

Bilan du colloque TEMTIA X
7-10 Novembre 2022

TEMTIA X

TENTH EMT INTERNATIONAL ORGANIZATION MEETING

CONVENORS: PIERRE SAVAGNER, ALAIN PUISIEUX

NOV. 7-10, 2022
CURIE INSTITUTE
PARIS FRANCE



Speakers, Moderators

- Brabletz T (FAU, DE)
- Brunet T (I Pasteur, FR)
- Campbell K (Sheffield U, UK)
- Chouaib S (Gustave Roussy, FR)
- Dongre A (Cornell U, US)
- Daignan-Fornier B (Bordeaux U, FR)
- Fendt S (VIB, BE)
- Ganesh K (MSKCC, US)
- Guen V (Nantes U, FR)
- Hugues CC (UC Irvine, US)
- Huang R (NTU, TW)
- Humbert PO (La Trobe U, AU)
- Kurie JM (MDA Texas U, US)
- Newgreen DF (AU)
- Patel J (QUT, AU)
- Pastushenko L (ULB, BE)
- Rodriguez R (I Curie, FR)
- Runyan RB (Arizona U, US)
- Sheng G (Kumamoto U, JP)
- Stanger BZ (Pennsylvania U, US)
- Théveneau E (Toulouse U, FR)
- Taube JH (MDA Texas U, US)
- Terry S (Gustave Roussy, FR)
- Thierry JP (Paris Cité U, FR)
- Thompson EW (QUT, AU)
- van Rheeën J (NCI, NL)
- Vignjevic D (I Curie, FR)
- Weinberg RA (MIT, US)
- Xing J (Pittsburg U, US)
- Yang J (UCSD, US)

Local Organizing Committee

- Berx G (Ghent U, BE)
- Gilles C (Liège U, BE)
- Polette M (Reims U, FR)
- Thierry JP (Paris Cité U, FR)

International Scientific Advisory Committee

- Blanpain C (ULB, BE)
- Huang R (NTU, TW)
- Jolly MK (BSSE IIS, IN)
- Nieto MA (CSIC/UMH, ES)
- Runyan RB (Arizona U, US)
- Thompson EW (QUT, AU)
- Williams E (QUT, AU)
- Yang J (UCSD, US)

Information, Registration: www.emtmeeting.org



The EMT International
Association (TEMTIA.org)





Contexte

La dixième édition du colloque TEMTIA (The Epithelial-Mesenchymal Transition International Association) s'est tenu à Paris dans l'amphi C. Burg de l'Institut Curie du 7 au 10 Novembre 2022. Ce colloque rassemble la communauté internationale des chercheurs intéressés dans le processus de transition épithélio-mésenchymateux (EMT), dans les contextes physiologiques du développement embryonnaire et de la cicatrisation, mais aussi de la progression tumorale et de la résistance au traitement. Le colloque était organisé par Pierre Savagner, Chercheur permanent à Gustave Roussy, Villejuif, et Alain Puisieux, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie, Paris, avec l'aide des comités locaux (G. Berx, C. Gilles, M. Polette, J.P. Thiery) et internationaux (C. Blanpain, R. Huang, M. Jolly, A. Nieto, R. Runyan, R. Thompson, E. Williams and J. Yang). Le colloque a également bénéficié de l'aide logistique de l'Institut Curie avec la participation active de Claire Morel, Chargée de projets événementiel scientifique.

Le programme s'est enrichi grâce à l'expérience acquise lors des éditions précédentes, en intégrant la notion de plasticité cellulaire, avec des composantes cellules souches, résistance au traitement, régulation de l'intégrité génomique et de l'apoptose selon les contextes. Des sessions intégrant modélisation biomathématiques, analyse au niveau "single-cell", modulation de la réponse immunitaire sont venues compléter les sessions traditionnelles développement et cancer. Nous avons renforcé la tenue de tables rondes, clôturant les sessions cancer et développement, pour débattre des questions sémantiques attachées au processus d'EMT, confronté aux notions de plasticité et de dédifférenciation partielle décrites au cours de la morphogénèse comme de la progression tumorale. Cette année, nous avons également renforcé la pertinence cancer en invitant des cliniciens et pathologistes, notamment de l'Institut Curie, dans le cadre de tables-rondes. Sur le plan thématique, une nouvelle session a conclu le colloque en proposant d'examiner l'origine évolutive et le sens biologique du processus de transition épithélio-mésenchymateux, aux frontières de l'émergence de la pluricellularité au cours de trois présentations et une table ronde.

