK6) et de l'évérolimus (inhibiteur de mTOR) afin de déterminer s'il existe un effet synergique ou additif sur la mort cellulaire et l'auto-renouvellement de 3 lignées cellulaires modèles de TALL. Cette étude a montré un effet additif de ces deux molécules sur l'apoptose, la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire. La metformine est un médicament hypoglycémiant largement prescrit pour traiter les patients diabétiques. Ses propriétés anti-tumorales décrites dans de nombreuses études expérimentales et cliniques sont en faveur d'une stratégie de repositionnement médicamenteuse pour le traitement du cancer malgré le fait que sa réelle efficacité en oncologie reste sujette à débat. Les effets bénéfiques de la metformine sont largement attribués à son action inhibitrice au niveau de la chaîne respiratoire de la mitochondrie et plus particulièrement au niveau du complexe mitochondrial I.

Bilan budgétaire et sponsors.

Grâce à la générosité des 14 sponsors de ce colloque, tous les participants ont pu s'inscrire gratuitement à cet événement national. Cependant, du fait de l'annulation d'un grand nombre de participants venant de Paris et de sa grande couronne pour cause de grèves des transports, le nombre de repas a été revu à la baisse et les dépenses de restauration ont été inférieures aux prévisions. Le surplus des repas a été offert à des associations qui aident les personnes en difficulté sur Bordeaux. Le bilan financier du colloque se termine donc avec un excédent de 1 866,52€. Celui-ci sera utilisé en faveur de l'organisation de la 4^e édition du colloque qui aura lieu à Strasbourg en Janvier 2021.

Le comité d'organisation de Bordeaux tient à remercier très chaleureusement tous les sponsors :

- La Ligue Nationale contre le Cancer
- L'Institut National du Cancer
- Le Cancéropôle Grand Sud-Ouest
- La Société Française du Cancer
- L'Université de Bordeaux
- Active Motif
- New England BioLabs
- Roche
- Bertin Technologies
- Eurobio Ingen
- Euromodex
- Takara
- La Fondation Bristol Myers Squibb
- AstraZeneca



Conclusion générale

Ces deux journées de congrès ont permis l'exploration, sur le plan moléculaire et métabolique, d'un certain nombre de cancers pédiatriques. Les résultats confirment la spécificité de ces cancers par rapport à ceux de l'adulte et la nécessité de mieux étudier ces tumeurs pour proposer des thérapies innovantes et plus adaptées à la physiologie de l'enfant. Nous avons pu constater que les modèles d'étude se diversifient (2D, 3D, CAM, etc.) ouvrant la voie à une meilleure exploration des tumeurs solides de l'enfant pour en comprendre le développement. Enfin, les efforts se portent également sur le repositionnement de médicaments déjà présents sur le marché, dont l'utilisation en clinique en tant que nouvelles approches thérapeutiques devrait faire gagner beaucoup de temps.

Lors de cette troisième édition, trois priorités avaient été définies : permettre la mise en place de nouvelles collaborations de travail grâce à des temps de discussion plus longs, donner la parole aux plus jeunes (doctorants et post-doctorants) et intensifier les échanges avec les représentants d'associations. D'après les commentaires que nous avons reçus à l'issue du colloque, ces trois objectifs ont tous été atteints. Deux prix Posters et deux prix Communication Orale de 250 € chacun ont été attribués à 4 doctorants (Malak Alannan, Quentin Bailleul, Marina Pierrevelcin et Mailys Rossi) pour la qualité de leur travail et de leur exposé oral ou par affiche.