En ce qui concerne les intervenants, nous avons écouté 29 speakers invités, 15 présentations courtes sélectionnées d'après les abstracts et 3 tables rondes. Parmi les orateurs et modérateurs, nous avons 8 Français et 9 européens (non-Français) pour 28 internationaux (non-européens). Nous avons réuni certains intervenants bien connus de la communauté EMT (Jean-Paul Thiery, Robert Weinberg, Thomas Brabletz, Guojun Sheng...), mais veillé à un renouvellement significatif des intervenants avec un taux de renouvellement d'environ 50%.

Nous avons conservé le format original de ces colloques en associant une approche très pluridisciplinaire avec une collégialité illustrée notamment par la rédaction récente d'un article collectif de revue dans Nature MCB (Yang et al 2020) à la suite du dernier colloque à Kumamoto en 2019. Nous envisageons de rédiger un suivi à cet article intégrant les conclusions et recommandations de TEMTIA X.



Les participants dans l'amphithéâtre Constant Burg, à l'Institut Curie, 12 rue Lhomond, 75005 Paris



Programme et déroulement

TEMTIA X a démarré comme pour les deux dernières éditions de TEMTIA par une session dédiée aux étudiants, le "Early Career Forum". Cette session a fait intervenir Ray Runyan, un des "pères" de l'EMT pendant la morphogénèse cardiaque, qui a remis en place concept et voies moléculaires, dont historiquement le TGF β . Les présentations suivantes ont fait alterner modèles organoïde de cancer pancréatiques, analyse in silico de programmes EMT, et de nouvelles méthodes de détection de phénotypes EMT, précédant des présentations sur l'endo-EMT, un processus dont l'importance émerge, la déplétion de CD44, un antigène lié aux états précoces de différenciation par des facteurs de la coagulation, et sur les dynamiques et contrôles régulant l'EMT dans les cancers du sein. Une des intervenantes Australiennes, s'étant découverte positive pour le test COVID la veille au soir, a dû effectuer sa présentation par visioconférence depuis sa chambre d'hôtel.

Le colloque a ensuite été officiellement inauguré par une introduction de Alain Puisieux, Directeur du Centre de Recherche de l'Institut Curie et Pierre Savagner, Chercheur permanent à Gustave Roussy. La première présentation, la "Betty Hay Oration" qui commémore Elizabeth Hay, pionnière de l'EMT, a été l'occasion de revenir sur les 20 ans de TEMTIA, soulignant les liens scientifiques et personnels établis lors de ces rencontres tout autour de la planète (TEMTIA X est d'ailleurs la première édition à se dérouler en France). Après une présentation impressionnante de Jacco Van Rheenen, riche en vidéomicroscopie intravitale, une session dédiée aux liens EMT métabolisme a montré l'importance de cet aspect essentiel de la vie

cellulaire, et ses liens avec la progression tumorale et la plasticité cellulaire. Les présentations suivantes ont renforcé cette importance en analysant les besoins en nutriments des cellules cancéreuses et en citant l'utilisation d'inhibiteurs métabolique comme des pistes thérapeutiques, notamment dans le ciblage de voies enzymatiques (S. Fendt) et liées aux métaux (R. Rodriguez).

Le lendemain, la session Développement a permis l'exploration d'une nouvelle phase d'EMT au cours de la formation de la membrane chorio-allantoïdienne chez le poulet (Guojun Sheng). Les liens entre EMT, caractères souches et ciliogénèse primaire sont ensuite analysés (Vincent Guen) ainsi que l'importance du microenvironnement et de la topologie locale illustrée notamment par les pressions exercées par les fibroblastes sur les cellules cancéreuses dans l'induction de la plasticité (Danijela Matic Vignjevic). Dans la même perspective, la plasticité des cellules endothéliales est ensuite analysée en termes de capacité morphogénétique (Chris Hughes) et de capacité souche (Jatin Patel). Une première table-ronde, modérée par Guojun Sheng permet ensuite de discuter du rôle des voies EMT au cours de l'organogénèse. Les sessions cancer sont inaugurées par une présentation de Robert Weinberg, sommité mondiale en cancérologie et pilier des problématiques EMT, qui nous a présenté un ciblage des cellules activant une voie EMT plus sensibles à l'activation de la ferroptose, voie de nécrose cellulaire. La plasticité des cellules de carcinome colorectal est ensuite décortiquée dans une quête combinant échantillons cliniques, modèles ex vivo et analyse moléculaire (Karuna Ganesh). La présentation suivante est revenue sur l'impact de la rigidité d'origine stromale sur les voies EMT (Jing Yang) pour terminer la journée avec une étude combinant analyse "single cell", "RNA velocity" et marqueurs métaboliques pour décrire des processus distincts d'EMT, liés ou non à la division cellulaire dans des cellules de lignée (Jianhua Xing).

Le jour suivant est le cadre de nouvelles présentations introduisant les contrôles de conformation de la chromatine liés aux régulations du phénotype cellulaire (Joseph Taube), et comment ces voies entraînent des changements du trafic intracellulaire avec des phases de sécrétions ciblant directement le microenvironnement (Jonathan Kurie). La session suivante, davantage ciblée sur les liens entre l'EMT et la réponse immunitaire, démonte les mécanismes impliquant les points de contrôle de cette réponse (Anushka Dongre), en lien avec des voies d'activation faisant intervenir notamment l'hypoxie (Stéphane Terry). La seconde partie de l'après-midi a permis de se rapprocher des ciblage de l'EMT dans une perspective clinique, exploitant les stades intermédiaires d'EMT (Ievgenia Pastushenko) et plus généralement les stratégies de ciblage thérapeutique de l'EMT par l'un des fondateurs historiques du domaine (Jean-Paul Thiery). Après une courte présentation d'une entreprise pharmaceutique décrivant des approches ciblant l'EMT, une table ronde modérée par Thomas Brabletz a permis de confronter chercheurs, pathologistes et cliniciens dans leur intérêt pour les voies EMT en clinique anti-cancéreuse.

Le dernier jour a été scindé en deux sessions. Une première session, partagée partiellement en visioconférence avec l'APOCB et l'ICCB à Taipei a impliqué une présentation des régulations génomiques liées à des phases progressives d'EMT au cours de la progression carcinomateuse (Ruby Huang). Elle a été complétée par deux présentations décrivant en détail les mécanismes EMT se déroulant pendant l'émigration des cellules de crêtes neurales (Eric Théveneau) et décrivant la coordination de ces mécanismes pendant plusieurs phases de développement de la drosophile (Kyra Campbell).

La dernière session a permis de creuser les origines évolutives de l'EMT pour en cerner le sens biologique à travers deux organismes primitifs: les contrôles de mise en place de la polarité chez le *Trichoplax*, étudiés notamment en envoyant cet organisme très simple dans des fusées spatiales pour les libérer de la pesanteur (Patrick Humbert), ainsi que l'étude des changements de phases chez les choanoflagellés, petits organismes unicellulaires avec des phases pluricellulaires dans leur cycles de vie (Thibaut Brunet). Une dernière présentation a permis de peser les notions d'organisation pluricellulaire dans les cancers (Bertrand Daignan-Fornier). Une table ronde modérée par Ray Runyan a conclu le colloque, permettant de pondérer le sens du processus d'EMT et redéfinissant les origines sémantiques et fonctionnelles du concept.

Le colloque a permis de nombreux échanges. Un très grand nombre de questions ont été adressées aux intervenants, permettant de nombreuses discussions souvent transdisciplinaires pour le bénéfice de tous. Les sessions posters (37 posters) ont été très animées et vivantes, permettant aux présentateurs de défendre leur projet devant un auditoire plus restreint et directement intéressé.



Prix et récompenses

Comme pour les éditions précédentes, plusieurs distinctions ont été attribuées. Le prix E. Hay, décerné à une scientifique indépendante établie depuis moins de 5 ans a été attribué à Dana Ishay-Ronen du Sheba Medical Center, Israël pour son travail sur les mutations BRCA1 dans les cancers du sein, en lien avec l'EMT.

Les prix "Travel Awards" ont été attribués à Zhen Zhang et Aya Ben ISSA, basés sur leur présentation et posters sur la détection des phénotypes EMT dans les biopsies liquides (Z.Z.) et l'impact de la rigidité matricielle sur les modulations de phénotype (A.B.I.). Finalement, les prix "Posters" ont été attribués à Isabelle Armstark (Expression de Zeb1 dans les fibroblastes du stroma de cancers pancréatiques), Laurent Fattet (Rôle de Twist dans la transduction de l'impact de la rigidité matricielle), Jeff Haerincq, Aristedeis Papargyriou (hétérogénéité cellulaire et morphogénétique dans des organoïdes d'adénocarcinomes pancréatiques), Amélie Villard (Clivage de CD44 par le FT, une protéine liée à la coagulation, dans les cellules subissant une EMT), Holly Whitfield (Analyse de programmes transcriptionnels de l'EMT) et Bree Wright (Modulation de la polarité chez *Trichoplax adherens*, un organisme primitif aux origines de la pluricellularité), incluant 3 intervenants de la session ECF.