Site web de l'événement : <https://2019oncopedia.sciencesconf.org/>

Thursday 12 December

14:00 **Welcoming and Introduction.** Marie Castets - Christophe Grosset

Session 1

Chairmen : Marie Castets - Christophe Grosset

- 14:10 **Carolina Armengol** (IGTP, Barcelona) Invited Speaker
Hepatoblastoma and the PHITT project.
- 14:55 **Cédric Maurange** (UMR7288, Marseille) Selected Speaker
Coopted temporal patterning governs cellular hierarchy, heterogeneity and metabolism in Drosophila neuro-developmental tumors.
- 15:15 **Marina Pierrelveclin** (UMR7021, Strasbourg) Selected Speaker
Hypoxia involvement in pediatric osteosarcomas and its recreation in 2D and 3D preclinical models.
- 15:35 Sponsor presentation : NEB

15:50-16:10 Coffe break

Session 2

Chairmen : Béatrice Turcq - Stéphane Ducassou

- 16:10 **Valérie Castellani** (Institut NeuroMyoGène, Lyon) Invited Speaker
Generating human tumors and derived metastasis in targeted tissues of the avian embryo: a paradigm to investigate the interplay between tumoral cells and the embryonic microenvironment for cancers with prenatal origin.
- 16:40 **Sandrine Valsesia-Wittmann** (UA8, Lyon) Selected Speaker
Repurposing Rotavirus Vaccines for Intratumoral Immunotherapy can overcome Resistance to Immune Checkpoint Blockade through RIG-I activation.
- 17:00 **Marie Castets** (CRCL, Lyon) Selected Speaker
Induction of TLR3-dependent cell death in caspase-8 deficient neuroblastoma cells.
- 17:20 **Quentin Bailleul** (U908, Lille) Selected Speaker
Impact of H3.3K27M mutation on Diffuse Intrinsic Pontine Glioma's resistance to treatment.

17:40-18:10 Break

Session in french for all
Cancers de l'enfant :
Quoi d'neuf Doc ?

18:10-18:40

La parole aux doctorants

Repositionnement de drogues.

Jeremy Ariey-Bonnet, (UMR7258, Marseille)

Hétérogénéité tumorale et approche single cell.

Mélanie Lavaud, (UMR1238, Nantes)

Identité des tumeurs par séquençage et médecine personnalisée.

Paul Huchedé, (U1052, Lyon)

18:40-19:00

La parole à l'expert

Spécificités des cancers pédiatriques.

Stéphane Ducassou

(CHU/ Inserm U1218, Bordeaux)

19:00-19:30

Débat général

Échanges associations/chercheurs/public

19:30 Cocktail apéritif

Friday 13 December

Session 3

Chairmen : Françoise Rédini - Patrick Auguste

- 09:00 Gilles Pagès (IRCAN, Nice) Invited Speaker
Towards the development of new therapeutic strategies for medulloblastoma.
- 09:30 Malak Alannan (U1035, Bordeaux) Selected Speaker
Novel Lipid-Modulating Role of Meprin a in Liver Cancer.
- 09:50 Maïlys Rossi (UMR7258, Marseille) Selected Speaker
Repositioning of beta-blockers as anticancer agents for the treatment of medulloblastoma : new hope for children with high-risk brain tumors?
- 10:10 Sponsor presentation : **Active Motif**

10:25-11:00 **Coffe break**

Session 4

Chairmen : Véronique Trézéguet - Aksam Merched

- 11:00 Raj Sewduth (VIB, Ghent) Selected Speaker
Role of Lztr1 inactivation in schwannomatosis versus Noonan syndrome.
- 11:20 Chloé Dhunputh (U1218, Bordeaux) Selected Speaker
Combination of the CDK4/CDK6 inhibitor palbociclib and the mTOR inhibitor everolimus in childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia with CDKN2A/2B deletion and/or PTEN loss.
- 11:40 Nicola Mosca (U1035, Bordeaux) Selected Speaker
Role of LHX2 in hepatoblastoma.

12:00-14:30 **Lunch + Poster session**

Chairmen : Véronique Trézéguet - Aksam Merched

- 14:30 Giuseppe Gasparre (CRBA, Bologna) Invited Speaker
How twisting cancer cell metabolism may affect macrophages.

- 15:15-15:30 **Award winners, concluding remarks and conference ending.**
Marie Castets - Christophe Grosset