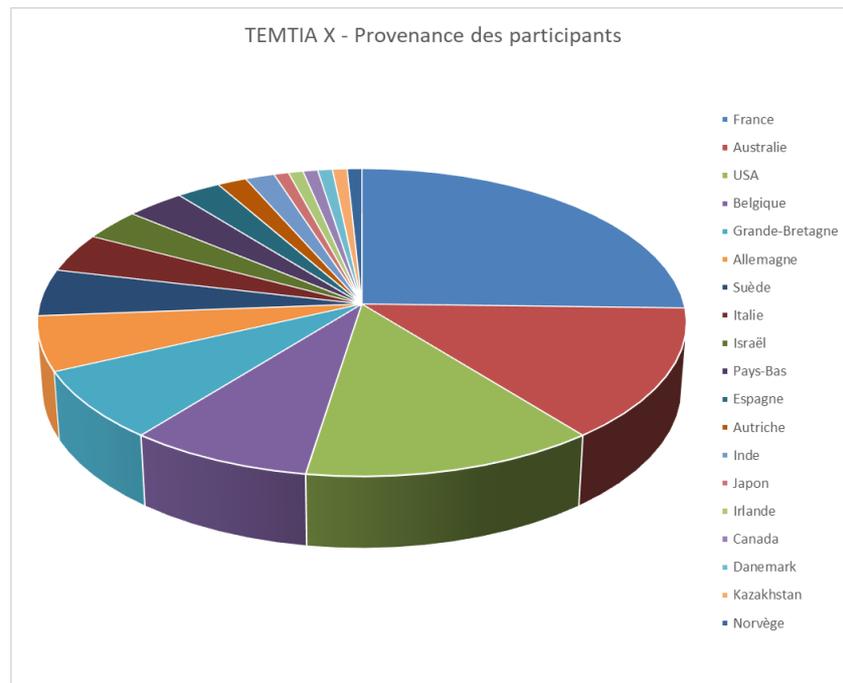


Session poster du 7 novembre 2022



Participants

Malgré une campagne intensive d'information, le nombre de participants est resté analogue à celui de 2019, en lien clair avec les restrictions récentes de voyage international. Plusieurs candidats au colloque ont été notamment arrêtés dans leur projet par des procédures d'obtention de visa trop longues. Nous avons tout de même rempli l'amphithéâtre avec près de 150 participants, provenant de partout dans le monde.



Provenance des participants au TEMTIA X



Bilan budgétaire

L'utilisation de l'amphithéâtre Burg de l'Institut Curie à prix coûtant nous a permis de mener un colloque à budget modéré, le gala étant autofinancé. Les sponsors nous ont permis d'équilibrer le budget, avec la participation de La Ligue contre la Cancer, la Société Française du Cancer, l'Institut Servier, Genentech, l'American Association for Anatomy, *Developmental Dynamics*, ainsi bien entendu que les contributions de l'Institut Curie et de Gustave Roussy. Le budget a été complété par les fonds de TEMTIA, destinés à cet usage, et par, évidemment, le montant des inscriptions.



En conclusion

Ce colloque a permis à la communauté EMT de se retrouver après 3 ans d'intervalle. Les commentaires des participants sont très positifs et nos efforts pour sélectionner des présentations de haut niveau ont clairement contribué à cette réussite. Les points forts ont probablement été les interactions développement-cancer, toujours une source de réflexion de part et d'autre. En ce qui concerne plus spécifiquement le cancer, les sessions "Métabolisme" et "Réponse immune" apportent de nouveaux éclairages sur les mécanismes d'induction et l'impact clinique de l'EMT en oncologie. Sur le plan sémantique, la dernière session a apporté un éclairage nouveau et intrigant sur l'origine évolutive du processus d'EMT, en remontant très loin dans l'histoire des organismes vivants sur la planète. La prochaine version de ce colloque devrait se tenir en 2024 aux USA ou en Inde, en fonction de la solidité des dossiers en cours de constitution.

Le comité francophone du TEMTIA 10^{ème} édition



Annexe: Programme du colloque

November 7th

10.00 am | Early Career Forum

1.00 pm | Registration – Coffee

2.00 pm | Alain Puisieux, Institut Curie, Paris, France, and Pierre Savagner, Gustave Roussy, Villejuif, France

Introduction

2.15 pm | Rik Thompson & Don Newgreen, QUT, Brisbane, Australia

Betty Hay oration: La Joie de TEMTIA over 20 years: People, Places, Progress & Pitfalls

3.00 pm | Jacco van Rheenen, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands

Intravital microscopy reveals the stemness potential of EMT hybrid states

Chair: Elizabeth Williams / EMT & Metabolism

3.30 pm | Sarah Fendt, KU Leuven, Louvain, Belgium

Nutrient dependencies of metastasis formation

COFFEE BREAK, Green café

4.30 pm | Raphaël Rodriguez, Institut Curie, Paris, France

Regulation of epithelial mesenchymal plasticity by iron: therapeutic opportunities

5.00 pm | Ben Z. Stanger, Pennsylvania University, Philadelphia, US

Cellular plasticity mediates acquired resistance to immunotherapy

5.30 pm | Short talk – Paolo Ceppi, University of Southern Denmark, Denmark

Propionate Targets Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Non-Small Cell Lung Carcinoma

5.45 pm | Short talk – Gregory R. Monteih, University of Queensland, Brisbane Australia

Association between a force activated ion channel and epithelial-mesenchymal plasticity in breast cancer cells.

WINE & CHEESE and POSTER SESSION, Green café

November 8th

WELCOME COFFEE, Green café

Chair: Guojun Sheng / Developmental EMT

9.00 am | Guojun Sheng, IRCMS, Kumamoto University, Kumamoto, Japan
Mesothelial EMT in chorioallantoic membrane (placenta) formation

9.30 am | Vincent Guen, Nantes University, Nantes, France
Un(MaSC)ing the ability of EMT programs to induce primary ciliogenesis to regulate mammaryogenesis and claudin-low breast tumorigenesis

10.00 am | Danijela Vignjevic, Institut Curie, Paris, France
Cancer-associated fibroblasts actively compress cancer cells and modulate mechanotransduction

10.30 | Short talk - Caroline Hookway, Allen Institute, Seattle, USA
The Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in early differentiation: integrating and interrogating cell organization, cell behavior, and cell identity

COFFEE BREAK, Green café

Chair: Jean-Paul Thiery / EndoMT

11.15 am | Chris Hughes, University of California, Irvine, US
Endothelial-mesenchymal transitions in angiogenesis

11.45 am | Jatin Patel, QUT, Brisbane, Australia
The role of resident vascular stem cells in driving EndoMT

LUNCH BREAK, Green café

1.45 pm | Guojun Sheng, IRCMS, Kumamoto University, Kumamoto, Japan
Round table: EMT in morphogenesis

Chair: Geert Berx / EMT & Cancer 1

2.15 pm | Bob Weinberg, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, US - *visioconference*
Control of the EMT on the tumor

2.45 pm | Karuna Ganesh, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New-York, US
Dissecting tumor regenerative plasticity in colorectal cancer

3.15 pm | Short talk – Balakrishnan Solaimuthu, The Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel
Heparan sulfate synthesis is a central component of the EMT program

3.30 pm | Short talk – Chrysoula Tsigioti, Uppsala University, Sweden
*Loss of *SNAI1* induces cellular plasticity in invasive triple-negative breast*

3.45 pm | Short talk – Dana Ishay-Ronen, Sheba Medical Center INSTITUT, Israel
BRCA1-mutation predisposes normal mammary epithelium to cell type transitions

4.00 pm | Short talk – Marc Stemmler, Friedrich Alexander University, Erlangen, Germany
ZEB1 regulates cell diversification of cancer-associated fibroblasts (CAFs) crucial for immune evasion in colorectal cancer

COFFEE BREAK, Green café

4.45 pm | Jing Yang, UC San Diego Health, San Diego, US
Regulation of Epithelial-Mesenchymal Plasticity and Tumor Metastasis by Extracellular Matrix Stiffness

5.15 pm | Jianhua Xing, University of Pittsburgh, Pittsburgh, US
Data-drive trajectory reconstruction reveals cell cycle-dependent EMT transition paths

5.45 pm | Short talk – Caterina La Porta, Milan University, Milan, Italy
Classification of triple-negative breast cancers through a Boolean network model of the epithelial-mesenchymal transition

6.00 pm | Short talk – Chonghui Cheng, Baylor College of Medicine, USA
Pervasive alternative splicing switching during EMT

6.15 pm | Short talk – David Cook, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Toronto, Canada
A specialist-generalist framework for epithelial-mesenchymal plasticity in cancer

COCKTAIL and POSTER SESSION, Green café

SPEAKERS' DINER

November 9th

WELCOME COFFEE, Green café

Chair: Thomas Brabletz / EMT & Cancer 2

9.00 am | Joseph H. Taube, Baylor University, Waco, US
Chromatin dynamics and epigenetic regulation of reversible EMT

9.30 am | Jonathan Kurie, MD Anderson Cancer, Texas, USA
EMT activates a Golgi-dependent secretory program that reshapes the tumor microenvironment

10.00 | Short talk - Prashant Kumar, Karkinos Healthcare, Maharashtra, India
Pan-cancer quantitation of epithelial-mesenchymal transition dynamics using targeted proteomics approach for advancing novel therapeutics

COFFEE BREAK, Green café

Chair: Christine Gilles / EMT & immune response

10.45 am | Anushka Dongre, Cornell University, Ithaca, US

Epithelial-Mesenchymal plasticity drives refractory responses of breast carcinomas to immune checkpoint blockade therapies

11.15 am | Stephane Terry, Gustave Roussy, Villejuif, France

Role of hypoxia, EMT and AXL in cancer immune escape

11.45 am | Short talk – Arpita Poddar, Fiona Elsey Cancer Research Institute, Ballarat Central VIC, Australia

Determinants of EMT and immune checkpoint regulators as prognostic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma

LUNCH BREAK, Green café

Chair: Rik Thompson / EMT & cancer targeting

1.30 pm | Ievgeniia Pastushenko, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Mechanisms regulating EMT transition states

2.00 pm | Jean-Paul Thiery, Gustave Roussy, Villejuif, France

Epithelial mesenchymal transition in carcinoma; therapeutic intervention

2.30 pm | Short talk – Véronique Delmas, Institut Curie, Orsay, France

Loss of E-cadherin induces expression of GRPR, a therapeutic target for metastatic melanoma

2.45 pm | Short talk – Steven Goossens, Ghent University, Ghent, Belgium

Development and validation of a high-throughput screening pipeline of compound libraries to target EMT in malignant breast and colorectal cancer

COFFEE BREAK, Green café

3.30 pm | Short talk – Transcenta Therapeutics, China

Industrial

3.45 pm | Short talk – Loukia Karacosta, MD Anderson Center, Texas, USA

Evidence of an MET state in liquid biopsies of late-stage NSCLC patients

4.00 pm | AWARD CEREMONY

4.15 pm | Thomas Brabletz, Friedrich Alexander University, Erlangen, Germany

Round table: EMT and clinical perspectives

5.00 pm | AG TEMTIA or Poster session

GALA DINNER at 8.00 pm

Le Procopé, 13 rue de l'Ancienne Comédie, 75006 Paris, France

November 10th

WELCOME COFFEE, Green café

Chair: Ruby Huang / Joint session with ICCB & APOCB

9.00 am | Ruby Huang, Nanyang Technological University, Singapore -
visioconference

3D genome organization in the epithelial-mesenchymal transition spectrum

9.30 am | Eric Theveneau, Toulouse University, Toulouse, France

Non-canonical functions of matrix metalloproteinases during EMT of Xenopus neural crest cells

10.00 am | Kyra Campbell, University of Sheffield, Sheffield, UK

Deconstructing how EMT transcription factor activation leads to coordinated changes in multiple cellular processes

COFFEE BREAK, Green café

Chair: Ray Runyan / EMT & beyond

11.00 am | Patrick O. Humbert, La Trobe University, Bundoora, Australia

Understanding cell polarity and its transitions in the simplest animal on earth and beyond

11.30 am | Thibaut Brunet, Institut Pasteur, Paris, France

A flagellate-to-amoeboid switch in the closest living relatives of animals

12.00 pm | Bertrand Daignan-Fornier, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Cancer and multicellularity: general ideas and an experimental approach

12.30 pm | Ray B. Runyan, University of Arizona, Tucson, US

EMT and Beyond- A Roundtable discussion

END + LUNCH BREAK, Green café